

**FACULDADE BOA VIAGEM
CENTRO DE CAPACITAÇÃO EDUCACIONAL**

MARTA ROBERTA DE ALMEIDA

**A IMPORTÂNCIA DA ADEQUABILIDADE DA AMOSTRA CÉRVICO VAGINAL NO
EXAME DE PAPANICOLAOU**

RECIFE – PE

2015

MARTA ROBERTA DE ALMEIDA

**A IMPORTÂNCIA DA ADEQUABILIDADE DA AMOSTRA CÉRVICO VAGINAL NO
EXAME DE PAPANICOLAOU**

Monografia apresentada á Faculdade Boa Viagem e Centro de Capacitação Educacional com exigência do Curso de Pós-graduação “Lato Sensu” em Citologia Clínica.

Orientador: Profº Esp.Danilo Pontes de Oliveira Barros

RECIFE- PE

2015

MARTA ROBERTA DE ALMEIDA

**A IMPORTÂNCIA DA ADEQUABILIDADE DA AMOSTRA CÉRVICO VAGINAL NO
EXAME DE PAPANICOLAOU**

Monografia para obtenção do grau de Especialista em Citologia Clínica

Recife, 20 de Janeiro de 2015.

EXAMINADOR:

Nome: _____

Titulação: _____

PARECER FINAL:

“A saúde é o resultado não só de nossos atos como também de nossos pensamentos”.

Mahatma Gandhi.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, á Deus, por ter me dado forças para este projeto, por me dar a oportunidade de chegar e completar mais uma etapa de minha vida, fazendo com que escolha sempre a melhor opção.

Aminha mãe, irmãos, amigos que cultivaram aprendizado os quais me ajudaram a chegar até aqui.

Aos meus amigos de curso pela sinceridade de uma amizade, aonde vimos que a distância não é suficiente para separar amigos.

A todos os professores por compartilharem conosco seus conhecimentos, cobrando a responsabilidade de aluna e futura profissional na área da citopatologia clínica.

E por fim a todos que colaboraram direta ou indiretamente para a concretização deste sonho.

RESUMO

O exame citopatológico é o método mais difundido mundialmente para o rastreamento do câncer do colo do útero e de suas lesões precursoras, porém sua vulnerabilidade a erros de coleta e preparação da lâmina e a subjetividade na interpretação dos resultados podem comprometer a sua sensibilidade e especificidade. Os fatores relacionados à adequabilidade da amostra têm sido considerados responsáveis por resultados falso-negativos, como a não representação de células endocervicais e ou zona de transformação, a presença de sangue, o infiltrado leucocitário e os artefatos de fixação. Esses fatores retratam os erros da coleta e contribuem para os resultados falso-negativos relacionados a erros de escrutínio e de interpretação. Desta forma, este estudo visa identificar os principais fatores relacionados à qualidade da amostra que limitam ou tornam os esfregaços insatisfatórios para a análise, enfatizando cuidados não só na coleta do material, com a implementação de programas de educação continuada e atualização dos profissionais responsáveis pela coleta e preparo dos esfregaços bem como em todas as outras etapas do exame. Sendo assim, a adequabilidade da amostra é uma importante ferramenta para a detecção de alterações citopatológicas e importante para promover uma redução dos resultados falso-negativos garantindo a acurácia e confiabilidade do diagnóstico nesse exame tão difundido mundialmente.

PALAVRA-CHAVE: Papanicolaou, Citologia cérvico vaginal, Esfregaço citológico, Controle de qualidade, Falso-negativos.

ABSTRAT

The Pap smear is the most widespread method worldwide for the screening of cervical cancer and its precursor lesions, but its vulnerability to errors collection and slide preparation and subjectivity in the interpretation of results may compromise their sensitivity and specificity. Factors related to the suitability of the sample have been held responsible for false-negative results, such as no representation of endocervical cells and or processing area, the presence of blood, leukocyte infiltration and fixation artifacts. These factors portray the errors of collection and contribute to false-negative results related to scrutiny and interpretation errors. Thus, this study aims to identify the main factors related to the quality of the sample that limit or make them unsatisfactory smears for analysis, emphasizing care not only in the collection of the material, with the implementation of continuing education programs and updating of professionals responsible for the collection and preparation of smears and in all other stages of the examination. Thus, the sample adequacy is an important tool for the detection of cytological changes and important to promote a reduction in false-negative results ensuring the accuracy and reliability of the diagnosis in this exam so widespread worldwide.

KEYWORD: Papanicolaou cytology vaginal cervical, smear cytology, Quality control, False negatives.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- **AGUS** Células glandulares atípicas de significado indeterminado
- **ASC-US** Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado
- **ASC-H** Células escamosas atípicas de significado indeterminado não se podendo excluir lesão de alto grau
- **ASCC** Células escamosas atípicas
- **ASCUS** Células escamosas atípicas de significado indeterminado
- **HPV** Papilomavirus Humano
- **HSIL** Lesão Escamosa Intra-Epitelial de Alto Grau
- **INCA** Instituto Nacional de Câncer
- **LSIL** Lesão Escamosa Intra-Epitelial de Baixo Grau
- **MS** Ministério da Saúde
- **NIC** Neoplasia Intra-Epitelial Cervical
- **NIC I** Neoplasia intra-epitelial cervical grau I
- **NIC II** Neoplasia intra-epitelial cervical grau II
- **NIC III** Neoplasia intra-epitelial cervical grau III
- **pH** Potencial hidrogeniônico
- **SBC** Sociedade Brasileira de Citopatologia
- **SIL** Lesões Escamosas Intra-Epiteliais
- **SISCOLO** Serviço de Informação de Controle de Câncer do Colo de Útero
- **SUS** Sistema Único de Saúde
- **WHO** World Health Organization/Organização Mundial de Saúde

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	11
2 – OBJETIVOS.....	13
2.1 – Objetivo Geral.....	13
2.2 – Objetivos Específicos.....	13
3. METODOLOGIA.....	14
4 - EXAME CITOLÓGICO DE PAPANICOLAOU.....	15
4.1Citologia de Base Líquida.....	18
4.2Procedimento para a realização do Exame de Papanicolaou.....	19
4.3Classificação Atual de Diagnósticos dos Exames de Papanicolaou.....	21
5. PRINCIPAIS ALTERAÇÕES BENIGNAS NO EXAME PAPANICOLAOU.....	24
5.1Microbiotananormal.....	24
5.2Vulvaginites.....	27
5.3Atrofia com inflamação.....	28
6-PRINCIPAIS ALTERAÇÕES CITOLÓGICAS DAS LESÕES INTRAEPITELIAIS.....	29
6.1LesãoIntraepitelial Escamosa de Baixo Grau – LSIL.....	29
6.2LesãoIntraepitelial Escamosa de Alto Grau – HSIL.....	34
6.3 ASCUS.....	35
6.4ASC-H.....	37
7.FATORES QUE INTERFEREM NO EXAME DE PAPANICOLAOU.....	40
7.1Junção Escamo Colunar (JEC) como Representação da Amostra Total da Cérvix Uterina.....	41
7.2Fixação.....	44
7.3 Leitura.....	45
7.4Interpretação.....	46
7.5Controle Interno de Qualidade como Problema de Resultados Errôneos.....	49

8.CONCLUSÃO.....50

REFERÊNCIAS.....51

INTRODUÇÃO

O exame de Papanicolaou, também conhecido como citologia convencional ou citologia oncológica, surgiu como um diagnóstico preventivo e presuntivo na detecção de lesões precursoras e também lesões malignas. Embora o exame seja de grande importância, de nada adiantará se não for realizada uma boa coleta, fixação e coloração para que se tenha uma representação de celularidade adequada, inclusive à representação da junção escamo colunar- JEC. Esta metodologia com os avanços tecnológicos passou a sofrer críticas com relação a capacidade dos achados de lesões pré-malignas e malignas, e também quanto a sensibilidade do exame, isso se deu decorrente de laudos indesejáveis de falso-negativos e falso-positivos, onde a maioria eram atribuídos a erros de coleta e má interpretação dos resultados (KOSS,2007).

Embora seja considerado um exame de alta sensibilidade às taxas de resultados falso-negativos são evidentes podendo variar entre 6% a 56%. As principais causas de erros estão na fase pré-analítica, na coleta (62%) e escrutínio(16%), e na fase analítica relacionada à interpretação (22%) (AMARAL, et al., 2008).

No Brasil, as neoplasias cervicais representam a terceira causa de óbito geral na população feminina e, de forma geral, o câncer do colo do útero corresponde à cerca de 15% de todos os tipos de câncer feminino (INCA, 2002).

Contudo, apesar de ser um exame de simples execução e que não requer equipamentos e materiais sofisticados, exige-se um profissional qualificado, um bom conhecimento anatômico da cérvix para que este saiba localizar e diferenciar os epitélios quando existentes (ectocérvix e endocérvix), lembrando que a qualidade da coleta interfere diretamente na fidedignidade do exame (MAEDA, et al., 2004).

Para reduzir estas elevadas taxas devem somar esforços de todos os profissionais envolvidos na realização dos exames citopatológicos, o controle interno da qualidade pode ser realizado regularmente, começando pela coleta, já que o erro de coleta é responsável por aproximadamente 20% a 39% dos resultados falso-negativos e ocorre devido a não representatividade ou escassez de células neoplásicas, fundo necrótico ou inflamação presentes nos esfregaços que podem prejudicar a análise abrangendo o monitoramento da adequabilidade da amostra (Ministério da Saúde. 2005b).

É necessário intensificar a preocupação com a qualidade das amostras citológicas, instituir sua vigilância por meio de medidas de controle da qualidade e oferecer capacitação e atualização aos profissionais envolvidos, enfatizando cuidados não só na coleta do material, como em todas as outras etapas do exame visando identificar os principais fatores relacionados à adequabilidade da amostra que limitam ou tornam o esfregaço insatisfatório para a análise.

Assim, fica claro que a qualidade do exame envolve vários fatores relacionados quanto aos procedimentos citológico sendo indispensável à manutenção do controle de qualidade para a garantia da sensibilidade e especificidade do exame apontando suas falhas e possíveis erros na sua execução e conseqüentemente a redução de resultados falso-negativos.

2.OBJETIVOS

2.1 – Objetivo Geral

Compreender a importância da qualidade do esfregaço cérvico vaginal no exame citopatológico pela técnica de Papanicolaou.

2.2 – Objetivos Específicos

- Avaliar a importância da adequabilidade na técnica de coleta;
- Avaliar os padrões corretos de fixação e coloração;
- Identificar os fatores que influenciam na adequabilidade da amostra para o exame citopatológico;
- Avaliar a importância do escrutinador e interpretação dos resultados.

3. METODOLOGIA

A revisão bibliográfica foi realizada através de livros, teses científicas e manuais do Ministério da Saúde disponibilizados em bibliotecas convencionais e disponíveis em sites e/ou periódicos da internet, como o Scielo, Bireme, Lilacs compreendendo o período de abrangência dos artigos e periódicos pesquisados e publicados entre os anos de 1981 a 2014 .Para localizar esses artigos, revistas e manuais foram usados unitermos citologia, exames citológicos,Papanicolaou.

Foram incluídas referências de natureza crítica, seguindo a ordem cronológica crescente. Para análise e síntese de material foi feita uma leitura seletiva de artigos que atendiam aos reais propósitos da pesquisa.

4. EXAME CITOLÓGICO DE PAPANICOLAOU

O exame de Papanicolaou consiste na coleta de material citológico do colo do útero, sendo coletada uma amostra da parte externa (ectocérvice) e outra da parte interna (endocérvice). É também conhecido como citologia oncótica, citologia exfoliativa, Pap Test, é um método desenvolvido pelo médico George Papanicolaou para a identificação, ao microscópio, de células esfoliadas do colo uterino, atípicas, malignas ou pré-malignas (INCA, 2010).

O princípio do método é comparar a imagem observada ao microscópio de luz com a imagem normal, gravada na memória do observador. Este constata semelhança das imagens (esfregaço normal) ou discordância (esfregaço patológico), que deve ser analisada minuciosamente (Koss, Gompel, 1997).

Sabemos que o câncer de colo uterino é previsível e curável quando detectado precocemente, porém o impacto desta doença não depende somente das ações de prevenção e sim igualmente da qualidade da amostra colhida (SANTOS, et al., 2009).

O rastreamento de lesões pré-cancerosas e cancerosas de câncer de colo de útero é realizado pelo exame citológico de Papanicolaou, o qual permite a detecção das lesões cervicais em suas fases iniciais, antes de se tornarem lesões invasivas. O diagnóstico precoce está baseado em três exames: o citológico, o colposcópico e o histopatológico, sendo esse último considerado o padrão ouro para o diagnóstico. (PINHO et al, 2002; JÚNIOR et al, 2004; STIVAL et al, 2005)

Para que o exame detecte estas lesões pré-cancerosas corretamente, é extremamente importante os cuidados em todas as etapas do exame, desde a coleta do material até os critérios de interpretação do esfregaço.(CARVALHO G, 2002).

A citologia cervical pode ser feita de duas formas: convencional ou citologia em base líquida (RAMA et al, 2008). A citologia convencional consiste na análise das células oriundas da ectocérvice e endocérvice que são extraídas através da raspagem do colo do útero. A coleta do exame é realizada durante uma consulta ginecológica de rotina, após a introdução do espéculo vaginal, sem colocação de nenhum lubrificante (pode ser usado apenas soro fisiológico) normalmente não é doloroso, mas um desconforto variável pode acontecer, de acordo com a sensibilidade individual de cada paciente. As mulheres devem ser previamente

orientadas e não terem relações sexuais, e não fazerem o uso de duchas, medicamentos ou exames intravaginais durante 48 horas que precedem o exame. O exame deve ser realizado fora do período menstrual, pois o sangue dificulta a leitura da lâmina podendo até tornar o esfregaço inadequado para o diagnóstico citopatológico; contudo, pode ser realizado em situações particulares (BRITO; NERY; TORRES,2007).

Uma característica do exame citopatológico é que predomina claramente o trabalho manual, desde a coleta do material até a emissão e liberação do resultado pelo laboratório. Portanto, o desempenho pode estar relacionado com a qualidade de recursos humanos envolvidos. (MITCHELL et al; 2006).

A utilização de diferentes técnicas na preparação de lâminas, bem como distintos instrumentos para a coleta do esfregaço, pode gerar fatores de confusão, levando a vieses que repercutirão em sua sensibilidade e especificidade. Contudo, a coleta do esfregaço, fixação, coloração e manipulação laboratorial, bem como a competência do examinador podem influenciar no resultado do laudo final, e conseqüentemente, a conduta a ser tomada, a qual é baseada na conclusão do exame. (AMERICO et al 2010).

Por ser um exame de desempenho 100% manual, está mais suscetível a erros e na tentativa de se primar pela qualidade do exame, é que deve ser utilizado pelo laboratório indicadores de qualidade como: avaliação pré-analítica, revisão de 10% dos casos negativos ou revisão rápida de 100% dos casos negativos, correlações cito-histológicas e clínicas, além da regulamentação do exercício da profissão, educação continuada, avaliação dos casos positivos interobservadores e teste de proficiência para se garantir o trinômio de produtividade, qualidade e monitoramento do laboratório (FRANCO, et al., 2006, THULER et al., 2007 e AMARAL, et al., 2008).

A realização do exame citopatológico de Papanicolaou tem sido reconhecida mundialmente como uma estratégia segura e eficiente para a detecção precoce do câncer de colo de útero na população feminina e tem modificado efetivamente as taxas de incidência e mortalidade por este câncer.(MS, 2006).

Diretrizes internacionais recomendam a repetição do exame de Papanicolaou num intervalo de 1 a 3 anos para as mulheres com exames satisfatórios e sem lesões. Nos casos de resultado colpocitopatológico insatisfatório é recomendada a repetição em 2 a 4 meses para a maioria das mulheres e nos casos de seguimento

de mulheres com colpocitologia negativa, mas sem representação da junção escamo-colunar (JEC) ou com fatores de obscurecimento da amostra, um novo exame de Papanicolau em 12 meses (NAI,ET AL: 2011).

Segundo o manual do Inca (2006), estudos quantitativos têm demonstrado que, nas mulheres entre 35 e 64 anos, depois de um exame citopatológico do colo do útero negativo, um exame subsequente pode ser realizado a cada três anos, com a mesma eficácia da realização anual.

A efetividade da detecção precoce do câncer do colo do útero por meio do exame de Papanicolaou, associada ao tratamento deste câncer em seus estádios iniciais, tem resultado em uma redução das taxas de incidência de câncer cervical invasor que pode chegar a 90%, quando o rastreamento apresenta boa cobertura (80%, segundo Organização Mundial da Saúde - OMS) e é realizado dentro dos padrões de qualidade (Gustafsson et al., 1997).

Assim acredita-se ser indispensável à periodicidade do exame como prevenção e controle dos casos graves, pois quando inevitavelmente, se detecta precocemente a doença, a adesão ao tratamento em estágio inicial pode evoluir para cura, favorecer mais proteção à mulher e se reduzir assim as taxas de mortalidade por este câncer.

O correto diagnóstico das lesões previamente rastreadas pela citologia é um aspecto crucial para a conduta subsequente. Quando um grande número de pacientes é avaliado com a citologia cervical atípica, verifica-se que um terço destas mulheres tem lesões atribuídas a infecções ou atrofia. Nos dois terços restantes, observamos lesões neoplásicas, sendo que um percentual pequeno haverá o diagnóstico definitivo de carcinoma micro invasor ou invasor. (REIS ET AL., 1999).

Mesmo após quase 70 anos de sua introdução, ainda é amplamente difundido devido a várias vantagens em relação a outros métodos, dentre elas destacam-se; redução de 43% da incidência de câncer cervical; reduz em até 46% a mortalidade; sua alta especificidade de 97% a 100%; baixo custo; tolerável pelas pacientes; fácil aplicação e grandes populações. Em contrapartida, ainda persistem desvantagens que caracterizam um verdadeiro Calcanhar de Aquiles, tais como: baixa sensibilidade; grande quantidade de casos insatisfatórios e limitados por razões técnicas; depende de treinamento de coleta, fixação e preparo dos esfregaços (INCA, 2005).

TUON, et al.(2002),diz que a que prevenção e o diagnóstico precoce correspondem às únicas maneiras de se reduzir a morbidade e mortalidade decorrentes das neoplasias. Sendo que a correlação cito-colpo-histológica são de fundamental importância na identificação das categorias de maior dificuldade diagnóstica como nas lesões de baixo grau.

4.1 Citologia de Base Líquida

A citologia em base líquida apresenta uma série de vantagens em relação à citologia convencional, seu aparecimento deve-se ao aprimoramento do exame de Papanicolaou, ou seja, uma melhora na análise do exame convencional, apresentando disposição celular nítida e de fácil interpretação, tendo assim, redução ou aniquilação do exsudado inflamatório, muco, número de hemácias, além de manter as propriedades moleculares das células, preservando o DNA, o RNA e as proteínas (VELASCO, 2007).

É um método que apresenta grandes avanços no preparo citológico, onde apenas 20% da amostra do método convencional será utilizada na lâmina, presume-se então que o método em base líquida detecta maior número de lesões e também possui um índice menor de amostras inadequadas ou limitadas, tendo assim redução de resultados falso-negativos em até 20%, e redução de casos insatisfatórios em até 40%, assim, também como redução no erro de escrutínio, já que a citologia em base líquida surgiu para atender as demandas de escrutínio computadorizado, rastreando assim, as lâminas por computador, o que até o presente momento não se realizou, apenas é possível que algumas metodologias em base líquida disponham de equipamentos que distribuam o material citológico e aprontem as lâminas para efetivação da leitura por um citologista (GERMAIN, 2005).

Para realização de coleta de citologia em base líquida, é necessário um profissional da área de saúde treinado e esclarecido, sobre aspectos de coleta da mesma, neste método são raros os problemas de fixação, pois se utiliza o kit de coleta com líquido de preservação de DNA, e geralmente, conforme fabricante, uma escova endocervical. Logo após a coleta no canal endocervical e ectocérvice, a escova citológica rapidamente é introduzida no líquido fixador, diferente do meio convencional onde é disposto na lâmina, preservando assim o DNA das células

colhidas, como também armazena grande quantidade de material celular para futuras análises ou repetições (FAGUNDES, 2008).

Porém, o método de citologia em base líquida teve uma possível complicação na coleta de células endocervicais, foi à escova citológica, pois a base da mesma é muito larga, não podendo realizar seu uso com adequabilidade, onde deveria permitir a introdução desta escova no canal do colo uterino em pelo menos 2cm, tendo assim, riscos de não serem observadas as lesões pré-malignas e malignas mais profundas no canal uterino (HALBE, 2006).

Embora a citologia em base líquida apresente menos erros na execução do exame, são necessárias precauções adicionais como: mínimo de abstinência de 48 horas; não pode estar no período menstrual; não fazer uso de duchas ginecológicas prévio ao exame, para que não se tenha baixa celularidade devido ao ressecamento da mucosa; não utilizar cremes vaginais para que não se tenha amostra muito espessa, assim como vão apresentar também amostras muito espessa se tiver sobreposição de muco, hemorragia, citólise, infiltrado inflamatório (excesso de leucócitos ou material necrosado); não realizar exame de toque ou assepsia na previa ao exame. Todos esses dados são necessários para que se possa evitar uma interpretação errada ou mesmo ocultar a presença de células cancerígenas (KOSS, 2006).

4.2 Procedimentos para a realização do exame Papanicolaou

Posicionamento

O exame ginecológico para esfregaço de Papanicolaou é realizado com a paciente em posição de litotomia modificada, isto é, ginecológica, com descansos para o calcanhar ou suportes para as pernas como mostra a figura 1. De preferência, as nádegas devem ficar ligeiramente sobre a borda da mesa. Colocar as nádegas assim facilita a introdução do espéculo e, se necessário, sua manipulação nos diferentes eixos. (WHO, 2010).



Fonte: www.gineco.com.br/exame3.htm

Figura 1: Posição de litotomia modificada

O exame citológico de Papanicolaou, é realizado um estudo das células colhidas na cérvix uterina, com auxílio de uma espátula ou escova, a fim de definir o grau de atividade biológica das mesmas. Esse exame apresenta uma boa sensibilidade e alta especificidade quando utilizada em populações como método de triagem. Uma das críticas mais frequentes a esse exame é a alta taxa de falsos negativos, que pode variar de 6 a 68%. A literatura aponta como sendo as principais causas de resultados falsos negativos, a colheita do material, erro no escrutínio do esfregaço ou na interpretação dos achados citológicos (TUON et al, 2002; AMARAL et al ; 2003).

O esfregaço citológico convencional é constituído de raspado ectocervical e endocervical, colhidos do espátula de Ayre e escova endocervical. O material é imediatamente fixado após a coleta com polietilenoglicol e corado pelo método de Papanicolaou. Já a citologia em base líquida a amostra é coletada com escova endocervical e imersa em tubo com o meio conservante e processada, para posteriormente serem confeccionadas as lâminas e coradas pelo método de Papanicolaou. (RAMA et al., 2008).

A coleta do material, para a realização do exame citológico, apesar de ser simples, deve ser sistemática e cuidadosa para o citologista tenha condições adequadas de leitura das lâminas isto implica na obtenção de uma quantidade de células, provenientes do local adequado, evitando a presença de hemácias ou células do estroma. E para alguns, a presença de células endocervicais é necessária para considerar um esfregaço satisfatório (GOMPEL C, KOSS LG, et AL, 1997).

Para que o teste permita a identificação de lesões malignas ou pré-malignas , o esfregaço cérvico-vaginal deve conter células representativas da ectocérvice e da

endocérvice, preservadas e em número suficiente para o diagnóstico (INCA, 2010). As células são colhidas na região do orifício externo do colo e canal endocervical, colocadas em uma lâmina transparente de vidro, coradas e levadas a exame ao microscópio, no qual, pessoal treinado poderá distinguir entre o que são células normais, as que se apresentam como evidentemente malignas e as que apresentam alterações indicativas de lesões pré-malignas (JONES et al, 2009).

Após a colheita, o material deverá ser devidamente espalhado em lâmina de vidro, limpa com gaze umedecida com álcool (não usar algodão) corretamente identificada, e colocada imediatamente em álcool a 95% ou fixar com sprays citológicos de qualidade disponíveis comercialmente. É extremamente desaprovado o uso de álcool-éter, devido à volatilidade do éter e perigo de explosão e também por não oferecer absolutamente nenhuma vantagem em relação aos aores (CUNHA, 2005).

A citologia é indicada em mulheres de 25 a 60 anos e deve ser feitos, no máximo, cada três anos, se houver dois resultados negativos anteriormente para controle do câncer do colo do útero. Para qualquer lesão encontrada, seja ela a mais simples, deve-se repetir o exame para o controle a cada ano (ARAÚJO, 2009).

4.3 Classificação atual de diagnósticos dos Exames Papanicolau

A classificação de George Papanicolau foi descrita no final da década de 20 e amplamente divulgada nos meados dos anos 40. Essa classificação apresenta, entretanto, algumas particularidades que não satisfazem plenamente os profissionais da saúde como, por exemplo, não apresentar correlação direta entre a sua classificação citológica e a conduta a ser instituída. Além disso, separa lesões com o mesmo potencial de evolução para o carcinoma invasor do colo em categorias distintas (SOUZA et al., 2004)

“Desde 1993, a Sociedade Brasileira de Citopatologia (SBC) e o Ministério da Saúde, por intermédio do INCA, preconizam a adoção da classificação do MS/SBC, que corresponde à de Richard, modificada por alguns critérios de Bethesda” (BRASIL, 2002, p.37).

A principal vantagem do Sistema Bethesda foi a distinção entre as alterações celulares benignas (infecciosas, reativas ou regenerativas) e as alterações atípicas (atípias escamosas ou glandulares de significado indeterminado). O sistema

Bethesda foi elaborado visando a correlação entre a citologia e a histologia, facilitando a comunicação entre os citopatologistas, os clínicos e os pesquisadores através de uma padronização internacional. (PEDROSA, 2003).

O exame de papanicolau foi, por muitos anos, normatizado pelo Sistema Bethesda em sua última versão de 2001, onde eram consideradas lesões ou anormalidades epiteliais escamosas as: atipias em células escamosas de significado indeterminado (ASC-US); as atipias em células escamosas de significado indeterminado em que não é possível descartar lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (ASC-H); as lesões intra-epiteliais escamosas de baixo grau (LSIL); as lesões intra-epiteliais escamosas de alto grau (HSIL) e o carcinoma escamoso. As atipias glandulares são consideradas aquelas de significado indeterminado e o adenocarcinoma (*in situ* e invasor) (JUNIOR et al, 2004).

No laudo preconizado, duas são as categorias principais de diagnósticos: (BRASIL , 2002, p 39)

1) Dentro dos limites da normalidade (células típicas sem alterações de qualquer natureza): esta categoria permite apenas a marcação dos campos Lactobacilos e da presença de células endometrias. A microbiologia, quando identificada, deve também ser alvo de descrição (cocos, bacilos, sugestivo de *Chlamydia sp*, *Actinomyces sp*, *Candida sp*, vírus do descrição (cocos, bacilos, sugestivo de *Chlamydia sp*, *Actinomyces sp*, *Candida sp*, vírus do grupo Herpes, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella sp.*, e outros);

2) Alterações em células epiteliais associadas a processos pré-neoplásicos ou malignos: onde as principais nomenclaturas associadas às alterações em células epiteliais associadas a processos pré-neoplásicos ou malignos são (BRASIL, 2002, p.39)

2.a) Atipias de Significado Indeterminado em células escamosas (ASCUS/H) e/ouglandular (AGUS): estão incluídos casos que não são encontradas alterações celulares que possam ser classificadas como neoplasia intra-epitelial cervical (NIC);

2.b) Efeito citopático compatível com Vírus do Papiloma Humano (HPV): são alterações celulares ocasionadas pela presença do HPV, que podem se exteriorizarem Neoplasia Intra- Epitelial Cervical I (NIC I) ;, considerada displasia leve onde as alterações de diferenciação celular se limitam ao terço do epitélio de revestimento da cérvix onde podemos ou não encontrar a presença do HPV . Porém estes tipos de lesões SAP classificadas como de baixo grau.

2.c) Neoplasia Intra-Epitelial Cervical II (NIC II): displasia moderada em que as alterações de diferenciação celular atingem três quartos do epitélio pavimentoso de revestimento do colo. Esta lesão é classificada como de alto grau. e as Neoplasia Intra-Epitelial Cervical III (NIC III): displasia intensa ou carcinoma insitu em que as alterações de diferenciação celular atingem toda espessura epitelial, desde a superfície até o limite da membrana basal em profundidade. Estes tipos de lesões são classificadas como de alto grau ou HSIL.

2.d) Carcinoma Escamoso Invasivo: é quando se detecta células escamosas com grandes variações de forma bizarras e alterações celulares bastante semelhantes às alterações descritas anteriormente;

2.e) Adenocarcinoma *in situ* ou Invasivo: são alterações celulares também semelhantes as descritas anteriormente com a diferença de serem detectadas nas células glandulares do colo do útero.

A principal vantagem do Sistema Bethesda foi a distinção entre as alterações celulares benignas (infecciosas, reativas ou regenerativas) e as alterações atípicas (atipias escamosas ou glandulares de significado indeterminado). O sistema Bethesda foi elaborado visando a correlação entre a citologia e a histologia, facilitando a comunicação entre os citopatologistas, os clínicos e os pesquisadores através de uma padronização internacional. Conforme figura 2 (PEDROSA, 2003).

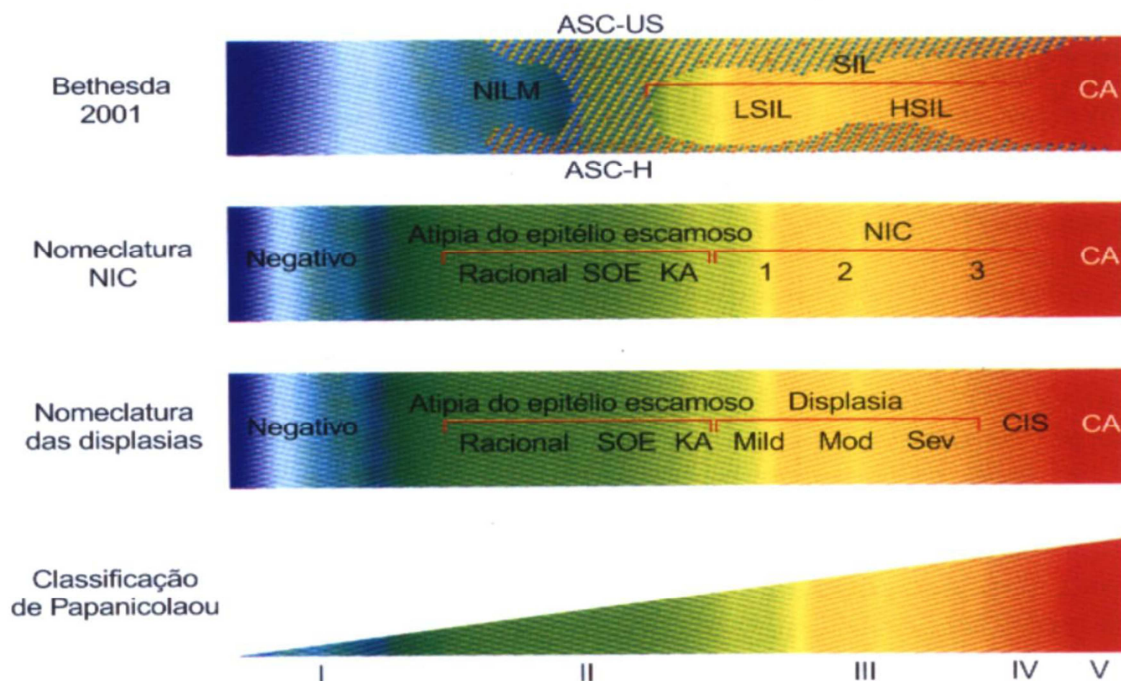


Figura 2 – classificações anteriores até o atual sistema bethesda.

Fonte: Solomon. Diane (2002)

Para Souza et al. (2004), ao Sistema de Bethesda 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 HSIL incluem as neoplasias intra-epiteliais de grau moderado (NIC II) e de grau acentuado (NIC III). Embora essa nomenclatura não substitua os termos histológicos, os diagnósticos de LSIL ou HSIL apresentam correspondência com a possibilidade de progressão da patologia. A classificação de TBS combina alterações condilomatosas (HPV) planas e NIC de baixo grau (NIC I) em LSIL, enquanto a HSIL compreende NIC mais avançada, como NIC II e NIC III (WHO, 2010).

Para simplificar esta classificação, Smeltzer et al., (2009, p.1376) propõem uma terminologia que incluem somente duas categorias para o relato dos resultados do esfregaço de papanicolau, que são atualmente mais utilizadas por profissionais ginecológicos:

- Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL), que é equivalente à neoplasia intra-epitelial cervical (NIC I) e as alterações brandas relacionadas com a exposição ao HPV;
- Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL), que é igual a displasia moderada a grave, ao carcinoma *in situ* (CIS) e à NIC II e NIC III.

5. PRINCIPAIS ALTERAÇÕES BENIGNAS NO EXAME PAPANICOLAU

5.1 Microbiota normal

A vagina é um setor habitualmente úmido devido à contínua secreção da região vulvar, da descamação celular, do muco cervical, bem como de outros líquidos de origem tubária e endometrial. Este fluxo vaginal é normalmente dinâmico e influenciado por vários fatores. Em condições normais à variação individual na quantidade e qualidade do conteúdo vaginal, diante das oscilações constantes de elementos bacterianos celulares e químicos, convencionou-se chamar de flora vaginal (BARROS, 2002).

A vagina humana é revestida por epitélio pavimentoso estratificado não ceratinizado idêntico ao que recobre a ectocérvice. Geralmente não há glândulas na mucosa vaginal, à exceção das glândulas de Bartholin e Skene, localizadas no intróito vaginal, próximas ao orifício uretral. A secreção vaginal se origina predominantemente de transudato através do epitélio vaginal, podendo ainda conter secreções cervicais, uterinas, foliculares, fluido peritoneal, células epiteliais esfoliadas, bactérias e produtos bacterianos (Mehta, 1991).

O equilíbrio do ecossistema vaginal é mantido por complexas interações entre a flora vaginal dita normal, os produtos do metabolismo microbiano, o estado hormonal e a resposta imune do hospedeiro. A vagina é habitada por numerosas bactérias de espécies diferentes que vivem em harmonia e que por isso são consideradas comensais, mas que podem, em situações especiais, tornar-se patogênicas (GIRALDO et al., 2005).

Em mulheres saudáveis, a flora vaginal é composta predominantemente por lactobacilos. Durante o período reprodutivo, há grande aporte de glicogênio nas células epiteliais da vagina, estimuladas pela presença de estrógenos. Este glicogênio é metabolizado pelos lactobacilos para formação de ácido láctico, o qual inibe o crescimento de outras espécies bacterianas, principalmente patogênicas e constitui o principal mecanismo de defesa local (BROLAZO et al., 2009).

O exame citopatológico de Papanicolaou também é muito utilizado para a observação da microflora vaginal, que é constituída por um variado número de bactérias de espécies diferentes que vivem em harmonia com o *Lactobacillus* sp, espécie predominante no meio e responsável pela determinação do pH ácido (3,8 a 4,5), que inibe o crescimento das demais espécies bacterianas nocivas à mucosa vaginal. Porém a ausência ou baixa na concentração de Lactobacilos na flora vaginal associa-se, significativamente, a processos patogênicos como as vaginoses bacterianas, citolíticas e também a algumas doenças sexualmente transmissíveis (OLIVEIRA, et al., 2007 e LOPEZ-OLMOS, 2011). A suscetibilidade do trato genital feminino à inflamação varia de acordo com a idade e a localização anatômica. Em mulheres em idade reprodutiva, o epitélio escamoso altamente proliferativo da ectocérvice serve como uma excelente barreira contra as lesões. Em crianças e mulheres menopausadas, nas quais o epitélio é geralmente atrófico, essa condição facilita a instalação de reações inflamatórias.

Por outro lado, o conteúdo vaginal em que existe ausência ou baixa concentração de *Lactobacillus* pode associar-se à processos patogênicos (Soper, 1999). Portanto, a microbiota vaginal tem papel importante na eclosão de doenças (vaginose bacteriana (VB), vaginose citolítica (VC) e outras IST), assim como na manutenção de um trato genital saudável. Além disso, o fluido vaginal tem atividade seletiva antimicrobiana contra espécies bacterianas não residentes. Estudos clínicos têm demonstrado associação entre a ausência de *Lactobacillus* produtores de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e alta prevalência de gonorréia, 2 vaginose bacteriana e de contaminação pelo HIV (Royce et al, 1999).

Esta atividade antagonista dos lactobacilos vaginais é um fator importante na proteção contra várias infecções e inflamações do trato genital feminino, principalmente as vulvaginites, que acometem, mais comumente, as mulheres em idade reprodutiva. Estas afecções genitais causa, na maioria das mulheres, corrimento vaginal com mau cheiro, além de consequências mais sérias, como parto prematuro e aumento do risco de contrair ou de transmitir o vírus da imunodeficiência humana (HIV). É caracterizada pela substituição flora vaginal normal, na qual predominam os lactobacilos por uma proliferação acentuada de *Gardnerella* SP. E outros micro-organismos anaeróbios associados (BROLAZO et al., 2009).

Sendo predominantemente aeróbicos, os *Lactobacillus* são produtores de H_2O_2 . Em mulheres na menarca, as células epiteliais vaginais, ricas em glicogênio, ao ser estimuladas pelos estrógenos, decompõem-se em monossacarídeos que são convertidos em ácido láctico pelos *Lactobacillus* sp (Huggins, Prete, 1981).

São considerados achados normais, aqueles que fazem parte da flora vaginal não caracterizam infecções que necessitam de tratamento, como é o caso dos achados microbiológicos *Lactobacillus* sp. Cocos e outros Bacilos (BRASIL, 2006).

Entretanto fatores extrínsecos podem alterar o ecossistema vaginal. O uso de antibióticos de amplo espectro, uso indiscriminado e frequente de duchas vaginais higiênicas e, teoricamente, o sêmen, seja por ser meio alcalino, seja por estimular a mucosa ou mesmo por introduzir bactérias estranhas ao ambiente vaginal, são fatores associados a alterações da microbiota vaginal (Giraldo et al, 2005).

5.2As Vulvaginities

As vulvaginities são processos inflamatórios ou infecciosos, que acometem o trato genital feminino inferior, isto é, limite anatômico no nível do orifício interno do colo uterino, e que se manifestam em graus variáveis de desconforto vaginal, como prurido vulvar dispareunia, ardor vulvar e vaginal, hiperemia e edema (BARROS, 2002).

Segundo pesquisa realizada por Giraldo et al. (2005), fatores extrínsecos podem alterar o ecossistema vaginal. O uso de certos antibióticos, principalmente os de amplo espectro, interfere na manutenção da flora residente. A literatura pertinente sobre o assunto indica que o uso indiscriminado e freqüente de duchas vaginais higiênicas poderia levar à perda do equilíbrio entre os vários microrganismos residentes na cavidade vaginal, facilitando o aparecimento e manutenção de vulvovaginities. Tal suposição seria justificada pelo fato de as duchas vaginais promoverem limpeza mecânica das bactérias próprias da flora local e ao mesmo tempo introduzir substâncias exógenas que poderiam alterar o Ph vaginal e causar reações alérgicas locais.

As vulvovaginities geralmente representam em média 20% dos casos das consultas clínicas, por produzirem sintomas como corrimento, mau odor, coceiras entre outros (LOPEZ-OLMOS, 2010). Sabe-se que mulheres ativas sexualmente e gestantes em algum momento iram fazer referência a corrimento vaginal e/ou prurido, ardor e dor ao coito (SILVA FILHO, 2004).

Os micro-organismos, bem como suas alterações reativas e inflamatórias no epitélio, por vezes podem ser confundidos com as Lesões Intraepiteliais Escamosas de Baixo Grau (LSIL), por isso a diferenciação e entendimento dos critérios de diagnósticos devem ser bem definidos pelos citopatologistas, pois são fatores que podem contribuir para a discordância entre os observadores, resultando em falso-positivos ou falso-negativos, assim acarretando na falta de tratamento ou em um tratamento desnecessário à paciente.

Devido a estes fatores, é importante que se faça um permanente controle de qualidade como a revisão de 10% dos esfregaços negativos, que é o método mais tradicional para medir a qualidade em citopatologia, ou ainda a revisão rápida de 100% dos casos negativos, hoje utilizada por muitos laboratórios por ser um método

mais confiável, uma vez que todas as lâminas são revisadas e a chance de detectar casos falso-negativos aumenta.

5.3 Atrofia com inflamação

“A atrofia ovariana ocorre geralmente em pacientes idosas, na fase da menopausa, é, portanto, um processo fisiológico normal e pode ser também chamada de atrofia senil” (CARVALHO, 2009, p.285). Na menopausa a menstruação cessa, e, como os ovários não estão mais ativos, os órgãos reprodutores atrofiam e ficam menores. Nenhum óvulo mais amadurece e, portanto, nenhum hormônio ovariano é produzido, há redução dos níveis de estrogênio e progesterona. A lubrificação vaginal também diminui, o pH da vagina aumenta e o risco aumenta para infecção e inflamação do trato urinário (SMELTZER et al., 2009).

Porém, quando considerado a presença de inflamação no diagnóstico de Papanicolau, o processo deixa de ser fisiológico e passa a ser considerado uma alteração celular benigna, caracterizada pela presença de alterações celulares epiteliais, geralmente determinadas pela ação de agentes físicos, os quais podem ser radioativos, mecânicos ou térmicos e químicos como medicamentos abrasivos ou cáusticos, quimioterápicos e acidez vaginal sobre o epitélio glandular. Havendo queixa clínica de leucorréia, a paciente deverá ser encaminhada para exame ginecológico. Os achados comuns são ectopias, vaginites e cervicites (BRASIL, 2006a).

A citologia tem papel importante no reconhecimento das alterações inflamatórias, permitindo avaliar a intensidade dessas alterações e, em certos casos, determinar a natureza do agente causal. As células escamosas com as células escamosas com mudanças reativas inflamatórias mostram alterações de núcleo e citoplasma de natureza benigna (GOMPEL C; KOSS LG, 1997).

A inflamação é determinada, frequentemente, pela ação de agentes físicos ou químicos que geram reações nas células que a eles se expõem. A metaplasia também é uma alteração do tipo inflamatório. Contudo, o epitélio, nesta fase, está mais vulnerável a microorganismos maléficos, dentre eles o HPV. A conduta preconizada nestes casos é seguir rotina de rastreamento citológico. (Ministério da Saúde, 2006).

6.PRINCIPAIS ALTERAÇÕES CITOLÓGICAS DAS LESÕES INTRAEPITELIAIS.

As neoplasias intraepiteliais cervicais são lesões proliferativas com maturação anormal e atípias de graus variáveis substituindo parte ou toda a espessura do epitélio escamoso cervical. O diagnóstico e o tratamento dessas lesões são de grande importância, pelo fato de estarem intimamente relacionadas à gênese do câncer do colo uterino. Podem ser classificadas em lesão de baixo grau (LSIL.), lesão de alto grau (HSIL), células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) e células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGUS), essa classificação foi uniformizada pelo Sistema Bethesda no ano de 1988, atualizado em 2001. (PAIVA, *et. al.*, 2009).

ASCUS, AGUS E LSIL são os achados mais frequentes em citologias cérvico vaginais positivas, correspondendo a 50 a 70% dos resultados citológicos anormais. Estes achados são de interpretação especialmente difícil e a correlação com lesões histológicas graves é muito baixa; apenas 5% das mulheres com ASCUS E AGUS e cerca de 19% daquelas com LSIL apresentam NIC grau III, verdadeiro lesão precursora do câncer do colo uterino (Ismail,1989).

Os achados citológicos das lesões intraepiteliais são caracterizadas por acantose do epitélio epidermóide, sem modificações na camada basal que permanecem em harmonia, observa-se atípias no núcleo e presença de mitoses anormais. Uma alteração nuclear bem evidente é caracterizada pela presença de coilócitos, que é uma alteração da célula epitelial onde o citoplasma fica restrito a membrana celular deixando um espaçamento claro ao redor do núcleo. (BASTOS, 2010).

6.1 Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau - LSIL

A origem da maior parte dessas lesões se dá no epitélio escamoso maduro da cérvix, e devido a sua localização estar exposta ao meio externo explica-se à elevada taxa de regressão espontânea dessas lesões. (KOSS; GOMPEL, 2006)

A estrutura do epitélio escamoso é bem conservada; no esfregaço predominam células escamosas discarióticas de superficiais e intermediárias, com núcleos aumentados e hipercromáticos, e podem ser encontradas isoladas ou agrupadas. Os condilomas planos ocasionam espessamento do epitélio escamoso

com algumas células achatadas na superfície. Nessas lesões estão presentes nas camadas superiores do epitélio vários coilócitos que estão relacionados a infecção pelo HPV (KOSS; GOMPEL,2006; SOLOMON; NAYAR,2005).

A Lesão de baixo grau é considerada de baixo grau e encontrada em aproximadamente 2% de todas as amostras. É causada por um grande número de diferentes tipos de HPV de baixo e alto risco. Muitas lesões de baixo grau regredem espontaneamente, mas algumas persistem por um tempo prolongado e aproximadamente 21% progridem para lesão de alto grau. (CIBAS, DUCATMAN 2009).

A coilocitose está presente nas células superficiais e intermediárias, mais especificadamente nas lesões de baixo grau e podem acabar desaparecendo, ou podendo estar presentes nas células mais superficiais das lesões menos diferenciadas das lesões de alto grau (BASTOS, 2010).

As lesões de baixo grau podem ser controladas clinicamente ou ser submetidas á avaliação colposcópica e biópsia seguido de destruição da lesão. O desenvolvimento natural das lesões de baixo grau não é bem definido: porém o diagnóstico dessas lesões está associado a uma alta margem de erro, pois aproximadamente 20% das lesões de baixo grau quando analisadas por biópsia revelam ser lesões de alto grau(KOSS ; GOMPEL,2006; WRIGHT et al., 2002).

A presença de coilocitose na superfície epitelial está associada na maioria das vezes com uma disqueratose, uma hiperqueratose ou uma paraqueratosequetambém podem ser úteis no diagnóstico tornando-o mais sensível, A disqueratose ou queratinização manifesta-se em grupos de células ou nas camadas das mesmas, onde o citoplasma celular apresenta coloração eosinofílica, os núcleos apresentam-se pequenos, condensados e hiper cromáticos, os limites celulares das camadas podem ter aparência sincicial(BASTOS, 2010).

As lesões de baixo grau compreendem efeito citopático do HPV, displasia leve e Neoplasia intra-epitelial cervical (NIC 1) e as lesões de alto grau abrangem displasia moderada, grave (NIC2e 3) e carcinoma in situ . (SOLOMON;NAYAR,2005).

O termo coilócito, derivado da palavra grega Koilos (cavidade) , é usado para descrever células escamosas intermédias que apresentam um grande vacúolo citoplasmático ao redor de um núcleo anormal. O vacúolo perinuclear representa uma área de necrose citoplasmática. O citoplasma periférico ao vacúolo é

condensado, apresentando filamentos citoplasmáticos na periferia da área de necrose, explicando a condensação citoplasmática demarcada da zona perinuclear (CRUM CP,2000).

Existem ainda outros critérios que estão associados com a infecção do vírus HPV, são eles: coilocitose mínima, disqueratose leve, binucleação ou multinucleação, hiperchromia nuclear, paraqueratose, hiperqueratose e restos de tecido apresentando aparência concêntrica e laminada, (BASTOS, 2010).

MONTEIRO et al.,(2009) apontam que a frequência de LSIL é maior em adolescentes devido ao grande número de parceiros sexuais, maior vulnerabilidade e a alta incidência de HPV nesta faixa etária.

O HPV está diretamente relacionado ao desenvolvimento do câncer, mas não significa que todas as mulheres portadoras do vírus desenvolverão a patologia, existem diversos fatores relacionados e sua prevenção baseia-se na coleta regular dos exames citopatológicos do colo uterino e intervenção médica adequada quando o resultado do exame estiver alterado, além, é claro, do uso de preservativos nas relações sexuais e do uso da vacina contra o HPV. (SIM, 2008).

Muitas destas infecções são assintomáticas(subclínicas), porém em algum momento poderão evoluir para uma lesão mais ostensiva, podendo então ser detectadas através do exame de Papanicolaou (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

As lesões de baixo grau compreendem efeito citopático do HPV (coilocitose), displasia leve e Neoplasia intra-epitelial cervical (NIC 1) e as lesões de alto grau abrangem displasia moderada, grave , NIC 2, 3 e carcinoma in situ. (SOLOMON; NAYAR, 2005).

TUON, et al.(2002), diz que a que prevenção e o diagnóstico precoce correspondem às únicas maneiras de se reduzir a morbidade e mortalidade decorrentes das neoplasias. Sendo que a correlação cito-colpo-histológica são de fundamental importância na identificação das categorias de maior dificuldade diagnóstica como nas lesões de baixo grau.

Diante dos altos índices de incidência e de mortalidade, torna-se de grande relevância e transforma-se em um problema de saúde pública à medida que compromete de forma intensa a vida das mulheres, sendo fundamental que os serviços de saúde capacitem seus profissionais para orientarem as mulheres, família e a comunidade em geral sobre a importância do exame preventivo e o

esclarecimento quanto aos fatores de risco para o câncer de colo de útero (SOARES et al.; 2010).

O tratamento da lesão é feito de acordo com o tamanho desta lesão e onde está localizada. As lesões de baixo grau regredem de forma minuciosa e progridem em 10 a 15% dos casos. Alguns médicos dão preferência ao monitoramento dessa lesão esperando que ocorra uma regressão, outros já preferem tratar imediatamente por meios ambulatoriais simples.(BASTOS, 2010).

A patologia associada ao HPV é por definição uma doença infecciosa, entretanto, ao longo das últimas décadas, ela adquiriu importância no campo da oncologia. A infecção se dá pelo contato sexual com parceiro portador da infecção viral em suas formas clínicas e subclínicas. (HALBE, 2000).

Os aspectos citomorfológicos correspondem a células isoladas ou em grupos; células com citoplasma maduro (Células intermediárias ou superficiais); Aumento da relação núcleo citoplasma, pelo menos três vezes da área do núcleo de uma célula intermediária normal; binucleação ou multinucleação; variação no tamanho, hipercromasia nuclear podem ser observados por variantes no tamanho, número e formato,(SOLOMON;NAYAR, 2005).

Há predominância de células escamosas discarióticas, com núcleos aumentados e hipercromáticos. Distribuição da cromatina nos núcleos pode ser homogênea ou grosseiramente granular, membrana nuclear irregular ou sulcada. O citoplasma costuma ser transparente e cianofílico ou anfofílico.conforme mostra a figura . A colicitose comumente encontrada nessas lesões de baixo grau são consideradaspatagnomônicas da infecção de HPV conforme figura 3 e 4 . (Koss; gompel, 2006).

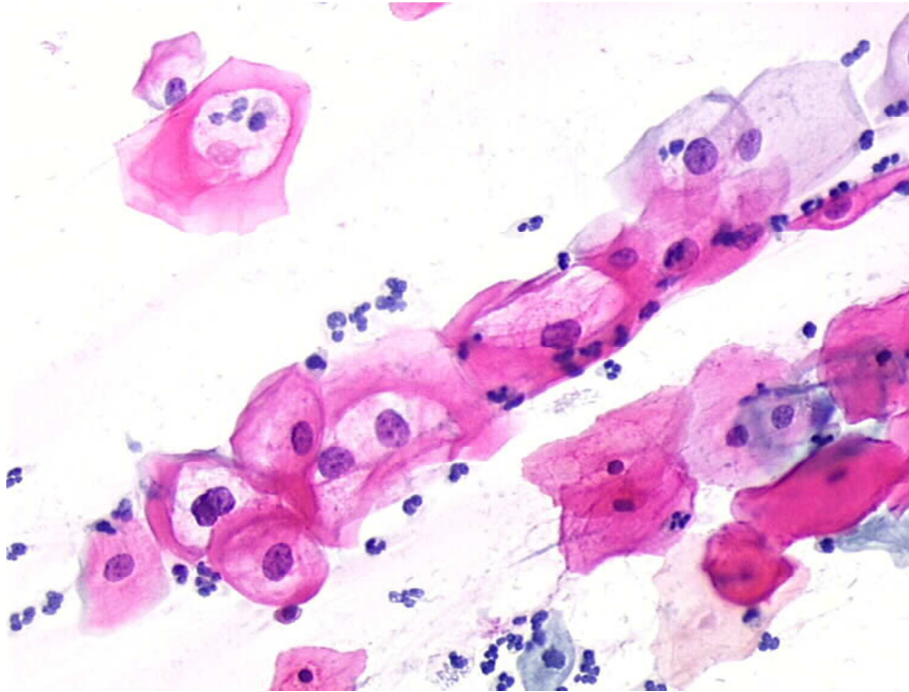


Figura 3 – Presença de coilócitos

Fonte: http://screening.iarc.fr/atlascyto_detail.php?flag=0&lang=4&Id=cyt14557&cat=F1b

Figura 4

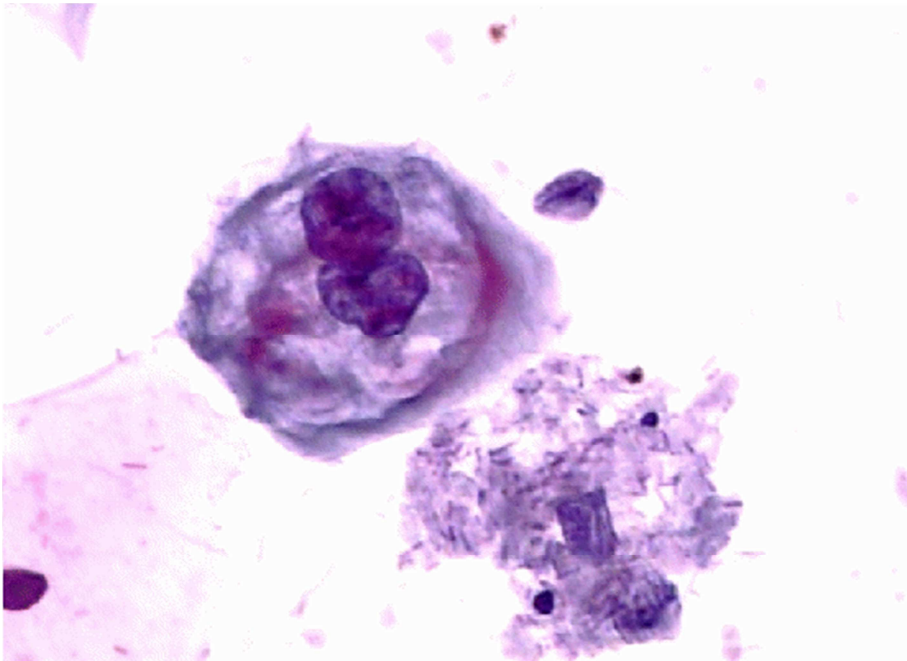


Figura 4 – Alterações Coilocíticas

Fonte: http://dc663.4shared.com/doc/HM00UVtP/preview_html_m45b9ee80.gif

6.2 Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau - HSIL

Caracteriza-se por acentuada reestruturação do epitélio e varia quanto às alterações citoplasmáticas, ao tamanho das células e às alterações do núcleo; mas todas as HSIL possuem figuras mitóticas. As células afetadas são menores e menos maduras que as da LSIL. As células alteradas podem estar isoladas em grupos ou em agregados do tipo sincicial. O tamanho das células varia de células observadas na LSIL até células basais (KOSS; GOMPEL,2006; SOLOMON; NAYAR, 2005)

. A classificação das lesões de alto grau pode ser três: lesões queratinizadas e diferenciadas do epitélio escamoso, lesões de células médias e grandes e lesões de células pequenas; podendo ocorrer a coexistência (JONES; NOVIS;1996; WRIGHT et al., 2002; KOSS; GOMPEL,2006)

O tamanho celular global varia desde de células similares no tamanho às observadas na LSIL até células do tipo basal bem pequenas; a hipercromasia do núcleo é acompanhada por variações no tamanho e forma nuclear; O grau de aumento do nuclear é mais variável do que na LSIL, mas a área do citoplasma está diminuída levando ao aumento acentuado da proporção núcleo/citoplasma; a cromatina pode ser fina ou grosseiramente granular e com distribuição regular; o contorno da membrana nuclear é bastante irregular e frequentemente mostra entalhes proeminentes ou sulcos ; os nucléolos estão geralmente ausentes, mas podem ocasionalmente ser vistos e afetam células menores e menos maduras do que as células da LSIL; as alterações ocorre nas células isoladas, em grupos ou em agregados tipo sincicial conforme figura 5. (SOLOMON; NAYAR,2005).

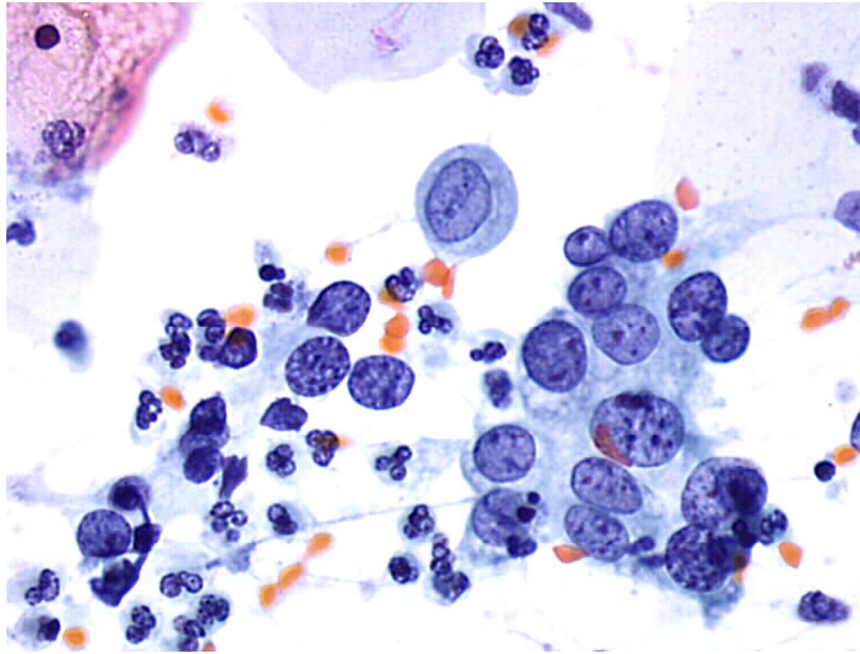


Figura 5 –Células escamosas jovens com alterações lesivas discarióticas

Fonte:http://screening.iarc.fr/atlascyto_detail.php?flag=1&lang=4&Id=cyto7719&cat=F1c4

Estudos tem revelado que a duração média para uma célula normal evolua para o estágio de câncer invasor, começando por estágios precoces, que são detectáveis e curáveis, é de aproximadamente dez anos. Desta forma é possível fazer programas preventivos e de rastreamento desta patologia (SILVA; KOIFMAN; KOIFMAN, 2008).

Em casos de HSIL aonde a biópsia não aponte lesão de alto grau é sugerido que as adolescentes sejam observadas através de colposcopia e citologia em intervalos de seis meses até dois anos.

6.3 ASC-US

Esse termo é utilizado para identificar processos inflamatórios, reativos ou reparativos, atípicos ou mais intensos, que qualitativa e quantitativamente não são suficientes para serem interpretados como displasia cervical (NIC) ou SIL (DAVEY et al ., 1996; ERGENELI et al ., 2001; GIUDICE et al ., 2000; KARTZ et al., 1997).

São anormalidades celulares mais marcados do que as alterações reativas, mas que não possibilitam interpretação definitiva de lesões intraepitelial escamosa por serem alterações que podem refletir lesões com potencial sério, mas não podem

ser classificados; por isso são interpretados como ASC-US(ELEUTÉRIO JÚNIOR, 2003).

O diagnóstico é feito pela presença de aumento do núcleo de 2,5 a 3 vezes em relação ao das células intermediárias, aumento discreto da relação núcleo-citoplasmático, bi ou multinucleação, discreta hiperchromasia, contorno nuclear em geral liso e regular, anisocariose e pleomorfismo (MORIN et al., 2000).

Refere-se as alterações sugestivas de LSIL como as de grau indeterminado; a maioria das ASCUS são sugestivas de LSIL, mas é preferível utilizar o qualificador significado indeterminado pois aproximadamente 10 a 20% avaliados como ASCUS não correspondem a LSIL. Nas interpretações laboratoriais de ASC espera-se que mais de 90% sejam ASCUS (SOLOMON; NAYAR,2005)

A utilização deve ser cuidadosa pois estudos mostram que muitos casos interpretados como ASCUS após revisão cuidadosa, podem ser uma lesão de baixo grau ou até mesmo de alto grau. Dessas aproximadamente 30% são de alto grau e 70% de baixo grau. Sendo assim o termo deve ser empregado quando o número de células escamosas maiores for pequeno ou a configuração das células não possibilite concluir de que a lesão se trata conforme figura 6. (KOSS; GOMPEL,2006).

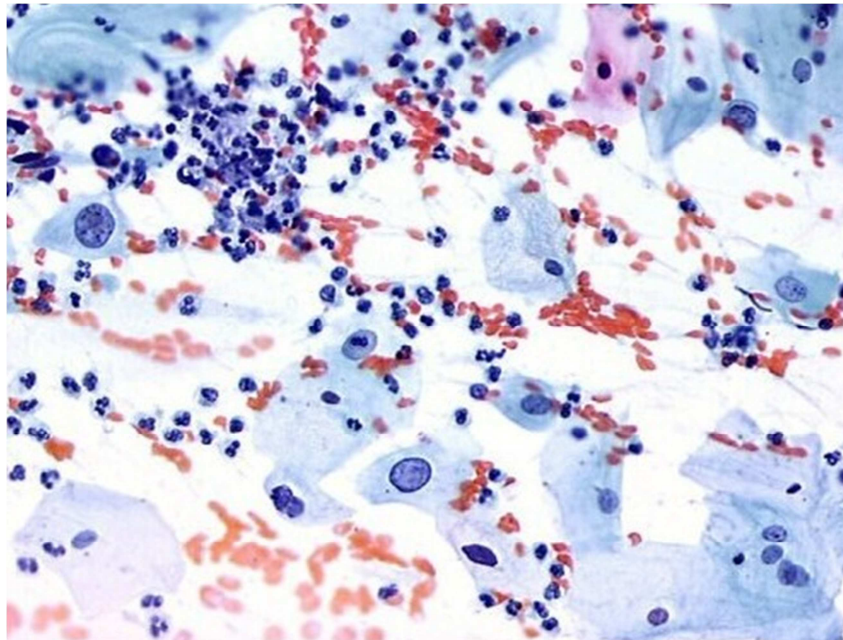


Figura 6 – Alterações atípicas em células adultas

Fonte: http://screening.iarc.fr/atlascyto_detail.php?flag=1&lang=4&Id=mosaif1a&cat=F1a

As células encontradas em ASCUS possuem o núcleo de duas e meio a três vezes o tamanho do núcleo de uma célula escamosa intermediária normal; a proporção núcleo\citoplasma fica ligeiramente aumentada, apresenta hipercromasia nuclear mínima irregularidade da distribuição da cromatina ou da forma nuclear; as anormalidades nucleares podem estar associadas ao citoplasma orangeofílico (SOLOMON; NAYAR, 2005)

As recomendações preconizadas para ASC-US é que a citologia seja repetida em intervalos de 12 meses durante dois anos. Se nos 12 primeiros meses a citologia apresentar lesões de alto grau ou atipia escamosa citológica onde não se pode descartar lesão de alto grau (ASC-H) a paciente deverá ser encaminhada para colposcopia (CAMPANER, *et.al.*, 2011).

6.4ASC-H

O ASC-H é utilizado na maioria dos casos de ASC; em cerca de 10% dos casos em que as alterações citológicas sugerem HSIL. Os ASC-H são atipias com significado indeterminado, pois acontecem nas células profundas e podem simular um HSIL. A maioria das amostras com ASC-H apresenta células alteradas dispersas, com pequenos fragmentos com menos de dez células. O tamanho corresponde as das células metaplásicas com o núcleo uma e meia e duas vezes maior do que o núcleo normal, a proporção núcleo\citoplasma é aproximadamente a de HSIL conforme figura 7.(SOLOMON; NAYAR,2005)

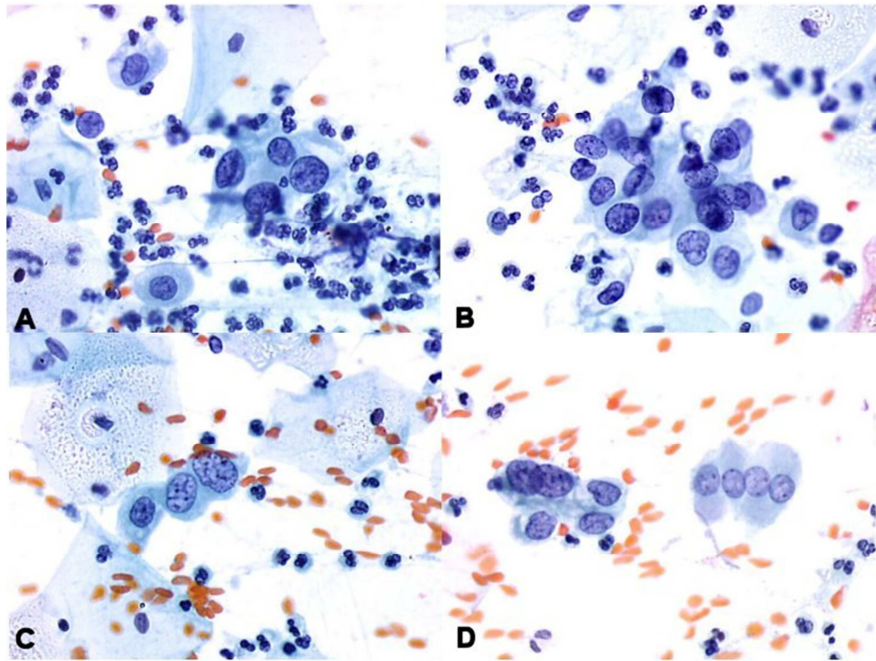


Figura 7- Alterações Atípicas em células imaturas

Fonte: http://screening.iarc.fr/atlascyto_detail.php?flag=1&lang=4&Id=00019350&cat=F1a2b

Para a prevenção do câncer de colo uterino seu status de problema de Saúde Pública não deveria mais existir.

7.FATORES QUE INTERFEREM NO EXAME DE PAPANICOLAOU

Geralmente, se considera a obtenção do esfregaço cervical um procedimento simples e de fácil execução, o que não é verdade. Para tanto, deve-se escolher o tipo de técnica que melhor se adequará às necessidades do tipo de exame que está por vir, tanto na Citologia Abrasiva quanto na Citologia Exfoliativa, a exata idéia do tipo de material que se quer obter, células escamosas e metaplásicas e/ou endocervicais nas quantidades ideais, favorecerá muito no decorrer do processo uma vez que a probabilidade de células atípicas presentes será muito maior. Vale ressaltar que a coleta correta da Zona de Transição (ZT) tem sido exhaustivamente apontada na literatura, pois o número de anormalidades epiteliais é significativamente maior em esfregaços contendo células endocervicais do que em esfregaços contendo apenas células escamosas e metaplásicas (GAY et al., 2005)

Com o passar dos anos, todavia, e os avanços tecnológicos nesta área, esta metodologia passou a sofrer contínuas em relação à sensibilidade, e sua capacidade de correlação com os achados histopatológicos para lesões pré-malignas.

Principalmente em decorrência da quantidade significativa, e indesejável, de casos falso-negativos e falso-positivos associados a esta metodologia. A maioria dos quais atribuídos a erros de coleta e interpretação dos resultados gerados por : (1) baixa celularidade da amostra em decorrência de mucosa ressecada após o uso de duchas ginecológicas; (2) presença de artefatos e ressecamento por má fixação da amostra; e ou (3) amostra muito espessa, em função da sobreposição celular por excesso de muco, cremes vaginais, hemorragia, citólise (restos celulares) ou infiltrado inflamatório (excesso de leucócitos ou material necrosado; que podem levar a uma interpretação errada da amostra ou mesmo obscurecer a presença de células pré- malignas e malignas. (KOSS et al,1997).

Contudo, outro fator relacionado a erros nesta metodologia que é a natureza altamente repetitiva do trabalho de rastreamento de muitos esfregaços de citologia convencional diretamente por uma mesma pessoa (KOSS et al, 1997; Brasil, Ministério da Saúde, 2002).

Neste sentido, vários estudos foram então realizados, na tentativa de reduzir estes interferentes no diagnóstico preventivo e presuntivo do câncer de colo de útero, e assim na década de noventa surgiu uma metodologia que se intitulava revolucionária neste sentido, era a citologia de base líquida, citologia de monocamada ou de camada fina. Mais específica que a citologia convencional com a finalidade de permitir a análise das amostras cervico-vaginais por métodos de automação (análise computadorizada), com menor quantidade de artefatos e sobreposições celulares (Pereira SMM et al 2003; ACS Guideline,2002).

Muito se tem debatido sobre o que se consideraria o esfregaço cervical “satisfatório”. De acordo com o Sistema Bethesda de Nomenclatura um esfregaço é “satisfatório” quando estão presentes no mínimo dois agrupamentos de pelo menos cinco células endocervicais bem preservadas e/ou células escamosas metaplásicas ao lado de células escamosas. Tanto a ausência das células endocervicais quanto a de metaplásicas torna a amostra satisfatória, contudo, limitada, nesses casos alguns profissionais sugerem a repetição do exame em um intervalo de tempo muito menor que o habitual, já outros acham esse procedimento perfeitamente dispensável, salvo na observação de anormalidades nas células (BOON et al., 2007).

No entanto, a investigação das principais causas de erros ocorridos na fase pré-analítica (coleta) pela avaliação da adequabilidade da amostra, identificando presença ou ausência de células endocervicais e/ou metaplásicas e dos fatores

obscurecedores, pode contribuir para que um maior número de lesões pré-malignas seja diagnosticado, auxiliando, dessa maneira, na redução da incidência do câncer do colo do útero (AMARAL RG et al 2006).

Os fatores obscurecedores tais como sangue, piócitos, artefatos de dessecação, contaminantes externos e intensa sobreposição celular- prejudicam ou mesmo inviabilizam a interpretação técnica do esfregaço cervical. De acordo com as recomendações do Sistema Bethesda 2001 e com Nomenclatura Brasileira para laudos citopatológicos, um esfregaço com mais de 75% de células escamosas (da ectocérvice) obscurecidas deve ser considerado insatisfatório para análise , se não forem identificadas células anormais. Quando 50 a 75% das células escamosas estiverem obscurecidas, deverá ser descrito no laudo que a amostra é satisfatória para análise oncótica, porém parcialmente obscurecida, fornecendo informações sobre a qualidade do esfregaço ao responsável pela coleta.(SOLOMON; NAYAR; et al., 2005)

Os fatores que comprometem a adequabilidade da amostra também podem aumentar as taxas de resultados falsos negativos tais como a não representação de células endocervicais e ou zona de transformação, a presença de sangue, processos inflamatórios e artefatos de fixação. Esses fatores normalmente retratam erros da coleta, que podem também causar erros de escrutínio e de interpretação (Franco R, Amaral RG, Montermor EBL, Montis DM, Morais SS, Zeferino LC, et al., 2006).

. A presença desses fatores que obscurecem os esfregaços citopatológicos retrata não conformidade ocorridas durante a coleta, devendo ser aplicadas medidas corretivas e oferecidas orientações ao profissional responsável pela coleta. Nesse sentido, antes da coleta, ao visualizar o colo e identificar grande quantidade de muco, secreção de sangue, o excesso desse material deve ser retirado delicadamente com uma gaze montada em uma pinça, sem esfregar, para não perder a qualidade do material a ser colhido. (KOSS; GOMPEL., et al, 2006).

A sobreposição celular dificulta, ou mesmo inviabiliza a análise microscopia do esfregaço e, em geral está associada á presença de leucorreia e ou grande quantidade de muco. Sendo assim, uma coleta correta implica a obtenção de uma quantidade de células suficientes do local adequado. O material deve ser espalhado sobre a lâmina de modo regular, com boa espessura e rapidamente, para evitar seu dessecação. Toda a superfície da espátula e da escova deve estar em contato

com a lâmina. Os movimentos irregulares (circunvoluções) podem modificar a forma e das espátulas características das células. A fixação do esfregaço deve ser realizada imediatamente após a coleta para que seja mantida a preservação celular.(KOSS; GOMPEL., et al 2006).

Os resultados falsos negativos normalmente ocorrem em duas circunstâncias: uma onde o paciente tem de fato uma anormalidade que não se encontra no esfregaço e a outra onde a paciente tem de fato uma anormalidade, e células representativas encontram-se presentes no esfregaço, mas não foram detectadas ou foram mal interpretadas como não representativas de uma anormalidade.

Da coleta do exame até a entrega do resultado, há um longo percurso, a envolver muitos profissionais e muitas técnicas. Portanto a coleta do esfregaço, fixação, coloração e manipulação laboratorial, bem como a competência do examinador podem influenciar no resultado do laudo final, e conseqüentemente a conduta a ser tomada, a qual é baseada na conclusão do exame. (Motta EV et al; 2001).

As principais limitações da adequabilidade da amostra estão relacionadas diretamente à qualidade da coleta, e que o conhecimento das principais causas que obscurecem ou tornam as amostras insatisfatórias para análise poderá colaborar em uma mudança de conduta e comportamento dos profissionais responsáveis pela coleta do exame citopatológico cervical.

O contínuo levantamento de dados sobre as condições nas fases pré-analíticas e analíticas no laboratório pode orientar os profissionais na busca de erros e reparos na metodologia empregada, e garantir uma melhor qualidade nos resultados.

7.1Junção Escamo Colunar (JEC) como representação da amostra total da cérvix uterina.

A posição da junção escamo-colunar (JEC) ou zona de transformação varia de acordo com a anatomia cervical e com a distribuição das células basais e das sub colunares de reserva presentes cranialmente a essa junção. Este processo todo é determinado por ação dos hormônios sexuais femininos, que promovem a proliferação e maturação destes epitélios. Assim, o local da JEC varia de acordo com a faixa etária, em consequência das diferenças de produção hormonal nos diferentes estágios da vida da mulher. O uso de terapia de reposição hormonal

(TRH) poderia ser um fator para a melhoria da presença de material da JEC nos esfregaços, pois é sabido que o local da JEC varia de acordo com a faixa etária por causa das diferenças de produção hormonal nos estágios da vida da mulher. (Crum CP et al; 2005).

A JEC, ponto de encontro do epitélio escamoso pavimentoso com o cilíndrico pode variar, quanto a sua localização de acordo com a idade, localiza-se no orifício cervical externo, na ectocérvice (normalmente durante a puberdade) e na endocérvice (após a menopausa) (GOMPEL C, KOSS LG, et al., 1997).

Pesquisas apontam que o câncer de colo uterino inicia-se a partir das células da JEC, do mesmo modo como as lesões precursoras e a colonização pelo Papiloma vírus Humano(HPV), por isso a importância da representatividade das células da JEC no esfregaço (PINTO, et al., 2005).

A presença de células metaplásicas ou células endocervicais, representativas da junção escamo-colunar (JEC), tem sido considerada como indicador de qualidade do exame, pelo fato de as mesmas se originarem do local onde se situa quase totalidade dos cânceres de útero(Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo;2006). A presença de um componente endocervical garante uma amostra adequada dessa região, aumentando a probabilidade de detecção de anormalidades cervicais (KURMAN, RJ: SOLOMON, D et al., 1997).Donde se pode inferir que a classificação de amostra satisfatória a um esfregaço que não tenha representatividade da JEC estaria expondo a mulher a um resultado falso-negativo.

Amaral et al. (2008) apontam que a ausência da representação da JEC é o fator limitante mais frequente encontrado nos esfregaços citopatológicos. A ausência de representatividade já JEC, seguida do dessecamento parcial ou total da amostra, são as principais causas de insatisfação, mostrando que a coleta do material ainda é um ponto crítico na eficácia do exame de Papanicolaou e a frequência de lesões precursoras varia com a adequabilidade da amostra (OLIVEIRA, et al., 2007).

Um dos itens preconizados pelo Sistema Bethesda é o relato no laudo da adequação da amostra. A adequação da amostra implica em: evidência de material da zona de transformação (junção escamo-colunar), número mínimo de células escamosas presentes e ausência de fatores de obscurecimento da leitura das células, como presença de inflamação, sangue, ressecamento, entre outros.(McGoogan et al; 1998).

A amostra satisfatória apresenta células bem distribuídas, fixadas e coradas, enquanto que o material é tido como insatisfatório quando a leitura for prejudicada pela presença de sangue, piócitos, contaminantes externos, intensa superposição celular ou dessecação e material acelular ou hipocelular. Embora a rede pública não exija a representação dos dois epitélios para considerar o exame adequado, deve-se alertar para esta questão, uma vez que a amostra satisfatória pode não apresentar células da JEC. Esse fato requer do profissional de saúde atenção acurada, pois, a ausência de um dos epitélios não assegura a inexistência de lesões neoplásicas ou precursoras na cérvix, visto não ter a representatividade da JEC. Neste caso, poderá desencadear um exame falso-negativo pondo em risco à vida da mulher por ser a JEC o local de preferência para o Papiloma Vírus Humano — HPV. Neste caso, poderá desencadear um exame falso-negativo pondo em risco à vida da mulher por ser a JEC o local de preferência para o Papiloma Vírus Humano — HPV. Esse agente é considerado uma das principais causas para o desenvolvimento das neoplasias intraepiteliais cervicais.(Santos ML, et al., 2009).

A representação das células da JEC nos esfregaços cérvico-vaginais é importante, pois nelas é que se iniciam a maioria das neoplasias do colo uterino, que são mais incidentes em mulheres com idade superior a 40 anos. A literatura apresenta poucos dados sobre a presença de material da JEC em esfregaços cérvico-vaginais de mulheres com idade superior a 40 anos.

Os profissionais de saúde devem estar atentos para a representatividade da ZT nos esfregaços cervico-vaginais, sob pena de não propiciar á mulher todos os benefícios da prevenção do câncer do colodo útero. (Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do útero- 2011)

A representatividade da zona de transformação deve ser interpretada pelo profissional responsável pela coleta antes da apresentação do resultado á mulher considerando fatores como a idade e limitação anatômica. A ausência da zona de transformação na amostra não é utilizada para classificar uma amostra como insatisfatória, entretanto a diminuição da representatividade da ZT observada demonstra a necessidade de monitoramento constante e qualificação dos profissionais na coleta para o exame citopatológico..A coleta realizada de forma correta e adequada é fundamental para a identificação das lesões precursoras, evitando o desperdício derecursos e as consequências desfavoráveis de um resultado falso-negativo.

7.2 Fixação

Os fixadores são substâncias químicas que reagem com os componentes celulares, levando à estabilização molecular. Nessas soluções, a função do álcool é fixar o esfregaço e a do polietilenoglicol, proteger as amostras formando uma película protetora, que deve ser retirada antes da submissão do esfregaço à coloração (KOSS LG, GOMPEL C et al; 2006).

Os fixadores em spray são compostos por polietilenoglicol e álcool a 95% e, para a sua utilização, o esfregaço celular e o aplicador devem estar a uma distância de 15 a 25 cm, de acordo com a recomendação do fabricante, pois se o material estiver muito próximo, o jato poderá espalhar o esfregaço. Por outro lado, se estiver muito distante do material não será fixado corretamente. O esfregaço deve permanecer em posição horizontal até a formação de uma película leitosa e opaca e, em seguida devem ser colocadas em tubetes ou caixas específicas e, então enviados ao laboratório. (KOSS LG, GOMPEL C et al., 2006).

Quando há algum problema na etapa de fixação celular, principalmente um longo tempo entre a coleta e a fixação, a coloração poderá ficar comprometida, pois ocorrem mudanças citoplasmáticas e nucleares que alteram a finidade celular pelos corantes usados na técnica de coloração de Papanicolaou . Dessa maneira, podem ocorrer resultados falso-negativos devido à não identificação das alterações citomorfológicas. Por outro lado, quando as amostras são colocadas nas lâminas de vidro e secam sem um procedimento de fixação adequado, as células podem aumentar aproximadamente 1,5 vezes em diâmetro. Uma possível consequência desse fato é a interpretação de células normais como atípicas de significado indeterminado. Além dessas limitações que podem levar ao erro de diagnóstico, os esfregaços podem ainda se tornar insatisfatórios para a avaliação (FERENCZY A, FRANCO E, et al., 2000)

Para uma fixação adequada, é importante que se observem fatores como o tempo de fixação, o modo de uso e o prazo de validade do fixador. Vale ressaltar que todos os fixadores devem permanecer fechados , pois o álcool evapora e as concentrações das substâncias mudarão, prejudicando a fixação. Sendo assim, o procedimento de fixação das amostras cervicais tem por objetivo impedir a autólise ou a degradação bacteriana do esfregaço e preservar a morfologia celular, evitando

o dessecamento e, conseqüentemente o comprometimento das afinidades tintoriais.(GOMPEL C, KOSS LG ; et al., 2006).

7.3 Leitura.

Para Cunha 2005 o erro de leitura consiste na incapacidade do profissional habilitado em encontrar as células atípicas, se por ventura haja, no esfregaço sendo responsável por resultados falso- negativo . Quanto menor for o número de células presentes no esfregaço e maiores o número de células atípicas isoladas, maiores serão as dificuldades do profissional em observar as anormalidades presentes. Porém o erro do escrutínio ocorre quando as células metaplásica estão representadas no esfregaço, porém não são reconhecidas ou identificadas pelo escrutinador, porém são subavaliadas e classificadas erroneamente. Contribuem para esse erro fatores relacionados ao processo de escrutínio, como: experiência insuficiente bem como as informações clínicas inadequadas, falta de atenção e concentração e tempo insuficiente para analisar o esfregaço . Fatores relacionados á qualidade do esfregaço citopatológico também contribuem , tais como: a presença de células anormais escassas e pequenas . (Pittoli JE et al,2003.)

Diante disso, muitos profissionais chegaram a um consenso a respeito da escassez celular que pode ser oriunda de uma colheita incorreta e/ou da ineficiência do profissional ao realizar a leitura do esfregaço. Alguns fatores são determinantes para que o objetivo principal do exame seja alcançado, entre eles estão: (Cunha,2005)

- Qualificar o profissional responsável pela leitura, incluindo-o em programas de treinamento periodicamente; (Cunha ,2005)
- Educação continuada: testes de proficiência, esquema de intercâmbio de lâminas, cursos; (Cunha, 2005).

Em um esfregaço com menos de 200 células anormais as chances de um possível resultado falso-negativo aumentam. (KOSS, 2005).

a) Quando o esfregaço contém um número de células anormais menores que 50, há uma potencialização em 24 vezes mais probabilidade de haver falso-negativo do que o esfregaço com 200 ou mais células anormais. Koss diz que: “um esfregaço cervical adequado obtido com vários anos de antecedência ao câncer invasivo na maioria das vezes contém pelo menos poucas células anormais.” Dessa forma chegasse à

conclusão que quando se descarta as causas de esfregaço com pobreza celular ou com pobreza em coloração ou fixação os maus diagnósticos ou diagnósticos não feitos, devem-se frequentemente a leitura inadequada do esfregaço.

b) Amostras insatisfatórias, neste caso rejeitado para diagnóstico. São assim denominadas por apresentar material não representativo, ou seja, número excessivo de hemácias, células inflamatórias, restos celulares e micro-organismos, fatores que podem obscurecer as células epiteliais podendo levar a diagnóstico subestimado ou falso-negativo.

c) Por fim, mas não menos importante e que deve ser dada atenção especial é a falta de atenção do citotécnico ou do citopatologista resultante de diversos fatores como: carga de trabalho excessiva, condições ambientais inadequadas, problemas emocionais. Todos, pontos comprometedores da leitura do esfregaço

Para considerar-se uma leitura satisfatória do ponto de vista técnico é muito importante ter consciência da necessidade da observação de cada célula do esfregaço. Esse é um processo que leva tempo mesmo para um profissional treinado e de experiência comprovada, ainda mais se considerarmos a estimativa de que um esfregaço possui número de células compreendido entre 50 a 300 mil células, ou seja, um enorme número de observações. Um rastreamento cuidadoso e responsável exige no mínimo cinco minutos por lâmina, raramente menos do que isso e se for levado em consideração os casos difíceis é imperativa a necessidade de mais tempo para a leitura. Dessa forma, preconiza-se que em condições favoráveis, técnicas, psicológicas e sem fadiga, a leitura num intervalo de tempo de uma hora não deve ultrapassar os 12 esfregaços (CUNHA, 2005).

O contínuo levantamento de dados sobre as condições nas fases pré-analíticas e analíticas no laboratório pode orientar os profissionais na busca de erros e reparos na metodologia empregada, garantindo uma melhor qualidade nos resultados.

7.4 Interpretação

Uma das críticas mais frequentes ao exame citopatológico é a alta taxa de falsos negativos. Segundo ANDRADE (2001) a porcentagem desta na citologia cervical pode variar de 1,5% a 55%. E as principais causas de erros que resultam

nestas taxas são as coletas inadequadas, erros de escrutínio e de interpretação do diagnóstico GAY et al. (1995).

O erro de interpretação consiste na perfeita visualização das células atípicas, porém, na identificação ou interpretação errônea das mesmas. Diversas variantes conduzem a esse tipo de erro que compromete todo um trabalho originado de várias etapas até chegar a esse ponto, dentre elas: (KOSS, 2006).

- Presença de células atípicas pequenas como no carcinoma de pequenas células, podem ser interpretadas como células de reserva, metaplásicas imaturas, células endometriais e histiócitos.
- Esfregaços tecnicamente pobres, com coloração inadequada, particularmente quando o núcleo cora fracamente.
- Falta de qualificação do profissional responsável (citotécnico/citopatologista).

Falta de padronização de nomenclaturas, ou seja, os relatórios (laudos) de diferentes laboratórios frequentemente não podem ser comparados e em muitos casos os resultados não são dados como positivos ou negativos já que para ambos existe um largo espectro de condições e várias gradações para os achados positivos.

A coleta do material, para a realização do exame citológico, apesar de ser simples, deve ser sistemática e cuidadosa para que o citologista tenha condições adequadas de leitura da lâminas (PIATO S , et al., 1997).

Estudos têm demonstrado que mesmo após ótima coleta, apenas 18% do total das células colhidas alcançam a lâmina- erro de transferência, ou seja, os instrumentos por si só podem ser fonte de resultados falso- negativos e células tumorais podem ficar retidas nas fibras de madeira ou no algodão. Lesões pequenas ou inacessíveis podem ser perdidas na coleta, fator que influencia de forma significativa a taxa de falso- negativos (MOEDA et al ., 2006).

Não somente a coleta, mas exames citológicos com resultados falso- negativos podem ser justificados devido à falha na análise microscópica, com uma estimativa de 20% dos casos. Estudos apontam que estas taxas podem variar de 10% a 100%, essa discordância ou variabilidade tem importantes implicações para o cuidado do paciente, erro diagnóstico e litígio médico. (CORTE, et al., 2007).

7.5 Controle interno de qualidade como problema de resultados errôneos

O controle interno de qualidade também pode compreender a análise da correlação cito-histológica, a revisão de exames anteriores, o monitoramento estatístico da frequência das lesões e da adequabilidade da amostra, a inclusão proposital de esfregaços anormais na rotina (ARCURI et al., 2006).

O exame cérico vaginal tem um grande significado para diagnóstico e tratamento clínico, todavia tem se exigido cada vez mais o controle da qualidade dos exames realizados e dos profissionais responsáveis por esses resultados, para que não ocorram discrepâncias entre os laudos e principalmente para que haja uma preocupação na padronização das análises (OLIVEIRA, et al., 2007 e Amaral et al., 2008).

Na fase pré-analítica, o preenchimento correto da ficha de requisição, dados completos do paciente, informações clínicas relevantes e a identificação correta do material são de fundamental importância para melhorar a qualidade dos exames. A coleta deve ser realizada corretamente e a fixação deve ser imediata. Na fase laboratorial deve ter critérios de controle interno da qualidade, desde a recepção, fixação, técnica de coloração, análise, até emissão de laudos (MITCHELL et al., 2006).

Embora o exame citopatológico seja o método mais difundido mundialmente para o rastreamento do câncer do colo do útero e suas lesões precursoras, sua vulnerabilidade aos erros de coleta e de preparação da lâmina e a subjetividade na interpretação dos resultados podem comprometer sua sensibilidade e especificidade.

A organização Mundial da Saúde (OMS) E o Sistema Bethesda sugerem a utilização do percentual de esfregaços com células endocervicais como um dos indicadores para avaliação da qualidade do esfregaço citopatológico (SOLOMOMD, NAYAR R, et AL., 2005).

A avaliação da adequabilidade do espécime é integrante vital da garantia de qualidade, é unânime a opinião de que amostra adequada é aquela apropriadamente identificada, com história clínica pertinente, seguidora dos padrões corretos de fixação e coloração e com a melhor visualização possível ao microscópio de células da ectocérvice e endocervice no esfregaço (BETHESDA, 2010).

A implementação de procedimentos de controle de qualidade interno e externo nos laboratórios melhora o desempenho dos profissionais e a qualidade diagnóstica. São passos fundamentais para o sucesso de programas de rastreamento citológico. Já o aprimoramento e a garantia da qualidade abrangem todas as etapas do processo, desde a colheita dos espécimes (fase pré-analítica) até a emissão dos laudos (fase pós-analítica) incluindo todos os diagnósticos negativos, pré-neoplásicos e neoplásicos e casos insatisfatórios (fase analítica).

Para a implantação do sistema de controle de qualidade, o setor de citologia oncológica realiza relatórios mensais onde é possível analisar o desempenho de cada setor. Quando detectado mais de 2% de amostras insatisfatórias por 3 meses consecutivos, ou mais de 4% em 1 mês, é feito contato com o responsável de coleta do material citopatológico para relatar as não conformidades e sugerir possíveis melhorias para a qualidade da amostra enviada.

O exame cervico vaginal tem um grande significado para diagnóstico e tratamento clínico, todavia tem se exigido cada vez mais o controle da qualidade dos exames realizados e dos profissionais responsáveis por esses resultados, para que não ocorram discrepâncias entre os laudos e principalmente para que haja uma preocupação na padronização das análises (OLIVEIRA, et al., 2007 e Amaral et al., 2008).

Sum e colaboradores relatam que houve redução de 5% para 0,3% nas taxas de resultados insatisfatórios após treinamento adequado aos profissionais que realizam a colheita do exame de Papanicolaou, demonstrando que os programas de treinamento nas unidades de saúde são a melhor estratégia para atingir os objetivos já que o controle de qualidade em citopatologia tem como objetivo melhorar a performance do teste, de modo a eliminar os resultados falso negativos. Estes são mais preocupantes em um exame de rotina que os falso positivos, pois as mulheres não diagnosticadas poderão perder seguimento e permanecerão com risco de desenvolver lesões graves. Entretanto, falhas na situação oposta também não são isentas de agravos, uma vez que orientam procedimentos cirúrgicos desnecessários, os quais podem alterar a vida reprodutiva e sexual da mulher acrescidos de evidente impacto psicológico. (Adad SJ., 1999)

8. CONCLUSÃO

Com esta pesquisa, foi oportunizado o conhecimento sobre a importância da adequabilidade da amostra cérvico vaginal, pois a citologia convencional é um método de fácil execução, acessível com mais de 60 anos de uso. Tem oferecido real redução na incidência e mortalidade por câncer do colo do útero, bastando para isso ser corretamente coletado para possibilitar um esfregaço de boa qualidade com a representação da ectocérvice, o canal endocervical e ou zona de transformação que possa ser fixado adequadamente e cuidadosamente analisado.

Portanto a qualidade das amostras do exame citopatológico influencia diretamente na eficiência do rastreamento do câncer do colo do útero e, assim, a necessidade de sua vigilância ocorre principalmente devido aos resultados falso-negativos. Por isso, conhecer esses fatores, bem como as estratégias para evitá-los, pode colaborar para melhorar a qualidade da coleta dos exames, conseqüentemente, para aumentar o número de amostras adequadas para a análise.

Observa-se também que a qualidade do esfregaço está relacionada ao desempenho dos recursos humanos envolvidos. Portanto, informar os profissionais responsáveis pela coleta cervical sobre a qualidade dos seus esfregaços e aplicar sugestões (feedback) que possam permitir a obtenção de melhor amostragem e preparo das lâminas. A participação desses profissionais em cursos de capacitação, atualização, qualificação e em programas de educação permanente pode ser sugerida no sentido de melhorar e garantir a qualidade desse exame e conseqüentemente causar impacto relevante no rastreamento do câncer do colo do útero. Garantindo, desta maneira, mais segurança à mulher que se submeter ao exame de prevenção.

Diante de tais observações, devemos intensificar a preocupação com a qualidade das amostras citológicas, instituir sua vigilância e apresentar condições técnicas, que proporcione avaliar, documentar e diagnosticar alterações, tornando possível a leitura adequada do esfregaço além de oferecer uma arma ao combate as neoplasias por meio de medidas de controle da qualidade visando a prevenção, proteção e recuperação dos problemas que envolvem os exames citológicos no intuito de garantir a sensibilidade, especificidade e confiabilidade da amostra e assegurar um resultado confiável.

REFERÊNCIAS

ADAD SJ, SOUZA MA, ETCHEBEHERE RM, SALDANHA JC, FALCO VAA, MURTA EF. **Cytohistological correlation of 219 patients submitted to surgical treatment due to diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia.** São Paulo Med J. 1999;117(2):81-4.

AMARAL, R. G.; SOUZA, N. L A.; et ai. **Controle externo da qualidade dos diagnósticos citológicos no rastreamento do câncer cervical: estudo piloto.** Revista Brasileira de Análises Clínicas, Vol38 , n. 2 , p 79-81,2006.

AMARAL R. G, RIBEIRO AA, MIRANDA FA, TAVARES S, SOUZA LNA, 15. MANRIQUE EJC, et al. **Fatores que podem comprometer a qualidade dos exames citopatológicos no rastreamento do câncer do colo do útero.** Ver Bras Anal Clin. 2006;38(1):3-6

AMARAL, Rita Goretiet al. **Fatores que podem comprometer a qualidade dos exames citopatológicos no rastreamento do câncer do colo uterino.** RevBrasGinecolObstet(rj), v. 38, n. 1, p. 3-6, 2006.

_____. Influência da adequabilidade da amostra sobre a detecção das lesões precursoras do câncer cervical. **RevBrasGinecolObstet**, (rj), v. 30, n. 11, p.556-560, 2008.

AMERICO, CF .et al. **Análise da influência do acondicionamento diferenciado de lâminas para colpocitologia no resultado laboratorial.** Texto contexto-enferm.,vol 19, n.2, Florianópolis, junho 2010.

ARAÚJO, Samuel Régis. **Citologia e Histopatologia Básicas do Colo Uterino para Ginecologistas.**3 ed. Curitiba, VP Editora, 2009

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE GENITOSCOPIA. **Classificações Citológicas.** Disponível em:

<http://www.colposcopiasp.org.br/espaco_da_mulher.php>. Acesso em: Ago. 2008.

BARROS, Sonia Maria Oliveira de. Doenças infecciosas e infecções congênitas. In: BARROS, Sônia Maria O.; Amar de Fátima; ABRÃO, Ana Cristina F. V. **Enfermagem obstétrica e ginecológica**. 1ª ed. São Paulo: Rocca, 2002. p.161-185. BRAGA,

BETHESDA - **BETHESDA SYSTEM WEBSITE ATLAS**. Disponível em: <<http://nih.techriver.net/>>. Acesso em: 20 de out. 2008

BRASIL. Ministério da Saúde. **Controle dos cânceres do colo do útero e de mama**. Cadernos de atenção básica. n.13. ed 1. Série A. Normas e manuais técnicos. Brasília, DF, 2006.

_____. Instituto Nacional de Câncer. **Falando sobre o câncer do colo do útero**. Rio de Janeiro, 2002. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/falando_cancer_colo_uterio.pdf>.

_____. **Prevenção do câncer do colo de útero: manual técnico: profissionais de saúde**. Brasília, 2002a. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/manual_profissionaisdesaude.pdf>. Acesso 07 de março de 2013.

BROLAZO, Eliane Melo et al. Prevalência e caracterização de espécies de lactobacilos vaginais em mulheres em idade reprodutiva sem vulvovaginites. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 4, Abril de 2009, p.189-195.

CAMPANER, A. B. et. al., **Infecção pelo papillomavírus humano na adolescência**. Revista Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior, v. 1, n. 1: 24-27, 2011.

CARVALHO, Grimaldo. **Citologia do trato genital feminino**. 5ª ed. Revinter: Rio de Janeiro, 2009.

_____. **Citologia do trato genital feminino**. 4º ed. São Paulo: Atheneu; 2002.

CESAR, J.A et al. **Fatores associados à não realização de exame citopatológico de colo uterino no extremo Sul do Brasil.** Cad. Saúde Pública., vol 19, n.5, Rio de Janeiro, set/out. 2003

CHANG, AR. **The cervical smear test in the next millennium.**HKMJ, 5:294-302, 1999

CIBAS, E. S., DUCATMAN B. S. **Cytology : diagnostic principles and clinical correlates.** SaundersElsevier. 3 edição, p. 29-43, 2009.

C.M.S.; NERY I.S., TORRES L.C. **Sentimentos e expectativas das mulheres acerca da citologia oncótica.** Rev. Bras. Enferm., V.60,n.4, Brasília, agosto,2007.

CORTE, Leticia Mitri Dalla et al. Análise da Concordância Interobservadores em Exames de Papanicolaou. **Rev NewsLab**, (rj), v.80, p.98-106, 2007.

COX, J. T. Management of women with cervical cytology interpreted as ASC-US or as ASC-H. **ClinObstetGynecol**, v. 48, n. 1, p. 160-177, 2005.

CRUM CP. **Contemporary theories of cervical carcinogenesis: the virus the host and stem cell.** Mod Pathol 2000; 13:243-251.

CRUM, C. P.; GENEST, D. R.; KRANE, J. F.; HOGAN, C.; SUN, D.; BELLEROSE, B., et al. **Subclassifying atypical squamous cells in Thin-Prep cervical cytology correlates with detection of high-risk human papillomavirus DNA.**Am J ClinPathol.112 (3); 384-90; 1999.

CRUM CP. O trato genital feminino. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, editores. Robbins & Cotran patologia: bases patológicas das doenças. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. p. 1105-67.

CUNHA, M.M.P.L. **Manual de laboratório cito-histológico.** Normas e manuais técnicos, 43. 8ª ed., Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 2005.

(Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero-2011)

DAVEY, D. D.; NIELSEN, M. L.; NARYSHKIN, S.; ROBB, J. A.; COHEN, T.; DONDEERS, G. G.; BOSMANS, E.; DEKEERSMAECKER, A.; VEREECKEN, A.; VAN BULCK, B.; SPITZ, B. Pathogenesis of abnormal vaginal bacterial flora. **Am J Obstet Gynecol.** 182 (4); 872-8; 2000.

DINC, B. et al. **Prevalence of human papillomavirus (HPV) and HPV-16 genotyping by real-time PCR in patients with several cervical pathologies.** Braz J Infect Dis, vol.14, no.1 ,Salvador Jan./Fev. 2010.

DUNCAN, L. D.; JACOB, S. V. Atypical Squamous cells, cannot exclude a high-grade squamous intraepithelial Lesion: the Practice experience of a hospital-based reference Laboratory with this new Bethesda system Diagnostic category. **DiagnCytopathol**, v.32, n. 4, p. 243-246, 2004.

ELEUTÉRIO JÚNIOR, José. **Noções Básicas de Citologia Ginecológica.** São Paulo. Santos, 2003.

FAGUNDES, M.C.S. **Amostra inadequada em screeningcervicovaginal.** As principais causas. LAES HAES; 128, 94-100, 2008.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS SOCIEDADES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCA (FBSGO). **Papilomavírus Humano (HPV) Diagnóstico e Tratamento.** 2002.

FERENCZY A, FRANCO E. **Cervical-cancer screening beyond the year 2000.** Lancet Oncol 2001;2(1):27-32.

FERLAY J, SHIN HR, BRAY F, FORMAN D, MATHERS C, PARKIN DM. **Estimates of worldwide burden of câncer in 2008:** GLOBOCAN 2008. Int J Cancer.2010;127(12):2893-917.

FERREIRA , M.L.S.M. **Motivos que influenciam a não realização do exame de Papanicolau, sendo a percepção de mulheres.**, Ver de Enferm, Esc Anna Nery 2009 abr-jun; 13(2):378-84.

FRANCO R, Amaral RG, Montemor EBL, Montis DM, Moraes SS, Zeferino LC. **Fatores associados a resultados falsos-negativos de exames citopatológicos do colo uterino.** Rev Bras Ginecol Obstet. 2006;28(8):479-85.

GAY, J.D., DONALDSON, L.D., GOELLNER, JR. **False-negative results in cervical cytology studies.** ActaCytol, 2005; 29: 1043-1046.

GERMAIN, M. A. **Comparison of the three most common Papanicolaou smear collection techniques.** ObstetricGynecologic; 84: 168-173, 2005.

GIRALDO, Paulo César et al. **Influência da freqüência de coitos vaginais e da prática de duchas higiênicas sobre o equilíbrio da microbiota vaginal.** Rev. Bras. Ginecol. Obstet., Rio de Janeiro, v. 27, n. 5, Mai 2005.

GIRALDO, P. C.; AMARAL, R. L. G. D.; GONÇALVES, A. K.; VICENTINI, R.; MARTINS, C. H.; GIRALDO, H., *et al.* (2005). **Influência da freqüência de coitos vaginais e da prática de duchas higiênicas sobre o equilíbrio da microbiota vaginal, Scielo. 27: 257-262.**

GOMPEL C, KOSS LG. **Citopatologia ginecológicas e suas bases anatomoclínicas.** 1997. São Paulo:Manole.

GREENWOOD,S.de A.; MACHADO M. de F.A.S; SAMPAIO,N.M.V. **Motivos que levam mulheres a não retornarem para receber o resultado do exame papanicolau.** Ver Latino-am Enfermagem 2006 julho-agosto; 14(4):503-9.

GUSTAFSSON L; PONTÉN J; ZACK M; ADAMI HO. **International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening.** Cancer Causes Control 1997; 8(5):755-63.

HALBE, H.W. **Tratado de ginecologia**, vol.3, 3.ed.,São Paulo, Roca,2000.

_____. **Tratado de Ginecologia**. São Paulo: ROCA; 2006.

HACKENHAA, A.A.; CESAR, J.A.; DOMINGUES, M.R. **Exame citopatológico de colo uterino em mulheres com idade entre 20 e 59 anos em Pelotas, RS: prevalência, foco e fatores associados à sua não realização.**,Rev. Bras. Epidemiol., vol 9, n.1, São Paulo, março. 2006

HUGGINS, G. R.; PRETI, G. Vaginal odors and secretions.**ClinObstet Gynecol.** 24 (2); 355-77; 1981.

INSTITUTO DO CÂNCER, INCA. **Neoplasia intraepitelial cervical - NIC**.RevBrasGinecol Obstet.355-357; 2000.

_____. **Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde**. Rio de Janeiro. INCA/MS, 2006.

JÚNIOR, J. E.; CAVALCANTE, J. R.; SANTIAGO, R. O .et ai.. **Citologia Oncótica, Colposcopia e Histologia no Diagnóstico de Lesões Epiteliais do Colo Uterino**.NewsLab. Ed. 63 p.126-132, 2004.

KARNOPP, Carolina. Cobertura do exame de papanicolau no Brasil e fatores assoc a não realização. In SILVEIRA, Denise TOLFO; MARTINATO, Luisa Helena Machado. (Org). **Coletânea de trabalhos de conclusão do curso de Enfermagem: segundo semestre 2007**.Porto Alegre: UFRGS,2007.1.CD ROM.f.17-18-20.

KATZ, R. L.; BOERNER, S. L.**On the origins of “atypical squamous cells of undetermined significance”**: the evolution of a diagnostic term. AdvAnatPathol, v. 4, n. 4, p. 221-232, 1997.

KLINE, T. S. **Atypical squamous cells of undetermined significance**.ArchPathol Lab Med, v. 120, p. 440-444, 1996.

_____. The Papanicolaou smear: a brief historical perspective and where we are today. Arch. Pathol.Lab Med.121:205-209,1997.

KOSS, L. C.; GOMPEL, C. **Citologia ginecológica e suas bases anatomoclínicas**. Editora Manole, 1997.

_____. et al. **Citologia Ginecológica**. São Paulo: Malone, 1997.

_____. **Introdução à citologia ginecológica com correlações histológicas e clínicas**. In: Técnicas de colheita, de fixação e de coloração. São Paulo: Roca; 2006. p. 32-7.

_____. **Introdução à citopatologia com correlações histológicas e clínicas**. Ed. Roca, 1 edição, p.79-108, 2006.

_____. **Introdução á citologia ginecológica com correlações histológicas e clínicas**. In; Técnicas de colheita, de fixação e de coloração. São Paulo; 2006. P. 32-7.

KOSS, L. Cervical (Pap) smear: new directions cancer, **revised text in 2006**, 85: 758 – 762.

KURMAN, R.J.; SOLOMON, D. **O sistema de Bethesda para o relato de diagnóstiocitológicoocervicovaginal**. Tradução por Dalton de Freitas Santoro. Rio de Janeiro: Revonter,1997.

_____.**The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologicdiagnoses**.Bethesda: Springer-Verlag, 1994. 81p.

KURMAN, R. J.; MALKASIAN, G. D. Jr.; SEDLIS, A., & SOLOMON, D.**FromPapanicolaou to Bethesda: the rationale for a new cervical cytologicclassification**. Obstet. Gynecol., 77, 779-782, 1991.

LAPIN GA, DERCHAIN SFM, TAMBASCIA J. **Comparação entre a colpocitologia oncológica de encaminhamento e a da gravidade das lesões cervicais intra-epiteliais.** Rev. Saúde Pública, v. 34, n. 2, p. 120-125, 2000.

LEE, S. J.; SONG, S. Y.; KIM, B. G.; LEE, J. H.; PARK, C. S.; BAE, D. S. Analyses of atypical squamous cells refined by the 2001 Bethesda System: the distribution and clinical significance of followup management. **Int J Gynecol Cancer**, v. 16, n. 2, p. 664-669, 2006.

LÓPEZ-OLMOS, J. **Infecciones vaginales y lesiones celulares cervicales (I). Programa de cribado de otras infecciones y ETS simultáneas.** Clinica e Investigacion En Ginecologia Y Obstetricia, Valencia, Espanha, v. 38, n. 6, p.208-221, 2011.

_____. **Infeción vaginal por tricomonas (e infecciones mixtas) y atipias celulares, en la citología cervicovaginal.** Clinica e Investigacion En Ginecologia Y Obstetricia, Valencia, Espanha, v. 38, n. 4, p.120-127, 2010.

MAEDA, Marina Yoshie Sakamoto et al. Estudo preliminar do SISCOLO-Qualidade na rede de saúde pública de São Paulo. J. Bras Patol e Med Lab, (rj), v.40 n.6, p. 425-429, 2004

MCGOOGAN E, COLGAN TJ, RAMZY I, COCHAND-PRIOU B, DAVEY DD, GROHS HK, et al. **Cell preparation methods and criteria for sample adequacy.** International Academy of Cytology Task Force summary. Diagnostic Cytology Towards the 21st Century: An International Expert Conference and Tutorial. Acta Cytol. 1998;42(1): 25-32.

MEHTA, P. V. Vaginal Flora; **J Reprod Med**; 27; 455-8; 1982.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim epidemiológico**, ano 2006. Disponível em <http://www.aids.gov.br>. Acessado em março, 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, I. N. D. C. **Nomenclatura para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde.** INCS/MS. 351-373; 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). **Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas.é seguir rotina de rastreamento citológico** Brasília (DF): MS; 2006.

MORIN, C.; BAIRATI, I.; BOUCHARD, C.; FORTIER, M.; ROY, M.; MOORE, L.; MEISELS, A. **Cytologic predictors of cervical intraepithelial neoplasia in women with ASCUS Pap smear.***ActaCytol*, v. 44, p. 576-586, 2000.

MOTTA EV, FONSECA AM, BAGNOLI VR, RAMOS LO, PINOTTI JA. Colpocitologia em ambulatório de ginecologia preventiva. *RevAssocMed Bras.* 2001 Dez; 47(4):302-10

MURTA EFC, SOUZA MAH, ARAÚJO JR E, ADAD SJ. Incidence of Gardnerellavaginalis, Candida sp and human papilloma virus incytological smears. *São Paulo Med J* 2000;118(4):105-8.

NAI, Gisele Alborghettiet al. Presença de células da junção escamo-colunar em esfregaços cérvico-vaginais de mulheres acima de 40 anos. **RevBrasGinecolObstet**, (rj), v. 3, n. 33, p.128-132, 2011.

NAKAGAWA, J.T.T.; SCHIRMER, J.; BARBIERI, M. **Vírus HPV e câncer de colo de útero.** *Rev. Bras. Enferm.*,vol 63, n.2, Brasilia, **J BrasPatol e MedLab**, (rj), v. 41, n. 2, p.141- Março. 2010

NANDA K, Mccrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, Matchar DB. **Accuracy of the PapanicolaouTest in Screeningforand Follow-up of Cervical Cytologic Abnormalities:** A Systematic Review. *AnnalsofInternal Medicine*, v. 132, n. 10, p. 810-819, 2000.

OLIVEIRA, Adriana Borges et al. **Prevalência da Gardnerella e Mobiluncus em exames de colpocitologia em Tomé-Açu, Pará.** Rev Paranaense de Med, Pr, v. 21, n. 4, p.1-3, 2007.

OLIVEIRA, M.M., PINTO, I.C. **Percepção das usuárias sobre as ações de prevenção do câncer do colo do útero na estratégia saúde da família, em uma distrital de saúde do município de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.** Ver. Bras. Saúde Matern. Infantil. Recife, 7(1): 31-38, jan\mar.2007.

PEDROSA, M,L **Perfil Epidemiológico de Mulheres Portadoras de Atípias Escamosas de Significado Indeterminado Atendidas pelo Programa de Controle do Câncer de Colo Uterino do Município do Rio de Janeiro.** 2003.109f.

PEREIRA, S. M. M. et al - **Avaliação da celularidade citológica em preparados de base líquida** Rev. Inst. Adolfo Lutz, 62(1): 35 – 39 ,2003.

_____. **Avaliação a celularidade citológica em preparados de base líquida** Revista Instuto Adolfo Lutz, 62(1): 35 – 39. 2005.

PIATO S. **Tratado de Ginecologia.** São Paulo: Artes Médicas; 1997.

Pittoli JE, Mello ES, Pereira SMM, Maeda MYS, Uttagawa ML, Celestino JD, ET AL. **Revisão de esfregaços negativos em pacientes com lesões intra-epiteliais de alto grau.** J BrasPatolMed Lab. 2003;39:219-21.

PINHO, A. A.; MATTOS, M. C. F. I. **Validade da citologia cérvico vaginal na detecção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de colo de útero.** Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. Rio de Janeiro, V.38, n. 3, p. 225-231,2002.

PINHO AA, MATTOS MCFI. **Validade da citologia cérvico-vaginal na detecção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de colo de útero.** Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 38, n. 3, p. 225-231, 2002.

PINTO, Álvaro Piazzetta. et al. **Variantes de lesões intra-epiteliais escamosas:** relato de quatro casos J BrasPatol e MedLab, (rj), v. 41, n. 2, p.141-146,2005.

PINTO AP, TULIO S, CRUZ OR. Co-fatores do HPV na oncogênese cervical. RevAssocMedBras2002;48(1):73-8.

RAMA, C. et al. Retratamento anterior para câncer de colo uterino em mulheres com alterações citológicas ou histológicas. Ver. Saúde Pública.,vol 42, n.3, São Paulo, Junho, 2008

REAGAN, J. W.; SEIDERMAN, I. L., & SARACUSA, Y. **The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix.**Cancer, 6, 224-235, 1953.

REIS, A.F.F.et al. Validade da Citologia e da Biópsia orientada pela colposcopia no diagnóstico do Carcinoma Cervical Pré-clínico. Rev.Bras.Ginecol. Obstet.,vol 21, n.4, Rio de Janeiro, maio . 1999 São Paulo (Estado). Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo. Fundação Oncocentro de São Paulo. Condutas clínicas frente aos resultados do exame de Papanicolaou.2aed São Paulo:Fundação Oncocentro de São Paulo;2006.

RICHART, RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia.ObstetGynecol 1990, 75:131-3.

_____. **Natural history of cervical intraepithelial neoplasia.**Clin. Obstet. Gynecol., 5, 748-784, 1968.

ROSA, M. I. et al. **Papilomavírus humano e neoplasia cervical.** Cad. Saúde Pública, vol.25, n.5, Rio de Janeiro, Maio 2009.

SANTOS ALF, Derchain SFM, Calvert EB, Martins MR, Dufloth RM, Martinez EZ.**Desempenho do exame colpocitológico com revisão por diferentes observadores e da captura híbrida II no diagnóstico da neoplasia intra-epitelial cervical graus 2 e 3.** Cad. Saúde Pública, v. 19, n. 4, p. 1029-1037, jul-ago, 2003.

SANTOS ML, Moreno MS, Pereira VM. Exame de Papanicolau: qualidade do esfregaço realizado por alunos de enfermagem. RevBrasCancerol. 2009; 55(1):19-25.

SEBASTIÃO APM, NORONHA L, SCHEFFEL DLH, GARCIA MJ, CARVALHO NS, COLLAÇO LM, et al. Estudo das atipias indeterminadas em relação á prevalência e ao percentual de discordância nos casos do Programa de prevenção do Câncer Uterino do Paraná J Brás patolmed lab. 2004;40(6):431-8

SHERMAN, M. E.; SCHIFFMAN, M. H.; LORINCZ, A. T.; MANOS, M. M.; SCOTT, D. R.; KUMAN, R. J., et al. Toward objective quality assurance in cervical cytopathology. Correlation of cytopathologic diagnoses with detection of high-risk human papillomavirus types. **Am J ClinPathol.**102 (2); 182-7; 1994.

SHERMAN, M. E.; CASTLE, P. E.; SOLOMON, D. **Cervical Cytology of Atypical Squamous Cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H) Characteristics and Histologic Outcomes.** CancerCytopathol, v. 108, n. 5, p. 298-305, 2006.

SILVA FILHO, Amadeu Ramos da. **Citologia Vaginal a Fresco na Gravidez: Correlação com a Citologia Corada pela Técnica de Papanicolaou.** Rbgo, (sp), v. 26, n. 7, p.509-515, 2004.

SMELTZER, Suzanne C. et al. **Tratato de enfermagem medico-cirúrgica.** [Tradução: Brunner&Suddarth]. vol 5. 11ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

SMITH, A. E.; SHERMAN, M. E.; SCOTT, D. R.; TABBARA, S. O.; DWORKIN, L.; OLSON, J., et al. Review of the Bethesda System atlas does not improve reproducibility or accuracy in the classification of atypical squamous cells of undetermined significance smears. **Cancer.** 90 (4); 201-6; 2000.

STIVAL, C. O.; LAZZAROTTO, M.; RODRIQUES.Y. B. et ai.. Avaliação Com parativa da Citologia Positiva, Colposcopia e Histopatologia: Destacando a Citopatologia

como Método de Rastreamento do Câncer do Colo do Útero. Revista Brasileira de Análises Clínicas. V 37, n. 4, p. 215-215, 2005

SOLOMON D, DAVEY D, KURMAN Ret al. **The 2001 Bethesda system Terminology for reporting results of cervical cytology.** JAMA 2002; 287:2114-29.

SOARES, M.C. et al. **Câncer de colo uterino: Caracterização das mulheres em um município do sul do Brasil.** Esc. Anna Nery., vol 14, n. 1, Rio de Janeiro, maio/jun.2010

SOLOMON D, NAYAR R, **Sistema Bethesda para citopatologia, cervicovaginal: definições, critérios e notas explicativas.** 2ª Ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2005.

_____. **Sistema Bethesda para CitopatologiaCervicovaginal – Definições, critérios e notas explicativas.** Revinter. 2ª edição, p.89-119. 2005.

_____. **Sistema Bethesda para CitopatologiaCervicovaginal.** Revinter, 2005.192p.

SOLOMON, D.**The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginalcytologic diagnoses.** Developed and approved at the National Cancer InstituteWorkshop, Bethesda, Maryland, USA, December, 12-13. Acta.Cytol., 33, 567-574, 1989.

SOLOMON, D., DAVEY, D., KURMAN, R., MORIARTY, A., et al. **The 2001Bethesda system. Terminology for reporting results of cervical cytology.** JAMA, 287, 2114-2119, 2002.

SOPER, D. E. **Gynecologic Complications of Bacterial Vaginosis: Fact or Fiction?** CurrInfectDis Rep. 1 (4); 393-397; 1999.

SOUZA, José Helvécio Kalil de et al. Avaliação de lâminas de colpocitologia oncótica previamente diagnosticadas como ASCUS: comparação interensaio e interobservadores. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** 2004, vol.26, n.3, p. 233-240.

SOUZA, J. H. K.; KALIL, I. V.; LEITE, J. M.; GEBER, S. **Avaliação de lâminas de colpocitologia oncológica previamente diagnosticadas como ASCUS: comparação interensaio e interobservadores.** Rev Bras de Ginecol e Obstet, v. 26, n. 3, p. 233-240, 2004.

STIVAL, Camile Oliveira et al. **Avaliação Comparativa da Citopatologia Positiva, Colposcópica e Histopatológica: Destacando a Citopatologia como Método de Rastreamento do Câncer do Colo do útero.** Rbac, (rj). V.37,n.4,p.215-218,2005.

SUM, M.Y., LAI, A., LEUNG, S.L. **Performance of nurses in the Department of Health as service providers for a cervical screening programme.** Hong Kong Med. J. 11 (3), 2005

TUON, F. F. B.; BITTENCOURT.M.S.; PANICHI, M. A; PINTO, A. P. **Avaliação da Sensibilidade e especificidade dos exames Citopatológicos e colposcópico em relação ao exame Histológico na identificação de Lesões intra-epiteliais cervicais.** Revista Associação Médica Brasileira V48 n.2. p. 140-144, 2002

THOMISON J 3RD, THOMAS LK, SHROYER KR. **Human papillomavirus: molecular and cytologic/histologic aspects related to cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma.** Hum Pathol 2008;39(2):154-66.

VELASCO, J. **Citologia Líquida. VPH Hoje.** 1: 8-9, 2007.

WHO, World Health Organization. IARC, International Agency for Research on Cancer. **Online screening material. Colposcopia e tratamento da neoplasia intraepitelial cervical: Manual para principiantes.** Capítulo 2: Introdução à neoplasia intraepitelial cervical (NIC). França, 2010. Disponível em: <<http://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=4&chap=2>>. Acesso em: 07 de abril de 2013.

ZHOU, X.; BENT, S. J.; SCHNEIDER, M. G.; DAVIS, C. C.; ISLAM, M. R.; FORNEY, L. J. Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods. **Microbiol.** 150 (Pt 8); 2565-73; 2004.