

## **ASCUS associado ao HPV e conduta clínica preconizada: revisão bibliográfica.**

Maria Angélica de Oliveira Luciano Vilela<sup>1</sup>, Ana Claudia Camargo Campos<sup>2</sup>, Sandra Oliveira<sup>3</sup>

Artigo Científico, Faculdade Unidas de Campinas – FACUNICAMPS e Instituto Health, 2017, Goiânia - GO.

1. Biomédica. Especialista em Citopatologia Ginecológica, Goiânia-GO. E-mail: maryangelyc1995@gmail.com.
2. PhD. Departamento de Microbiologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás. E-mail:
3. -----

**INTRODUÇÃO:** Falta de uniformização de critérios citológicos e conduta clínica indecisa diante ao resultado ASCUS, geram riscos à paciente de evolução da infecção pelo HPV. **OBJETIVO:** Propor análise da importância da abordagem sobre ASCUS e sua associação com a infecção pelo vírus HPV, bem como a conduta clínica preconizada. **METODOLOGIA:** Revisão bibliográfica de artigos que abordassem o histórico do Sistema de Bethesda e a evolução da citologia, relatos de câncer de colo uterino associados à laudos positivos para ASCUS com infecção subsequente por HPV e, discussão sobre conduta clínica preconizada. **RESULTADO E DISCUSSÃO:** Resultados positivos para ASCUS tem uma alta prevalência de detecção posterior para o vírus HPV. Existe uma vasta literatura sobre a associação do vírus HPV e o carcinoma cervical, mostrando que alguns aspectos ainda são controversos. A identificação do DNA desse vírus, na triagem de citologias que tiveram resultado ASCUS, tem se tornado padrão na prática médica atual. Porém, as taxas de morbi-mortalidade por câncer de colo de útero, continuam altas em países em desenvolvimento por seu combate depender quase que exclusivamente do exame citológico, não obtendo-se especificidade no diagnóstico/tratamento. **CONCLUSÃO:** A padronização dos Programas de Controle de Câncer do Colo Uterino, assim como o aperfeiçoamento dos profissionais responsáveis pela realização do exame citológico e o adequado encaminhamento do paciente, minimizarão as estimativas que conduzem a evolução da doença.

**DESCRITORES:** HPV, ASC, teste de Papanicolaou, colo do útero, carcinoma in situ e neoplasia do colo do útero.

**INTRODUCTION:** Lack of uniformity of cytological criteria and undecided clinical conduct in relation to the ASCUS result, generate risk to the patient of evolution of the HPV infection. **OBJECTIVE:** To propose an analysis of the importance of the ASCUS approach and its association with HPV infection, as well as the recommended clinical management. **METHODOLOGY:** Bibliographical review of articles addressing the history of the Bethesda System and the evolution of cytology, reports of cervical cancer associated with positive reports for ASCUS with subsequent HPV infection, and discussion on recommended clinical management. **RESULTS AND DISCUSSION:** Positive results for ASCUS have a high prevalence of subsequent detection for the HPV virus. There is a vast literature on the association

of the HPV virus and cervical carcinoma, showing that some aspects are still controversial. DNA identification of this virus, in the screening of cytologies that have resulted ASCUS, has become standard in current medical practice. However, rates of morbidity and mortality from cervical cancer remain high in developing countries because of their reliance on the cytological examination almost exclusively, and specificity in diagnosis / treatment is not obtained. CONCLUSION: The standardization of Cervical Cancer Control Programs, as well as the improvement of the professionals responsible for performing the cytological examination and the adequate referral of the patient, will minimize the estimates that lead to the evolution of the disease.

KEY WORDS: HPV, ASC, pap smear, cervical, carcinoma in situ and cervical neoplasia.

## INTRODUÇÃO

Após a introdução da análise do esfregaço celular por Geórgios Papanicolaou, em 1940, como método de detecção do câncer de colo uterino e suas lesões precursoras, diferentes terminologias têm sido utilizadas para descrever o diagnóstico citológico<sup>1</sup>. A classificação de Papanicolaou é baseada em critérios citológicos e divide, de acordo com a Associação Brasileira de Genitoscopia<sup>2</sup>, as alterações em cinco grupos: classe I (epitélio normal, ausência de atipias), classe II (células anormais sem malignidade, alterações inflamatórias), classe III (sugestiva, mas não conclusiva de malignidade), classe IV (fortemente sugestiva de malignidade) e classe V (conclusivo para malignidade).

Em 1953, James W. Reagan, se preocupou com os aspectos histológicos e, para tentar corrigir os desencontros de interpretação entre a citologia e a histologia que ocorria na classificação de Papanicolaou, introduziu o termo "displasia" para igualar os termos utilizados nas duas áreas. Essa classificação se divide em: normal; com atipia; displasia leve/moderada/acentuada (de acordo com o grau de comprometimento do epitélio); carcinoma in situ; carcinoma escamoso ou adenocarcinoma. No entanto, também se baseava em critérios morfológicos, atendendo bem ao patologista, mas pouco se relacionava com o prognóstico da lesão, gerando dúvidas quanto à conduta clínica como, quando se encontra uma displasia moderada já é recomendado se fazer uma colposcopia? Ou, diante de uma displasia acentuada já poderia se fazer uma biópsia para evitar a evolução da doença? Portanto, o diagnóstico continuava inespecífico<sup>2</sup>.

Em 1967, Reid M. Richart, acreditando serem as displasias parte de um processo contínuo que podem evoluir para o câncer, classificou-as em: neoplasia intra-epitelial cervical grau I (NIC I), correspondente à displasia leve; neoplasia intra-epitelial cervical grau II (NIC II), referente à displasia moderada e, neoplasia intra-epitelial grau III (NIC III), correspondente à displasia severa e carcinoma in situ<sup>3</sup>.

Em 1988, um pequeno grupo de citologistas, histopatologistas e participantes no tratamento de pacientes participou de um encontro promovido pelo NCI (Instituto Nacional do Câncer) em Bethesda, Maryland (EUA). Este tinha por objetivo desenvolver um sistema de descrição de resultado dos esfregaços citopatológico cérvico-vaginal Papanicolaou (PAP), de forma a ficar claro e relevante para o clínico. Porém, a nova nomenclatura proposta gerou um confronto, pois substituía uma classificação utilizada há décadas, eliminando a categoria diagnóstica displasia. Na prática, o termo "displasia" apresentava pouca

reprodutibilidade entre os observadores. Então, o Sistema de Bethesda propôs uma divisão em duas partes, lesões intra-epiteliais escamosa de baixo e alto grau (LSIL e HSIL), substituindo o que anteriormente se subdividiam em NIC 1, 2, 3 e o carcinoma in situ<sup>4</sup>.

Em 2001, ocorreu o encontro mais recente para rever e revisar a terminologia do Sistema de Bethesda, no qual ampliou seu alcance de participantes envolvidos através do uso da Internet, onde mais de 2.000 comentários foram acatados antes do encontro físico que reuniu mais de 400 participantes vindos de mais de 24 países. Esse encontro gerou a confecção do primeiro Atlas The Bethesda System (TBS) na web servindo como apoio ao livro Sistema de Bethesda para Citopatologia Cervicovaginal<sup>4</sup>.

Após a introdução do Sistema de Bethesda e o seu Atlas online, afirmou-se que o projeto fora realizado de forma flexível para evoluir de acordo com as necessidades do teste de triagem (screening) e da evolução da patologia do câncer cervical. Assim, concluíram que o TBS, ao invés de responder às mudanças no campo da carcinogênese, ele estabeleceu direcionamentos em diversas áreas, desempenhando um papel vital no início de uma pesquisa do câncer de colo de útero, abordando novas estratégias de tratamento e incorporando novas tecnologias de citologia cervical<sup>4</sup>. De acordo com Pomar (2005) um sistema de nomenclatura como este, estabelece uniformidade na comunicação entre todos os profissionais responsáveis por diagnósticos em citologia cervical<sup>5</sup>.

De todas as alterações introduzidas pelo Sistema de Bethesda, a que mais trouxe problemas foi a "Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado" – ASCUS (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance)<sup>4</sup>. O termo ASCUS, foi introduzido em 1988 com a finalidade de facilitar o diagnóstico de células escamosas com anormalidade que não preenchem os critérios encontrados em condições inflamatórias reativas, pré-neoplásicas ou neoplásicas. Refere às alterações sugestivas tanto de lesão intra-epitelial de baixo grau (LSIL- Low Grade Squamous Intraepithelial Lesions ) como de lesão intra-epitelial escamosa de grau indeterminado (SIL). Na mais recente revisão do Sistema de Bethesda, enfatizou-se a importância de determinar as atipias em normal ou abrigar a um SIL. Para as que se enquadravam em uma SIL, ficaram divididas em duas subcategorias: células escamosas atípicas de significado indeterminado, ASC-US e, células escamosas atípicas, onde não é possível excluir uma lesão intra-epitelial de alto grau (HSIL - High Grade Squamous Intraepithelial Lesion), ASC-H.<sup>6</sup>

O uso do termo ASCUS está cada vez mais discutível, devido à falta de uniformização de critérios citológicos dessa anormalidade, quanto também à facilidade que esta classificação traz em casos de indecisões diagnósticas que, por falta de conhecimento sobre a conduta clínica frente a esse resultado, leva-se a um diagnóstico errôneo. Para minimizar essa situação, é importante que ocorra o aperfeiçoamento contínuo do profissional escrutinador, para que uma adequada conduta laboratorial associada a critérios específicos para classificação e associação com infecção pelo *Human papillomavirus*<sup>7</sup> (HPV), reduza a gravidade da morbidade e diminua taxas mortalidade por essa causa.

Assim, propõe-se nessa pesquisa analisar e ressaltar a importância da abordagem sobre ASCUS e sua associação com a infecção pelo vírus HPV, bem como a conduta clínica preconizada.

## METODOLOGIA

Foram analisadas publicações indexadas em plataformas virtuais livres. Não houve delimitação por período. As buscas foram realizadas com os termos contidos no Decs Lilacs: HPV; ASC; teste de Papanicolaou; Colo do Útero; Carcinoma in situ; Neoplasia do Colo do Útero. Os critérios de inclusão utilizados foram: artigos que abordassem o histórico do Sistema de Bethesda juntamente com a evolução da citologia; relatos do screening (teste de triagem) de câncer de colo uterino associados à laudos positivos para ASCUS com infecção subsequente por HPV; e apresentar abordagem sobre conduta clínica preconizada. E o critério de exclusão utilizado foi: estudos que não associassem HPV à ASCUS. Os resultados da pesquisa poderão ser publicados em revista científica para divulgação de informações de relevância para melhora da assistência a saúde, relacionados ao controle mais eficaz da prevalência de laudos positivos para ASCUS.

## RESULTADO E DISCUSSÃO

O exame Papanicolaou é uma técnica de detecção do câncer de útero que desde 1940 vem se difundindo pelo mundo<sup>1</sup>. Esse exame permitiu identificar com alterações celulares pré-maligna na cérvix uterina, possibilitando observar uma associação da atividade sexual com o desenvolvimento do câncer de colo de útero<sup>3</sup>. No entanto, somente na década de 70, o conhecimento acerca da etiologia da doença resultou em considerável avanço. Estudos constataram que tal associação implicava na presença de um agente etiológico de transmissão sexual. Harold Zur Hausen, um infectologista alemão, constatou que o *Human papillomavirus* (vírus HPV) poderia ser esse agente estabelecendo inicialmente a relação do vírus com as verrugas e condilomas. Somente anos mais tarde, o vírus foi relacionado com o desenvolvimento do carcinoma de colo uterino<sup>8</sup>.

O HPV é um vírus DNA que pertence à família *Papillomaviridae*, apresentando forma icosaédrica não envelopada e genoma circular composto por dupla fita de DNA, possuindo três vias de transmissão: sexual, não sexual (familiar ou hospitalar) e materno-fetal (gestacional, intra ou periparto). Atualmente existem mais de 100 tipos de HPV identificados, 30 deles já encontrados em infecções da mucosa anogenital. São divididos em baixo-risco (HPVs tipo 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 81), onde geralmente na clínica se encontra verrugas genitais, e de alto-risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82). Os tipos HPV 16 e 18 são relacionados aos casos de câncer cervical invasivo em aproximadamente 70% das pacientes e em 90% com lesões intra-epiteliais graves. Estimativas indicam que infecções pelo HPV ocorrem em até 75% das pessoas sexualmente ativas<sup>9</sup>.

Os testes de detecção de HPV como complemento à citologia cervical nos programas de rastreamento de câncer de útero são: Captura Híbrida e Reação em Cadeia de Polimerase (PCR). A captura híbrida é um método largamente utilizado devido à alta sensibilidade e a facilidade para a prática clínica de rotina. Essa técnica se baseia na hibridização de DNA viral de único filamento de RNA que reconhecem 13 tipos de HPV de alto-risco e 5 tipos de HPV de baixo risco. RNA/DNA - híbridos são combinados com anticorpos anti-híbridos marcados e um substrato quimioluminescente, que emite luz medida por um luminômetro. A presença ou ausência de DNA de HPV é definida de acordo com a força em unidades relativas de luz (RLU) comparada com 1pg/ml de controle positivo de DNA de HPV<sup>10</sup>. A técnica de PCR permite a amplificação de sequências de ácido nucléico específico. Para amplificar a fita de DNA viral, a sequência de nucleotídeos deve ser conhecida. Com primers apropriados e condições de temperatura, a síntese de uma

fita complementar procede automaticamente por ligação de nucleotídeos livres usando a enzima DNA-polimerase. Cada ciclo sucessivo dobrará a quantidade de DNA, produzindo 230 vezes DNA após 30 ciclos. Após poucas horas, pequenas quantidades de DNA (nanogramas) podem ser transformadas em grandes quantidades (miligramas), que podem ser facilmente manipuladas<sup>11</sup>.

A identificação do DNA desse vírus, na triagem de citologias que tiveram resultado ASCUS, tem se tornado padrão na prática médica atual. Estudos afirmam que a detecção de DNA de HPV de alto risco é útil no complemento de um resultado citológico anormal e que nas mulheres com ASCUS, a presença desse grupo de HPV aumenta substancialmente a chance de evoluir para o câncer de colo <sup>1</sup>.

A expressão "ASC" (Células escamosas atípicas) era a interpretação mais ampla definindo células escamosas atípicas de significado indeterminado. Porém, em um estudo realizado nos Estados Unidos sobre a prática de laudos em mais de 700 laboratórios no ano de 1996, foi descoberto que essa classificação correspondia a uma média de 5,2% dentre todos os laudos de citologia cervical<sup>12</sup>. Esses dados concluem que diversos laboratórios do EUA não atingiram o alvo de manter a frequência de ASC abaixo de 5%. Com isso, fez-se necessário a bifurcação da categoria ASC em ASC-US e ASC-H para que se pudesse obter uma definição mais restrita e simples para os citologistas<sup>4</sup>.

ASC-US não representa uma individualidade diagnóstica, pois ela inclui alterações não relacionadas com o HPV e/ou neoplasia. Estudos apresentam que cerca de 50% das mulheres com ASC-US estão infectadas pelos tipos de alto risco oncogênico do HPV, o restante das mulheres não se encontram sob risco de evolução para o câncer. Nesse último caso, ocorre por causa de diversas condições não-neoplásicas e também não relacionadas com a infecção pelo HPV, mesmo apresentando alterações citológicas similares às classificadas como ASC-US, como por exemplo, inflamação, dessecação, atrofia com degeneração e outros artefatos<sup>4</sup>.

O ASCUS se refere às alterações sugestivas tanto de LSIL como de SIL de grau indeterminado pois, apesar de a maioria das análises de ASCUS serem sugestivas de LSIL, o qualificador "significado indeterminado" se encaixa em aproximadamente 10 a 20% das mulheres portadoras de ASCUS apresentando um NIC 2 ou NIC 3 como prognóstico. O ASC-H é uma designação reservada para a minoria dos casos de ASC (espera-se que menos de 10%) onde as alterações citológicas são sugestivas de lesão intra-epitelial de alto grau (HSIL). A probabilidade de ASC-H estar associado a detectar um NIC 2 ou NIC 3 posteriormente é maior que ASCUS, porém a possibilidade do prognóstico passar das definitivas de HSIL são menores<sup>13</sup>.

Visto que a interpretação dos critérios citomorfológicos no diagnóstico de ASCUS envolve subjetividade e conduz à baixa reprodutibilidade interpessoal, devido que algumas alterações citoplasmáticas como paraceratose (processo anormal da maturação onde a queratinização das células superficiais do epitélio é incompleto) e coilocitose (vacuolização perinuclear e extranuclear), associadas a uma infecção pelo HPV estão presentes em ambos diagnósticos<sup>6</sup>, alguns critérios para citologia oncótica pelo método de Papanicolau foram estipulados para se chegar a conclusão de ASCUS frente a uma lâmina com: (1) os núcleos são aproximadamente 2,5 a 3,0 vezes maior comparado a de uma célula escamosa intermediária normal; (2) proporção núcleo e citoplasma ligeiramente aumentada (N/C); (3) hipercromasia nuclear mínima e irregularidade na distribuição da

cromatina nuclear; (4) anormalidades nucleares associadas a citoplasma com paraceratose atípica<sup>14</sup>.

A correlação histológica de ASCUS se mostra indefinida devido a 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 histológico<sup>15</sup>. Frente a essa indefinição e dissociação indireta entre o citológico e o histológico, surgiram diversas opiniões divergentes em relação à clínica e/ou terapêutica das pacientes com o diagnóstico ASCUS. Dentre elas, se discute a repetição da citologia cérvico-vaginal, a colposcopia (exame da vagina e do colo do útero através de um colposcópio), biópsia e teste de captura híbrida para HPV (teste de DNA do HPV). A quantidade de pacientes com neoplasias e a severidade das alterações neoplásicas encontradas no diagnóstico inicial de ASCUS são os fatores críticos que determinam a necessidade de seguimento nas portadoras deste. No entanto, a conduta correta sempre foi discordante entre os estudiosos. Essas discussões se baseiam no que se deve proceder de forma mais adequada com o objetivo de impedir que uma lesão cervical evolua para estágios mais avançados, os quais resultam em tratamentos mais desconfortáveis à paciente<sup>16</sup>.

Na tentativa de minimizar os controversos diagnósticos, o Ministério da Saúde juntamente com o INCA publicou em 2011 a revisão e atualização das recomendações para o rastreamento, substituindo a anterior publicada sob o título de Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas (2006). As recomendações consolidadas nesta publicação representam as diretrizes para o rastreamento de câncer de colo de útero na atenção primária (promoção e proteção à saúde), secundária (especializada) e terciária (hospitalar) à saúde. E, afirma-se que, atualmente as atipias escamosas de significado indeterminado representam a atipia citológica mais comumente descrita nos resultados dos laudos citopatológicos do colo do útero. Segundo dados registrados no SISCOLO em 2009, no Brasil, o diagnóstico citológico de "ASC" representou 1,4% de todos os exames realizados e 53,5% de todos os exames alterados<sup>17</sup>.

Para controlar o uso ilimitado dos diagnósticos ASCUS, o Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2006) definiu a estimativa de que para cada laboratório o número destes casos deve ficar por volta de 5% da quantidade total de exames citológicos realizados. Porém, ainda permanece na controversa a importância desta anormalidade diante da divergência entre conduta clínica e o diagnóstico laboratorial<sup>17</sup>.

Observa-se similaridade de recomendações de conduta diante a uma mulher com ASCUS quando comparadas as diretrizes formuladas para o Estados Unidos<sup>18</sup>, Austrália<sup>19</sup>, França<sup>20</sup>, Nova Zelândia<sup>21</sup> e Reino Unido<sup>22</sup>. Uma análise dessas diretrizes apontaram a convergência de recomendações para a repetição da citologia entre seis e 12 meses. Em função de evidências de que o tempo médio para clearance da infecção pelo HPV é de seis a 18 meses e, como a infecção pelo HPV oncogênico é mais persistente nas mulheres com 30 anos ou mais, na Nova Zelândia, por exemplo, utilizam o ponto de corte de 30 anos para determinar o intervalo de 12 meses para repetição da citologia, pois essas têm maior probabilidade de apresentarem lesões pré-invasivas<sup>21</sup>. Em alguns países recomendam a utilização do teste de identificação para HPV oncogênico que, caso positivo, é critério para encaminhamento para colposcopia. Todavia, em função do alto custo do teste no mercado brasileiro, o encaminhamento para a colposcopia é determinado caso o resultado ASCUS seja mantido, já que a repetição do exame citopatológico cumpre o objetivo de identificar as mulheres que realmente precisam de colposcopia<sup>22</sup>.

As recomendações de conduta, segundo o protocolo de prevenção e controle do câncer de colo de útero de Belo Horizonte, publicado em 2008, indicam que as mulheres que apresentam ASCUS como diagnóstico devem ser submetidas ao tratamento de infecções associadas (se houver) e à nova coleta citológica após 04 meses<sup>23</sup>. Na persistência deste diagnóstico, as pacientes devem ser encaminhadas a serviço de colposcopia. Nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro e demais estados com realização do exame citopatológico em alta demanda, as recomendações de conduta se convergem na separação das mulheres em dois grupos, inferior e com 30 anos ou mais. Diante de um resultado de exame citopatológico de ASCUS, para o grupo de inferiores a 30 anos, a repetição da colpocitologia está recomendada no intervalo de 12 meses. E, a conduta na mulher com 30 anos ou mais será a repetição do exame citopatológico em um intervalo de seis meses<sup>24</sup>.

Se dois exames citopatológicos subsequentes, com intervalo de seis meses (ou 12 meses se com menos de 30 anos), forem negativos, a paciente deverá retornar à rotina de rastreamento citológico trienal, porém, se o resultado de alguma citologia de repetição for igual ou mais significativo, a paciente deverá ser encaminhada para a colposcopia. Se houver um novo resultado diferente de ASCUS, a investigação deverá ser direcionada para o novo resultado<sup>24</sup>.

Diante a uma colposcopia sem alterações, a mulher está recomendada ao retorno do rastreio com intervalo semestral ou anual dependendo da faixa etária. Em caso de aspecto colposcópico de baixo grau, a paciente poderá ser apenas acompanhada, considerando-se outros fatores como idade, rastreio prévio ou anteriormente já ter sido diagnosticada com doença cervical de baixo ou alto grau. Na colposcopia com alterações, deve-se realizar a biópsia. Se, na biópsia, o resultado for de lesão intraepitelial de alto grau ou câncer, a conduta será específica para esse resultado. Considerando-se a baixa prevalência de doença de alto grau e câncer nessas mulheres, a conduta ver-e-tratar é inaceitável<sup>25</sup>.

Em conclusões, observamos que existe uma vasta literatura sobre a associação do vírus HPV e o carcinoma cervical, mostrando que alguns aspectos ainda são controversos. Apesar do avanço nos conhecimentos, as taxas de morbimortalidade por câncer de colo de útero continuam altas em países em desenvolvimento, por ser uma patologia de evolução lenta, sem manifestação clínica no seu início e, principalmente por se tratar de uma infecção de transmissão sexual. Este estudo mostrou que resultados positivos para ASCUS tem uma alta prevalência de HPV e, em países como o Brasil, em que o seu combate ao câncer de colo uterino depende quase que exclusivamente do exame citológico, ainda são necessários esforços para que a ela seja detectada precocemente, pois são milhares de mulheres que já foram expostas ao vírus HPV, e necessitam de seguimento e tratamento adequado para uma infecção não progrida para o carcinoma.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sabe-se que, ao identificar as lesões pré-cancerosas, torna-se possível o tratamento, a redução da incidência de carcinoma invasor e, conseqüentemente, a mortalidade por esse câncer. Este estudo relatou que 50% das mulheres com diagnóstico de ASCUS podem estar infectadas por vírus HPV de alto risco oncogênico, e que destas, de 10 a 20% sugerem NIC 2 ou NIC3 como prognóstico. Esse há muita incerteza em diagnósticos que podem ser malignos e com isso há

comprometimento na qualidade dos resultados dos exames, o que aumenta consideravelmente os riscos de piora da qualidade de vida e até de morte.

A positividade do teste para HPV utilizado na triagem de pacientes com ASCUS para a colposcopia parece estar associada ao aumento de chance de detecção de NIC. Propomos que a citologia inicial de ASC-US seja revista e, se confirmado, duas estratégias podem ser seguidas: realização de teste para HPV e colposcopia se HPV alto risco positivo ou controle semestral com citologia. Nos casos classificados como normais à revisão do ASC-US, sugere-se realizar nova citológica em 6 meses

Programas de rastreamento de CCU, encaminhamento de pacientes à colposcopia e especialmente o esclarecimento à população da importância de realização de exames citopatológicos, culminarão com a redução de casos de câncer de colo uterino.

A padronização dos Programas de Controle de Câncer do Colo Uterino e o aperfeiçoamento dos profissionais responsáveis pela realização do exame citológico e o adequado encaminhamento do paciente, minimizarão as estimativas que conduzem a evolução da doença.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Barcelos M. Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado: Utilização da Classificação de Bethesda 2001, Conduta e associação por Papilomavírus Humano [tese]. Universidade Federal do Triângulo Mineiro, 2008, 89p.
- 2 Associação Brasileira de Genitoscopia. Classificações Citológicas. Disponível em: <[http://www.colposcopiasp.org.br/espaco\\_da\\_mulher.php](http://www.colposcopiasp.org.br/espaco_da_mulher.php)> Acesso em: Ago. 2016.
- 3 Maggi R, Zannoni E, Giorda G, Biragui P, Sideri M. Comparison of repeat smear, colposcopy, and colposcopically directed biopsy in the evaluation of the mildly abnormal smear. *Gynecol Oncol* 1989, v. 35, p. 294-296.
- 4 Solomon D, Nayar R. Sistema Bethesda para Citopatologia Cervicovaginal. Revinter, 2005. 192p.
- 5 Solomon D, Nayar R. El Sistema Bethesda para informar la citología cervical. 1ª Edición: 224p. Buenos Aires: Ed. Journal; 2005.
- 6 Jones H W. Impact of the Bethesda System. *Cancer*, 76, v. 19, p. 14-8, 1995.
- 7 Regenmortel V, Marc H V, et al. Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses. Seventh report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Academic Press, 2000.
- 8 Apgar B, Zoschinick L. The 2001 Bethesda System Terminology. *American Family Physician*. Michiga, v.68, n.10, p. 1992-1998, nov. 2003.
- 9 Nakagawa J, Schirmer J, Barbieri M, Schirmer J, Barbieri M. HPV e câncer de colo de útero: vírus HPV e câncer de colo de útero. *Rev Bras Enferm*, Brasília 2010 mar-abr; 63(2): 307-11.
- 10 Halfon P, Trepo E, Antoniotti G, et al. Prospective evaluation of the Hybrid Capture 2 and AMPLICOR human papillomavirus (HPV) tests for detection of 13 high-risk HPV genotypes in atypical squamous cells of uncertain significance. *J Clin Microbiol* 2007, v. 45, n. 2, p. 313-316.



- 11 Roger A. Human Papillomavirus Testing Methods. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 2003, Vol. 127, No. 8, pp. 940-945.
- 12 Davey D, Woodhouse S, Styer P, et al. Atypical Epithelial Cells and Specimen Adequacy. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 2000, Vol. 124, No. 2, pp. 203-211.
- 13 Sherman M E, Solomon D, Schiffman M (for the ALTS Group). Qualification of ASCUS. A comparison of equivocal LSIL and equivocal HSIL cervical cytology in the ASCUS LSIL Triage Study. Am J Clin Pathol 2001; 116: 386-394.
- 14 Sherman M , Wang S , Tarone R, Rich L, Schiffman M. Histopathologic Extent of Cervical Intraepithelial Neoplasia 3 Lesions in the Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev April 1 2003 (12) (4) 372-379.
- 15 Eleutério J, Cavalcante D, Dias M, Alves R, Queiroz G, Proença A. Atípias de Células Escamosas de Significado Indeterminado (ASCUS) – Estudo de 208 casos. Ver. Bras. Ginecol. Obstet, Rio de Janeiro 2000, v.22, n.31, p. 135-139.
- 16 Lima D, Câmara S, Mattos M, Ramalho R. Diagnóstico citológico de Ascus: sua importância na conduta clínica Rio de Janeiro 2002, v. 38, n .1, p. 45-49.
- 17 Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer. Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas: Recomendações para Profissionais de Saúde. J Bras Patol Med Lab 2006, v. 42, n. 5, p. 351-373.
- 18 American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 99: management of abnormal cervical cytology and histology. Obstet Gynecol. 2008;112(6):1419-44.
- 19 Australian Government/National Health and Medical Research Council. Screening to Prevent Cervical Cancer: Guidelines for the Management of Asymptomatic women with Screen Detected Abnormalities. Canberra: Biotext Pty Ltd., 2005. Disponível em URL: <http://www.nhmrc.gov.au/PUBLICATIONS/synopses/wh39syn.htm> (acessado em 13/01/2017).
- 20 France. ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé). 2002. Clinical Practice Guidelines. Management of a Patient with an Abnormal Cervical Smear. 2002 Update. Disponível em [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_267841/abnormal-cervical-smear-2002-update-guidelinespdf](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_267841/abnormal-cervical-smear-2002-update-guidelinespdf) (acessado em 13/01/2017).
- 21 New Zealand. Ministry of Health/National Screening Unit. 2008. Guidelines for Cervical Screening in New Zealand. Incorporating the Management of women with Abnormal Cervical Smears. Disponível em [http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/pagesmh/8479/\\$File/cervical-screening-guidelines-aug08.pdf](http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/pagesmh/8479/$File/cervical-screening-guidelines-aug08.pdf) (acessado em 13/01/2017).
22. United Kingdom. NHS Cancer Screening Programmes. Colposcopy and Programme management. 2004. Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. Disponível em [www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/nhscsp20.html](http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/nhscsp20.html) (acessado em 13/01/2017).

23 Souza A, Rodrigues A, Augusto D, Guimarães F, et al. Prevenção e controle do câncer de colo de útero: protocolos de atenção à saúde da mulher. Belo Horizonte. 2008.

24 Ministério da Saúde e Instituto Nacional de Câncer. Diretrizes para o rastreamento de colo de câncer de útero. Rio de Janeiro (RJ). 2011.

25 Prefeitura Municipal da Saúde. Protocolo da Saúde da Mulher. Presidente Prudente (SP). 2015.