

**Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado: revisão da literatura****Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance: literature review**

Caumy Amorim Sampaio Júnior¹, Laís Rocha Lima², Ivisson Lucas Campos da Silva³

¹Biomédico especialista em Análises clínicas pela instituição IBPEX e Especialista em Citologia Clínica pela instituição ATENEU

²Biomédica especialista em análises clínicas pela IBRAS e em citologia clínica pela UNIPÓS. Mestranda em Ciências e Saúde (UFPI)

³Biomedico especialista em microbiologia aplicada às ciências da saúde pela UFPI. Mestrando em Ciências e Saúde (UFPI)

Endereço para correspondência: Universidade Federal do Piauí, Coordenação do Mestrado em Ciências e Saúde, Av. Frei Serafim, Nº 2280. Contato: (86) 9963-9590.

E-mail: caumyr.jr@hotmail.com

RESUMO

O câncer do colo uterino é uma das neoplasias malignas mais frequentes em mulheres, sendo o diagnóstico citológico a principal ferramenta para sua prevenção. Porém, a partir da revisão do Sistema Bethesda realizada em 1991, ocorreu a criação de uma nova categoria, as das ASCUS (atípicas escamosas de significado indeterminado), que vem criando muita polêmica com relação a sua terminologia e pelo seu uso discriminado como saída para as limitações dos microscopistas. O seguimento ideal para mulheres com diagnóstico de ASCUS é controverso e existem dúvidas de como realizá-lo. O objetivo desta revisão é discutir sobre esta nomenclatura e informar as condutas clínica perante este diagnóstico. Foi realizada revisão da literatura de estudos indexados em bancos de dados como Medline, Bireme e Pubmed.

Palavras - Chave: Câncer do colo uterino. Citologia. ASCUS. Conduta clínica.

ABSTRACT

Cancer of the cervix is one of the most common malignancies in women in the cytological diagnosis the main tool for prevention. However, from the review of the Bethesda System held

in 1991, was the creation of a new category, out of ASCUS (atypical squamous of undetermined significance), which is creating a lot of controversy regarding its terminology and its use as discriminated output the limitations of microscopists. The ideal follow-up for women with a diagnosis of ASCUS is controversial and there doubted how to accomplish it. The aim of this review is to discuss this nomenclature and inform clinical behaviors before this diagnosis. We performed a literature review of studies indexed in databases such as Medline, Pubmed and Bireme.

Keywords: Cervical cancer. Cytology. ASCUS. Conduct clinical.

INTRODUÇÃO

Estima-se que no Brasil o câncer de colo uterino seja a terceira neoplasia maligna mais comum entre as mulheres, sendo, entre elas, a quarta causa de morte por câncer. A principal estratégia utilizada para rastreamento desta neoplasia e de suas lesões precursoras é o exame citopatológico do colo uterino. O programa de combate ao câncer de colo de útero, baseado em triagem por citologia cervicovaginal, representa uma estratégia eficaz para a redução da morbidade e da mortalidade provocadas por essa doença. Porém, nenhum teste de screening tem 100% de sensibilidade e especificidade, resultados falsos positivos e falsos negativos podem ocorrer. Devido à sua simplicidade, reprodutibilidade e baixo custo, o diagnóstico citopatológico periódico tem se mostrado de grande utilidade para triagem do câncer de colo uterino em grandes populações (EULETERIO, 2000; LIMA, 2000; THULER et al., 2007 e MAEDA, 2004).

O exame citológico ou colpocitologia oncótica consiste em estudar as células cervicais descamadas ou mecanicamente removidas com auxílio de uma espátula ou escova, a fim de definir o grau de atividade biológica. É uma das estratégias de maior eficácia para a prevenção de câncer, entretanto, é necessária uma infra-estrutura complexa e bem organizada para obter resultados satisfatórios, por tratar-se de teste subjetivo (STOFLER, 2011). Em 1988, o Instituto Nacional do Câncer (*National Cancer Institute* - NCI), patrocinou a criação de nova e atualizada terminologia a ser utilizada nos laudos da colpocitologia oncótica, a “Classificação de Bethesda”, que visava a corrigir as falhas existentes na classificação de Papanicolaou e a imprimir mais uniformidade aos laudos citológicos dos esfregaços do colo uterino. As recomendações surgidas passaram a ser chamadas de Sistema de Bethesda - TBS – *The Bethesda System*. Com o TBS foram introduzidos os termos citológicos de lesões intra-epiteliais escamosas de baixo grau (LSIL) e lesões intra-epiteliais escamosas de alto-grau (HSIL). As LSIL compreendem os achados citopatológicos sugestivos de infecção pelo HPV e as neoplasias intra-epiteliais de grau leve (NIC I). Já as HSIL incluem as neoplasias intra-epiteliais de grau moderado (NIC II) e de grau acentuado (NIC III) (SOUSA et al., 2004).

Em 1991, o TBS foi revisto, criando uma nova categoria, a das ASCUS (atípias escamosas de significado indeterminado), compostas pelas alterações nas quais o citopatologista evidenciava distorções citológicas, mais intensas do que as verificadas em alterações inflamatórias, sem, entretanto, preencher os critérios para sua classificação como displásicas ou neoplásicas (LODI et al., 2012). Dos ditames do novo sistema este é o ponto

que mais tem causado polêmica, inclusive com relação à sua terminologia e ao seu uso discriminado como saída para as limitações dos microscopistas. Apesar da inespecificidade do termo, tem-se sugerido que se busquem pistas indicativas do processo subjacente e mais detalhes que ajudem a definir um laudo mais preciso. (EULETERIO et al., 2000) Esta revisão tem como objetivo discutir sobre esta nomenclatura e informar as condutas do clínico perante este diagnóstico.

METODOLOGIA

Foi adotada à pesquisa bibliográfica para a construção de um artigo de revisão e, assim atender aos objetivos propostos, sendo realizada a busca dos artigos nas bases eletrônicas Scielo, Capes, Pubmed, Bireme e MedLine, utilizando-se os seguintes termos descritores: “citologia”, “ascus” e “câncer cervical”. A busca das melhores evidências científicas disponíveis foi realizada no período entre 2000 e 2012, deu-se prioridade aos mais recentes, com maior nível de evidência, revisões narrativas e consensos de sociedades médicas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O câncer invasor do colo uterino continua sendo o segundo câncer mais freqüente entre as mulheres no mundo e o mais comum em países em desenvolvimento. Segundo a OMS, a cada ano são diagnosticados 470 000 novos casos de câncer cervical, e ocorrem aproximadamente 230 000 mortes, cerca de 80% delas em países em desenvolvimento (BRASIL, 2000). As técnicas diagnósticas estão mundialmente mais disponíveis, entretanto, a cobertura no Brasil, foi baixa nas últimas décadas, não havendo quedas significativas das taxas de mortalidade pelo câncer de colo uterino. Sua incidência é maior em mulheres com anos potenciais de vida, levando a grande prejuízo emocional, social e econômico. A doença associada ao papilomavírus humano (HPV) é por definição infecciosa, porém de grande importância no campo da oncologia, uma vez que este vírus é agente causal das lesões intra-epiteliais escamosas e no carcinoma cervical. A prevenção ao câncer do colo uterino consiste no seu diagnóstico precoce, mesmo antes da manifestação clínica. Os métodos diagnósticos das lesões induzidas por HPV são morfológicos, como o exame clínico, a citologia oncótica, a colposcopia e a histologia (padrão-áureo). A associação entre eles é a mais eficiente conduta utilizada no combate destas lesões (STOFLER, 2011).

Os programas de rastreamento do câncer do colo do útero baseados no exame citopatológico tem sua eficiência comprovada, tendo sido organizados e implantados com sucesso por muitos países, levando à significativa decréscimo nas taxas de incidência e mortalidade. Entretanto, apesar de ser um método eficiente e que demanda baixos custos para realização, seu desempenho tem sido questionado, mundialmente, devido às altas taxas de resultados falso-negativos. Desses resultados, 20% são atribuídos as falhas na análise microscópica e imperícia na liberação das atípias de significado indeterminado (TAVARES et

al., 2009). A grande preocupação que a categoria dessas atípicas de significado indeterminado gera é a de ser usada como via de saída para as limitações de quem interpreta a citologia cervicovaginal, pois em reexames histológicos não é raro serem encontradas alterações menores diagnosticadas primariamente como ASCUS, erro freqüentemente marcado pela subjetividade do observador, o que pode resultar em supertratamento e estresse para as pacientes. Por essa razão, vários programas de prevenção do câncer de colo uterino em todo mundo começaram a utilizar programas de controle de qualidade para garantir a credibilidade dos exames citopatológicos, principalmente durante as campanhas intensivas (SEBASTIÃO et al., 2004 e RAMOS et al., 2008).

Entre os indicadores propostos para avaliar a qualidade da citologia cervicovaginal, destacam-se a distribuição percentual de diagnósticos selecionados, a taxa de exames insatisfatórios e a razão entre o número de diagnósticos de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) e o número de lesões intra-epiteliais escamosas de alto grau (THULER et al., 2007). A freqüência 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. Desde a criação da classificação de Bethesda, a categoria composta pelos achados citopatológicos sugestivos de ASCUS é a que mais tem levado a discussões e indagações sobre sua reprodutibilidade e seu valor clínico. Logo após a sua criação, movimentos surgiram por parte dos ginecologistas clínicos sobre qual a conduta adequada a ser instituída e o seu porquê, visto que estava ocorrendo verdadeiro abuso na utilização dessa categoria pelos citopatologistas. Mesmo na presença de rigorosos critérios usados para o diagnóstico de ASCUS, o adequado manejo clínico diante desses resultados permanece controverso, tendo alguns artigos chegando a sugerir a eliminação da categoria ASCUS (PINTO et al, 2006; SOUSA et al, 2004 e LODI et al, 2012).

Cerca de 70% das mulheres portadoras de esfregaço com diagnóstico de ASCUS não possuem lesão cervical visível ao exame colposcópico. Importante também é o fato de que 20 a 40% das pacientes com diagnóstico de ASCUS terão NIC associado, sendo que em 5 a 15% das vezes essa associação será com a lesão de alto grau. Embora seja evento raro, o esfregaço com diagnóstico de ASCUS pode estar associado à presença de um câncer oculto em cerca de 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 HiSIL 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. (SOUSA et al., 2004). Diante de dúvida diagnóstica, enfatiza-se a

necessidade de consultoria interpatologistas como tentativa de maior asseguramento quanto ao controle da qualidade do diagnóstico e à diminuição da taxa de erros. Fatores como formação profissional, experiência, sobrecarga de trabalho, dificuldade diagnóstica e variação diagnóstica interobservadores interferem na avaliação dos casos considerados como atipias indeterminadas, deturpando a real importância e a função do emprego dessa classificação diagnóstica. A variabilidade interobservadores é relatada em vários estudos de patologia e citopatologia pelo fato de se tratar de exames sujeitos a julgamento subjetivo e a uma pura interpretação e aplicação dos critérios diagnósticos descritos para cada entidade diagnóstica (SEBASTIÃO et al., 2004; LODI et al., 2012 e BUFFON, 2006).

Apesar da inespecificidade do termo, tem-se sugerido que se busquem pistas indicativas do processo subjacente. Assim, foi observado que ASCUS em célula escamosa madura (atipia escamosa madura) teria um risco de 10% de progressão ou associação com lesão intraepitelial escamosa, ASCUS em célula metaplásica escamosa (metaplasia escamosa atípica) teria este risco aumentado para 24% e ASCUS em metaplasia imatura (atipia metaplásica imatura) teria o risco de 41%, indicando a necessidade de uma melhor definição do tipo de atipia escamosa diagnosticada. A tradução histológica de ASCUS denuncia, independente de sua subclassificação, um amplo leque de possibilidades que varia desde o achado de normalidade até carcinoma escamoso invasor, não havendo, portanto, uma correlação direta entre o diagnóstico citológico e uma lesão histológica (EULETERIO et al., 2000). Mulheres jovens, abaixo de 30 anos e com ASC-US apresentam menor risco de ter câncer cervical. Acredita-se que a infecção transitória pelo HPV, com alterações citológicas, é mais comum nessas mulheres. No entanto, mulheres acima de 30 anos com ASC-US devem ser acompanhadas mais de perto, embora o risco de câncer invasivo seja pequeno (LODI et al., 2012 e VEIGA et al., 2006).

Foi demonstrado o desaparecimento dessas alterações citológicas diagnosticadas como ASCUS em 70 a 90% das pacientes mantidas sob observação e tratamento das infecções pré-existentes. Segundo Lima et al. (2001), quando se observa alterações nucleares limítrofes associadas a processo inflamatório significativo, na vigência especialmente de *Candida sp.* ou *Trichomonas vaginalis*, não se emite um diagnóstico de ASCUS. Estes autores destacam ainda que hiper cromasia focal e alterações citoplasmáticas como orangiofilia e halos perinucleares marcados relacionados à infecção por *Candida sp.* podem simular ASCUS. Nestas situações, tem-se como conduta considerar a amostra limitada para fins diagnósticos, sendo sugerida repetição do exame, após tratamento da infecção, para avaliação oncológica adequada. Vários estudos têm demonstrado que dois exames citológicos consecutivos realizados com intervalo de seis meses, ou teste para DNA-HPV, ou exame colposcópico são suficientes e efetivos no seguimento das pacientes com diagnóstico de ASC-US. No Brasil, a recomendação do Ministério da Saúde para o seguimento de paciente com ASC-US é a repetição da citologia oncológica em seis meses, precedida, quando necessário, do tratamento de processos infecciosos e de melhora do trofismo genital, em mulheres acima de 30 anos. No caso de idade inferior a 30 anos, recomenda-se repetir a citologia com intervalo de 12 meses.

A partir de dois exames subsequentes negativos, a paciente volta à rotina de rastreamento citológico. No entanto, se o resultado da citologia no seguimento for sugestivo de lesão igual ou mais grave que ASC-US, ela deverá ser encaminhada para colposcopia. Em caso de lesão, deve-se realizar biópsia e tratamento de acordo com o laudo histopatológico. No caso de não haver lesão à colposcopia, a paciente retorna ao controle citológico semestral (LODI et al., 2012 e SILVEIRA et al., 2007).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em situação de indefinição diagnóstica, é observado que as atipias de células escamosas de significado indeterminado são lesões de cunho unicamente citológico, a manifestar-se com frequência em faixa etária jovem, quer por lesões cervicais subjacentes, quer pela maior procura dos serviços por esta clientela. As taxas de diagnósticos dessas atipias são passíveis de redução quando existe uma correlação entre o ginecologista e o citologista, cada um contribuindo dentro da sua especialidade. Ao ginecologista cabe fornecer informações clínicas relevantes e realizar coleta abrangente e de boa qualidade. Ao citologista cabe a busca pelo aprimoramento dos seus critérios diagnósticos, cautela nos casos com alterações limítrofes e compartilhamento de dúvidas com os colegas da área. Para reduzir o erro de detecção, alguns pesquisadores defendem o reescrutínio de 10%, outros defendem o reescrutínio de 100% das lâminas de esfregaços citológicos cérvico-vaginais como garantia de controle de qualidade. Porém, mais estudos devem ser realizados para uma melhor padronização na utilização desse termo.

REFERÊNCIAS

- BUFFON, A., **REV. RBAC, VOL 38**. Avaliação de Lesões Intra-Epiteliais Escamosas e Microbiologia em exames citológicos realizados em um Laboratório de Porto Alegre. Rio Grande do Sul, 2006.
- BRASIL, MS/INCA. **Falando sobre Câncer do Colo do Útero**. Rio de Janeiro. 2000.
- CORTE, L.M.D., ET al. **REV. News Lab**. Análise da Concordância Interobservadores em Exames de Papanicolaou. Rio Grande do Sul, 2007.
- ELEUTERIO JUNIOR, J. ET AL., **Rev. RBGO, v-22**. Atipias de Células Escamosas de Significado Indeterminado (ASCUS) – Estudo de 208 Casos. Ceará, 2000.
- LIMA, D.N.O., ET AL., **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Diagnóstico citológico de ASCUS: sua importância na conduta clínica. Rio de Janeiro, 2001.
- LODI, C.T.C., ET AL., **Rev. Femina**. Células escamosas atípicas cervicais: conduta clínica. Minas Gerais, 2012.
- MAEDA, M.Y.S. ET AL., **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Estudo preliminar do SISCOLO-Qualidade na rede de saúde pública de São Paulo. São Paulo, 2004.
- PINTO, A.P. ET AL., **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Investigação do valor da categoria diagnóstica de células epiteliais atípicas, de significado indeterminado, e

origem indefinida da nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos cervicais. Paraná, 2006.

RAMOS, N.P.D. ET AL., **REV. RBAC, vol. 40**. Câncer do colo do útero: influência da adequação da amostra cervical no resultado do exame citopatológico. Paraíba, 2008.

SEBASTIÃO, A.P.M., ET AL., **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Estudo das atipias indeterminadas em relação à prevalência e ao percentual de discordância nos casos do Programa de Prevenção do Câncer Uterino do Paraná. Paraná, 2004.

SILVEIRA, L.M.S. ET AL., **REV. NEWSLAB**. Estudo das Atipias Escamosas Indeterminadas em Relação às Informações Clínicas. Maranhão, 2007.

SOUSA, J.H.K. ET AL., **REV. RBGO - v. 26, nº3**. Avaliação de Lâminas de Colpocitologia Oncótica Previamente Diagnosticadas como ASCUS: Comparação Interensaio e Interobservadores. Minas Gerais, 2004.

STOFER, M.E.C.W. ET AL., **Arquivos Catarinenses de Medicina Vol. 40**. Avaliação do desempenho da citologia e colposcopia comparados com a histopatologia no rastreamento e diagnóstico das lesões do colo uterino. Santa Catarina, 2011.

TAVARES, S.B.N. ET AL., **REV. RBAC, vol.41**. Controle Interno da Qualidade dos Exames Citopatológicos Cervicais: Desempenho dos Métodos de Pré-escrutínio Rápido e Revisão com Base em Critérios Clínicos de Risco. Goiás, 2009.

THULER, L.C.S. ET AL., **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Perfil dos laboratórios de citopatologia do Sistema Único de Saúde. Rio de Janeiro, 2007.

VEIGA, F.R. ET AL., **Rev Bras Ginecol Obstet**. Prevalência das lesões intra-epiteliais de alto grau em pacientes com citologia com diagnóstico persistente de ASCUS. Rio de Janeiro, 2006.