

# **DIFICULDADES DE INTERPRETAÇÃO NO DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO DE ATIPIAS ESCAMOSAS DE SIGNIFICADOS INDETERMINADO POSSIVELMENTE NÃO NEOPLÁSICA (ASC-US).**

**PIERRO, Bianca; ETLINGER, Daniela**  
pierro.biomed@hotmail.com  
Centro de Pós Graduação Oswaldo Cruz

**Resumo:** *Existe atualmente grande preocupação com a melhoria no diagnóstico citológico de HPV através da introdução de critérios não clássicos para o seu diagnóstico, tendo em vista a elevada frequência da infecção viral, bem como o seu potencial carcinogênico. O objetivo do trabalho foi ressaltar os problemas mais importantes ao diagnosticar uma atipia de significado indeterminado. Os problemas encontrados nos critérios não clássicos são devido à falta de uniformização dos critérios citológicos, dos laboratórios e entre citologistas. Outro fator relevante são os gastos envolvidos após um diagnóstico de atipia. A correlação clínica na maioria das vezes são discordantes com as atipias em questão, visto que, na maior parte das vezes, nenhuma anormalidade é encontrada no exame colposcópico. Concluímos que existe uma hipervalorização dos critérios morfológicos, assim como a falta de reprodutibilidade entre laboratórios e citopatologistas, sendo necessário educação continuada e controle de qualidade nos laboratórios.*

**Palavras- Chave:** HPV, Câncer , Colo Uterino.

**Abstract:** *There is currently great concern to improve the cytological diagnosis of HPV by introducing non-classical criteria for its diagnosis, in view of the high frequency of viral infection and its carcinogenic potential. The objective was to highlight the issues most important to diagnose atypia significado undetermined. The problems encountered in classical criteria are not due to lack of standardization of cytologic criteria, laboratories and among cytologists. Another relevant factor is the costs involved after a diagnosis of atypia. The clinical correlation are mostly discordantes with atypia in question, since, in most cases, no abnormality is found in colposcopy. We conclude that there is an overestimation of morphological criteria, as well as the lack of reproducibility between laboratories and pathologists, requiring continuing education and quality control laboratories.*

**Keywords:** HPV, Cancer, Cervix.

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino ainda hoje permanece como o segundo tumor maligno mais comum em mulheres (SOUZA, 2004). O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima para 2012, 17.540 novos casos, sendo que para o Estado de São Paulo (SP) a taxa estimada é de 2.880 casos (INCA). No Brasil as taxas de mortalidade continuam elevadas, sendo este câncer um importante problema de saúde pública, ao contrário do que ocorre em países desenvolvidos (COSTA, 2011).

A prevenção e o diagnóstico precoce constituem as formas ideais para reduzir a morbidade e a mortalidade decorrentes das neoplasias do colo uterino, sobretudo nos países em desenvolvimento. Programas de rastreamento do câncer do colo uterino tem significativa importância pelo fato de interromperem a história natural da doença, pois detectam as lesões ainda em fase pré-invasora, sendo o exame de Papanicolaou o método preconizado pelo Ministério da Saúde para o rastreamento populacional (SEBASTIÃO, 2004).

No entanto, apesar do exame citológico ser extremamente importante e de grande significado diagnóstico e clínico, existe a preocupação intensa em relação à veracidade das informações, ou seja, são necessárias estratégias de controle da qualidade dos exames realizados e capacitação do profissional responsável por estes resultados para minimizar as discrepâncias entre os laudos, aumentar a sensibilidade do exame e, principalmente, para a padronização das análises (VAUCHER, 2005).

Para uniformizar o sistema de terminologias para este método diagnóstico, foi criado o Sistema Bethesda (TBS) em uma reunião de especialistas realizada na cidade de mesmo nome em Maryland (EUA), em 1982, que tinha por objetivo desenvolver um sistema de descrição dos esfregaços de Papanicolaou que representaria a interpretação citológica de um modo claro e relevante para o clínico (BETHESDA, 2005). Em 1988 e 1991 novas reuniões foram realizadas para atualizar as categorias diagnósticas, sendo que de todas as alterações introduzidas pelo TBS, provavelmente nenhuma foi tão problemática e controversa como as “células escamosas atípicas de significado indeterminado”.

Na concepção inicial do TBS, ASC-US seria um diagnóstico de exclusão, pois deveria ser aplicado aos esfregaços que mostrassem alterações que superassem as atribuíveis a modificações reacionais, mas eram insuficientes (quantitativamente ou qualitativamente) para diagnóstico de lesão intraepitelial. Já em 1991, as categorias ASC-US “favorecendo reação” e ASC-US “favorecendo displasia” foram separadas, resultando em melhoria do valor preditivo dos esfregaços (BETHESDA, 2005).

Em 2001 foi realizada nova revisão, que não modificou, na essência, os critérios morfológicos, mas trouxe a proposta de mudança na interpretação e nova divisão desta categoria. A nomenclatura recomendada a partir de 2001 passa a ser a de “células escamosas atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas” (ASC-US) e de “células

escamosas atípicas não podendo excluir lesão de alto grau” (ASC-H), mostrando resultados mais consistentes (ANDRADE, 2006).

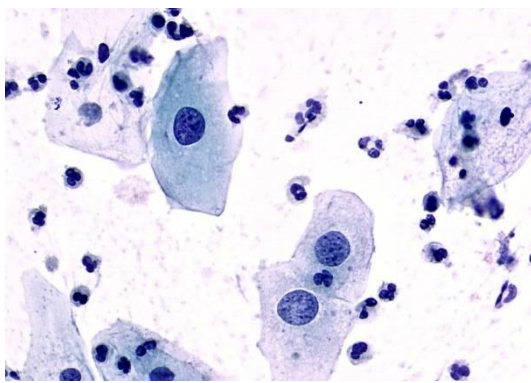
Tendo em vista a dificuldade em padronizar esta categoria diagnóstica, o objetivo do estudo foi buscar na literatura quais as dificuldades no diagnóstico de ASC-US e as alternativas propostas para assegurar à paciente a melhor conduta clínica frente ao diagnóstico de ASC-US.

## 2 DIFICULDADES NO DIAGNÓSTICO DE ASC-US

### 2.1 Critérios morfológicos

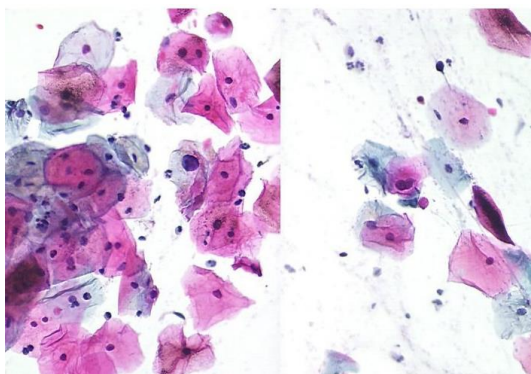
De acordo com o TBS, existem alguns critérios morfológicos convencionais que são adotados para o diagnóstico de ASC-US, sendo eles:

- Aumento nuclear de duas a três vezes o tamanho normal do núcleo de uma célula escamosa intermediária, com um discreto aumento da relação núcleo/citoplasma, variação no tamanho e forma nuclear;
- Binucleação pode ser observada;
- Hiper cromasia discreta pode estar presente, mas a cromatina mantém igualmente a distribuição sem granulações;
- Membranas nucleares usualmente são suaves e regulares, algumas irregularidades discretas podem ser observadas (SOLOMON, 1998).



Fonte: [http://screening.iarc.fr/atlascyto\\_list.php?cat=F1a1a&lang=4](http://screening.iarc.fr/atlascyto_list.php?cat=F1a1a&lang=4)

**Figura 1.** ASC-US. Núcleos discretamente aumentados.



Fonte: [http://screening.iarc.fr/atlascyto\\_list.php?cat=F1a1a&lang=4](http://screening.iarc.fr/atlascyto_list.php?cat=F1a1a&lang=4)

**Figura 2.** ASC-US. Núcleo aumentado, regular, com cromatina homogênea, circundado por um halo claro mal definido; À direita, célula eosinofílica binucleada com a cromatina homogênea e densa

## **2.1 Reprodutibilidade**

Os diagnósticos de atipias são de difícil reprodutibilidade em razão da grande gama de variáveis possíveis de serem encontradas e muitas vezes sobreponíveis a alguns critérios usados para definir uma lesão intraepitelial (ARBYN, 2004). Uma das consequências da baixa reprodutibilidade é a grande variação das porcentagens de casos com este diagnóstico citológico entre os diferentes laboratórios (SOUZA,2004).

No estudo de Pereira et al demonstrou a variabilidade diagnóstica desta categoria, onde foram analisados amostras colhidas por citologia convencional e citologia em meio líquido, diagnosticando 97 casos de ASCUS, sendo que em apenas 13 (13,4%) houve concordância entre os métodos (PEREIRA, 2005). Estudo realizado pelo *American College of Pathologists*, obteve 16% de concordância entre os diagnósticos de ASC-US, demonstrando a baixa reprodutibilidade do diagnóstico (GATSCHA, 2001).

A associação de infecções, principalmente por *Candida sp* e *Trichomonas vaginalis* podem mimetizar um diagnóstico de ASC-US, podendo diminuir a reprodutibilidade do exame, enquanto na realidade se trata de um processo inflamatório intenso, portanto, não devemos utilizar o ASC-US na vigência destes agentes (LIMA, 2001).

## **2.2 Correlação clínica**

Segundo Souza et al. (2004), cerca de 70% das mulheres portadoras de esfregaço com diagnóstico de ASC-US não possuem lesão cervical visível ao exame colposcópico; 20 a 40% terão uma lesão intraepitelial escamosa associada, sendo que em 5 a 15% será com a lesão de alto grau. E, embora seja raro, um carcinoma oculto pode estar presente em 0,1% das vezes.

A recomendação clínica para o seguimento de paciente com diagnóstico colpocitológico de ASCUS é a repetição da colpocitologia em seis meses. A segurança nessa conduta é falha, pois, embora seja raro confundir achados citológicos de ASCUS com os de câncer invasor, a correspondência com lesão intraepitelial de alto grau (HSIL) pode chegar a 15%. Nesses casos, as possibilidades de a lesão evoluir para o carcinoma invasivo são bem maiores do que quando comparadas a todos os demais resultados possíveis, e essa espera pode alterar o prognóstico da paciente (KINNEY, 1998).

## **3 INDICADOR DE QUALIDADE DO EXAME CITOPATOLÓGICO**

A frequência dos laudos de ASCUS após a análise do esfregaço é normalmente vista como indicador da qualidade dos exames de um laboratório. Com as normatizações recentes nos critérios diagnósticos, os resultados de ASCUS devem estar entre 3 e 5% do total dos esfregaços. Caso a porcentagem seja maior, deve-se pensar em excesso de diagnóstico das alterações reativas benignas, inflamatórias e reparativas, comumente secundárias à pressão médico-legal, resultando encaminhamentos desnecessários para exame colposcópico 6. Na

literatura, são considerados aceitáveis taxas inferiores à 5% do total de exames realizados (SOLOMON, 1998).

#### 4 DISCUSSÃO

No entanto, como vimos os esfregaços com esses achados (ASC-US) correspondem à soma de todos os outros diagnósticos citológicos relevantes do ponto de vista oncológico e entre eles estão, portanto, quase a metade de todas as lesões de alto grau comprovadas histologicamente. (SOUZA, 2004).

De acordo com um estudo de 208 casos de ASC-US, observou-se atipia em 60% dos casos em que foi realizada a colposcopia e acompanhando 86 pacientes com diagnóstica de ASC-US, dentro de 4 a 6 meses após a primeira citologia detectou-se a presença de lesão em 12,5% (ELEUTÉRIO JUNIOR, J, 2000). Observaram também que 10,9% tiveram um exame subsequente, entre 3 e 6 meses, evidenciada citologicamente uma lesão intra epitelial escamosa de baixo grau, e m 1,6% foi identificada lesão intra epitelial escamosa de alto grau. (ELEUTÉRIO JUNIOR, J, 2000).

Em contrapartida, em um estudo envolvendo 111 mulheres com diagnóstico de ASC-US, destas 80 (72%) mostraram achados colposcópicos anormais. De 38 (34%) paciente submetidas a biópsia de colo uterino, o exame não revelou atipias epiteliais em 39% dos casos, sendo que os espécimes restantes 61% demonstraram lesões intra epiteliais escamosas, representadas principalmente por infecção pelo HPV. Chamando a atenção para 3 casos de alto grau. (LIMA, 2001).

Um programa de comparação interlaboratorial do *American College of Pathologists* em citologia cérvico vaginal (PAP) relatou que 62% dos laboratórios subclassificaram mais de 50% dos ASC-US, favorecendo pré malignidade ou reação. O seguimento destes casos mostrou uma predição correta em cerca de metade deles (48,7% de ASC-US tipo reativo foram negativos para displasia e 46,5% das ASC-US tipo displásico foram displásicos (ELEUTÉRIO JUNIOR, J, 2000).

Os laudos indicativos de presença de células escamosas atípicas (significado indeterminado) são mais comuns que as mencionadas anteriormente (90%), mas estão associados a lesões de alto grau (NIC I, NIC II, NICIII) em apenas 10% dos casos (SOUZA, 2004).

Portanto, a utilização de critérios não clássicos de HPV pela citologia parece muito importante para maximizar a eficiência diagnóstica (JORDÃO, 2003).

Um dos pontos de controvérsias entre os citologistas está na categoria de “Células Escamosas atípicas de significado indeterminado” (ASC-US), as quais se caracterizam por anormalidades celulares mais intensas que reações inflamatórias reacionais, mas que são insuficientes para caracterizar um diagnóstico definitivo de lesão intra epitelial escamosa de

baixo grau (LSIL). Esses critérios para interpretação do diagnóstico de ASC-US envolvem subjetividade, conduzindo a baixa reprodutibilidade interpessoal e contribuindo para ampla variação das taxas reportadas por diferentes observadores e laboratórios (VAUCHER, 2005).

## **6 CONCLUSÃO**

Não há, ainda, conduta ideal para as pacientes com diagnóstico citológico de células epidermóides atípicas. As alternativas mais estudadas são: a repetição da citologia de 4 a 6 meses e encaminhamento para investigação se houver persistência do achado ou modificação para uma lesão propriamente dita.

O diagnóstico de ASC-US deve ser usado com precaução, apenas nos casos em que pareçam representar anormalidades pré neoplásicas, descartando o uso de atípias em paciente com candida *sp* ou *Trichomonas vaginalis*.

Em estudo observamos um frequente exagero diagnóstico, já que, na maior parte dos trabalhos são ressaltadas altas taxas de ASC-US, que depois de revisadas pelos citopatologistas e/ou citotecnologistas, o diagnóstico de reacional volta a predominar.

Não podemos deixar de relatar a importância do diagnóstico de ASC-US sendo que em todos os trabalhos estudados houve uma pequena taxa de lesão de alto grau primeiramente diagnosticada como ASC-US, o que evidencia a relevância diagnóstica dessa entidade.

O controle da qualidade da produção dos laboratórios e a educação continuada são fatores fundamentais para resultar em um bom diagnóstico citológico, assim minimizando as taxas de falso positivo e falso negativo.

## **7 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

### ***Agradecimentos***

*Agradeço primeiramente à Deus pela oportunidade de estar concluindo mais uma pós graduação.*

*Agradeço à Pesquisadora e grande amiga Daniela Etlinger por sua companhia nos momentos mais difíceis de minha vida e pela compreensão e colaboração em tudo que faço.*

*Agradeço finalmente aos meus pais pelo incentivo.*

## **REFERÊNCIAS**

ANDRADE, J.M. O diagnóstico de células escamosas atípicas em citologia oncológica cervical. Editorial. São Paulo. 2006.

ARBYN, M. *et al.* Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* p.280-93, 2004.

COSTA, R.F. *et al.* Prevalência de lesões intraepiteliais em atípicas de significado indeterminado em um serviço público de referência para neoplasia cervicais. *ACTA citológica.* São Paulo, v.24, n.3, p.400-406, 2011.

ELEUTÉRIO JUNIOR, J. *et al.* Atipia de células escamosas de significado indeterminado (ASCUS)- Estudo de 208 casos. *RBGO.* Fortaleza, v.22, n.3, p.135-139, 2000.

GATSCHA, R.M. *et al.* Smears diagnosed as Ascus: interobserver variation and follow-up. *Diagn. Cytopathol.*, 25(2): 138-40, 2001.

INCA- Instituto Nacional do Câncer (Brasil). Câncer do colo do útero. [Internet]. [acesso 2012 jul 11]. Disponível em:  
[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo\\_uterio](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio)

JORDÃO, A.V. *et al.* Importância da aplicação de critérios morfológicos não clássicos para o diagnóstico citológico de Papilomavírus Humano. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial.* Rio de Janeiro, v.39, n.1, p. 81-89, 2003.

KINNEY, W.K, Manos MM, Hurley LB, Ransley JE. Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally abnormal Papanicolaou diagnoses. *Obstet Gynecol* 1998; 91:973-6.

LIMA, D.N.O. *et al.* Diagnóstico citológico de ASCUS: Sua importância na conduta clínica. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial.* Rio de Janeiro, v.38, n.1, p.45-49, 2002.

PEREIRA, S.M.M. *et al.* O Impacto do diagnóstico citológico de atípicas indeterminadas no sistema público de saúde- The Impact of cytological diagnosis of undetermined atypias in public health system. *DST – J bras Doenças Sex Transm* v.17, n.4, p. 251-254, 2005.

SEBASTIÃO, A.P.M. *et al.* Estudo das atípicas indeterminadas em relação à prevalência e ao percentual de discordância nos casos do programa de prevenção do câncer uterino no Paraná. *Bras Patol Med Lab.* Paraná, v.40, n.6, p.431-438, 2004.

SHERLA, W.J.C, Philips Z. An evaluation of liquid-based cytology and human papillomavirus testing within the UK cervical cancer-screening programme. *Br J Cancer.* v.5, n.91, p.84-91, 2004.

SOLOMON, D, NAYAR, R. The 1988 Bethesda System for Reporting Cervical/ Vaginal Cytological Diagnosis. *National Cancer Institute Workshop.* V. 262, n.7, p.931-34, 1989.

SOLOMON, D, Frable WJ, Vooijs GP, Wilbur DC, Amma NS, Collins RJ et al. ASCUS e AGUS criteria. International Academy of Cytology task force summary. Diagnostic cytology towards the 21<sup>st</sup> century: an international expert conference and tutorial. Acta Cytol. V.42, n.1,p.16-24, 1998.

SOUZA, J.H.K. *et al.* Avaliação de lâminas de colpocitologia oncótica previamente diagnosticadas como ASCUS: Comparação interensaios e interobservadores. RBGO. Minas Gerais, v.26, n3, p. 233-240, 2004.

VAUCHER, R.A. *et al.* Índice de concordância entre dois diferentes observadores na revisão de esfregaços citológicos cérvico vaginais anteriormente diagnosticados como ASC-US: utilização da técnica convencional de Papanicolaou. Rio Grande do Sul. RBAC. v.38, n.1, p.29-33, 2006.