

ATIPIAS ESCAMOSAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO: UMA REVISÃO DA LITERATURA

SQUAMOUS ATYPICAL CELLS DO UNDETERMINED SIGNIFICANCE: A LITERATURE REVIEW

Michele L Pedrosa¹, Inês E Mattos², Rosalina J Koifman³,
Ricardo José O Silva⁴, Maria José PM Athayde⁵

RESUMO

As atípias escamosas de significado indeterminado são as alterações de maior prevalência observadas nas citologias realizadas para rastreamento do câncer cervical. A conduta diante das mulheres com ASCUS é particularmente problemática, pois este diagnóstico pode significar alteração reativa ou neoplásica/pré-neoplásica. Este estudo apresenta uma revisão atualizada da literatura sobre as atípias escamosas de significado indeterminado, descrevendo os diferentes protocolos propostos para o acompanhamento das mulheres que apresentam esta alteração citológica.

Palavras-chaves: células escamosas de significado indeterminado, câncer cervical, neoplasia intra-epitelial cervical

ABSTRACT

Atypical squamous cells of undetermined significance are the most prevalent abnormalities observed in smears performed in screening for cervical cancer. The management of women with ASCUS is particularly problematic because it can mean reactive, preinvasive or invasive disease. This study presents a up to date revision of literature about ASCUS, showing the different follows up for women with this cytologic diagnosis.

Keywords: Atypical squamous cells of undetermined significance; cervical cancer, cervical intra-epithelial neoplasia

ISSN: 0103-0465

DST - J bras Doenças Sex Transm 15(4):46-51, 2003

INTRODUÇÃO

A terminologia atipia escamosa de significado indeterminado foi proposta em 1988, integrando o sistema classificatório de Bethesda, desenvolvido com o objetivo de padronizar a descrição das citologias cervicais, visando reduzir confusões diagnósticas e intervenções desnecessárias. Em particular, esse sistema reclassificou, em base nos entendimentos mais atuais sobre a história natural das neoplasias do colo uterino, os achados denominados de atípias pela classificação de Papanicolaou (classe II), distinguindo as alterações celulares benignas (infeciosas, reativas ou regenerativas) e as alterações realmente atípicas (atípias escamosas ou glandulares de significado indeterminado - ASCUS ou AGUS)¹.

São descritas como ASCUS as células escamosas anormais que não preenchem os critérios para lesão intra-epitelial de baixo grau (LGSIL) ou lesão intra-epitelial de alto grau (HGSIL), não se incluindo nesta categoria alterações benignas, reativas, ou reparativas, que devem ser descritas como normais nos laudos colpocitológicos¹.

Entretanto, as atípias escamosas de significado indeterminado constituem um problema na prática clínica, pela inexistência de

consenso sobre a conduta mais adequada diante de mulheres com esse diagnóstico citológico. Como a citologia com ASCUS pode, em algumas mulheres, estar indicando a presença de lesões de alto grau, a adoção de condutas intervencionistas no seguimento imediato é proposta por alguns pesquisadores. Porém, como na maior parte das mulheres, estas alterações citológicas correspondem a lesões de baixo grau ou a alterações inflamatórias, outros pesquisadores recomendam práticas mais conservadoras, como o acompanhamento com citologias seqüenciais.

O objetivo deste trabalho é revisar o conhecimento existente na literatura, até o momento, sobre as atípias de significado indeterminado, descrevendo sua importância clínica e correspondência histológica, assim como as condutas de seguimento e os protocolos de acompanhamento propostos.

Crítérios Diagnósticos

Os critérios para diagnóstico de ASCUS foram propostos por Kurman e Solomon em 1994²: núcleo celular 2,5 a 3 vezes maior do que o núcleo de uma célula normal da camada intermediária do epitélio escamoso estratificado, na presença de citoplasma maduro; aumento discreto da relação núcleo-citoplasma; cromatina com padrão de distribuição regular, sem granulosidades e ausência de hiper cromasia significativa; envelope nuclear regular e fino; podem também ser observadas, alterações na forma e no tamanho do núcleo, além de binucleação.

O sistema Bethesda, em 1991, recomendava, quando possível, a qualificação complementar das ASCUS de acordo com as alterações observadas em: ASCUS favorecendo processo reativo

¹ Mestre em Epidemiologia, Hospital PRÓ-MATRE (Rio de Janeiro)

² Doutora em Medicina Preventiva, Escola Nacional de Saúde Pública, FIOCRUZ

³ Mestre em Medicina Social, Escola Nacional de Saúde Pública, FIOCRUZ

⁴ Doutor em Medicina, Hospital PRÓ-MATRE

⁵ Mestranda em Saúde da Mulher, Hospital PRÓ-MATRE

(ASCUS-R) ou ASCUS favorecendo processo intra-epitelial (ASCUS-I)³. Na revisão da classificação, em 2001, foi recomendada, pelo fórum de ASCUS, a qualificação das "células escamosas atípicas" como de significado indeterminado (ASC-US) ou favorecendo lesão de alto grau (ASC-HG).

Prevalência

A atipia escamosa de significado indeterminado é a mais comum anormalidade epitelial diagnosticada nos esfregaços corados pelo método de Papanicolaou. Revisando colpocitologias de 46.009 mulheres na Califórnia, Manos *et al.*⁴ encontraram 1.564 (3,4%) diagnósticos de ASCUS. Todas as demais lesões epiteliais totalizaram 782 (1,7%). Também Eltabbakh *et al.*⁵ revisaram as colpocitologias oncóticas, os achados histológicos e a história clínica de 126 mulheres com diagnóstico de ASCUS atendidas entre 1997 e 1999, na Divisão de Oncologia Ginecológica da Universidade de Vermont, observando que esta alteração correspondia a 10,2% dos diagnósticos colpocitológicos fornecidos pelo setor de citologia no período. Entre as 997 mulheres avaliadas por Becker *et al.*⁶, em Porto Alegre, 62 (6,2%) apresentaram ASCUS, 21 (2,1%) LIS de baixo grau, e 6 (0,6%) LIS de alto grau.

Existe consenso que esforços são necessários para restringir a proporção de ASCUS dentre os diagnósticos colpocitológicos. Em 1992, o Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos concluiu que o diagnóstico de ASCUS é esperado em cerca de 5% das citologias cervicais, e que uma frequência maior deste diagnóstico pode estar representando classificação inadequada.⁷ Davey *et al.*⁸ encontraram razão ASCUS:SIL menor que 4 em 90% dos laboratórios associados ao Colégio Americano de Patologia, e definiram que a razão aproximada entre ASCUS e SIL em um laboratório de citopatologia não deve ser superior a 2-3 vezes.

Correspondência Histológica

Desde a descrição inicial da categoria ASCUS, muitos pesquisadores têm tentado avaliar o risco de detecção subsequente de neoplasia intra-epitelial cervical neste grupo, buscando analisar a correspondência entre este achado citológico e a histologia.

O percentual de NIC II ou de displasias de maior grau relatado na literatura é bastante diverso, o que poderia ser explicado por diferenças entre os estudos, no que se refere ao tipo de desenho, ao tempo de seguimento, à população alvo e à conduta de acompanhamento escolhida. Considerando-se os valores obtidos em estudos no quais se avaliou a correspondência colposcópica e/ou histológica de mulheres com uma citologia ASCUS, observou-se variação entre 2,3% e 16,8% na detecção de alterações intra-epiteliais grau II ou superior.

Lachman e Calvanese⁹, entre outubro de 1995 e março de 1996, realizaram um estudo de prevalência, incluindo todas as colpocitologias oncóticas analisadas em um laboratório independente que recebe material de citologia e biópsia cervical da população norte-americana em geral. Dos 94.100 exames analisados, 4.276 (4,5%) foram interpretados como ASCUS. Foi enviado material obtido por biópsia de colo uterino ou curetagem endo-

cervical, em um período de até 90 dias após o diagnóstico citológico, de 560 (13,1%) dos 4.276 casos de ASCUS, sendo identificadas pelo estudo histológico 357 (63,7%) alterações benignas ou reativas, 109 (19,5%) NIC I e 94 (16,8%) NIC II ou NIC III.

Selvaggi *et al.*¹⁰, em Michigan, acompanharam, pelo período de 6 meses, uma coorte de 114 mulheres com diagnóstico citológico de ASCUS. Trinta e oito mulheres (33,3%) foram submetidas à biópsia orientada pela colposcopia ou curetagem endocervical, sendo que 24 (63,2%) apresentaram, no estudo histológico, ausência de malignidade e 14 (36,8%), lesão intra-epitelial: 9 (23,7%) NIC I e 5 (13,1%) NIC II ou NIC III. Um grupo de 24 mulheres foi acompanhado com coleta de nova citologia em 4 a 6 meses, revelando alteração intra-epitelial em 21% dos casos. Assim, dentre os 62 casos que foram reavaliados por meio de colposcopia ou de citologia, 19 (30,6%) mostraram lesão intra-epitelial no seguimento.

A correlação citoistológica das ASCUS também foi investigada por Collins *et al.*¹¹, em Boston, pela comparação dos achados histológicos de material obtido do colo uterino, pela biópsia orientada pela colposcopia ou curetagem endocervical, de 304 mulheres apresentando ASCUS na citologia cervicovaginal. Considerando a categoria ASCUS como um todo, os autores observaram 21,4% de NIC I e 8,8% de NIC II/NIC III. Os casos diagnosticados como ASCUS favorecendo alteração reativa apresentaram proporção menor de lesão pré-neoplásica à histopatologia do que os casos de ASCUS favorecendo lesão intra-epitelial, respectivamente 10% e 36% ($p < 0,01$).

Auger *et al.*¹² publicaram um estudo, desenvolvido em Montreal, que descrevia os achados histológicos de 84 mulheres com citologia ASCUS. Em 58% dos casos não foram encontradas lesões precursoras e em 42% foram demonstradas lesões pré-neoplásicas, sendo 28% NIC I, 10% NIC II/NIC III e 4% carcinoma cervical invasor. Em estudo semelhante, Williams *et al.*¹³ revisaram 668 casos de ASCUS, correlacionando-os com estudo histológico, evidenciando-se 36% de alterações celulares em razão de infecção pelo HPV, 13% de NIC I, 6% de NIC II e 3% de NIC III.

Em um estudo retrospectivo, Vlahos *et al.*¹⁴ analisaram o prontuário de 186 mulheres com citologia ASCUS, que foram acompanhadas no Hospital Johns Hopkins, Baltimore. Foram coletados dados referentes a diagnósticos citológico, colposcópico e histológico. Os autores verificaram que 118 (63,4%) mulheres apresentavam características colposcópicas e histológicas normais, 44 (23,7%) apresentavam NIC I e 24 (12,9%) NIC II/NIC III.

Lonky *et al.*¹⁵ estudaram, na Califórnia, 3.094 mulheres com colpocitologia classificada como ASCUS. Por meio da realização de colposcopia e biópsia cervical ou curetagem endocervical em todos os casos, foram identificados 2.053 (66,3%) resultados sem alterações à colposcopia e histologia, 764 (24,7%) NIC I; 274 (8,9%) NIC II/NIC III e 3 casos de doença invasora.

O estudo de Manos *et al.*⁴, provavelmente o que melhor estimou o risco de displasia em mulheres com ASCUS, acompanhou prospectivamente 995 mulheres com a utilização de colposcopia, citologia e detecção de HPV por captura híbrida, identificando 12,8% de alterações de baixo potencial evolutivo e 6,7% de alto potencial evolutivo.

No estudo de Eltabbakh *et al.*⁵, 61 mulheres foram submetidas à colposcopia imediata e 48 foram acompanhadas com repetição do

estudo citológico em 4 meses, sendo realizada colposcopia, posteriormente, em 17 casos que apresentaram alteração na citologia de controle. A prevalência de lesões intra-epiteliais, entre as 109 mulheres estudadas, foi de 15,8%, verificando-se proporção, tanto de NIC I quanto de NIC II/NIC III, de 7,9%. O percentual de NIC I encontrado é inferior aos valores descritos pelos demais estudos, o que poderia ser explicado pelo pequeno número de casos ou, ainda, pela diferença na conduta utilizada para seguimento.

Wright *et al.*¹⁶ descreveram os achados histológicos de 181 mulheres com ASCUS na citologia que foram submetidas à colposcopia e biópsia cervical em Nova Iorque e em Montreal, sendo observados percentuais de 24,9% de NIC I e 6,1% de NIC II ou NIC III. Em estudo semelhante, Lambert *et al.*¹⁷ revisaram dados referentes ao seguimento colposcópico de 91 mulheres com citologia ASCUS, na cidade de Montreal, encontrando 14,3% de alterações de baixo grau (HPV/ NIC I) e 4,4 % de alterações de alto grau (NIC II/ NIC III).

Yang *et al.*¹⁸, no Texas, determinaram a existência de lesão intra-epitelial cervical no acompanhamento colpoistológico de 224 mulheres com ASCUS à citologia, observando 63,6% de HPV/NIC I e 2,3% de NIC II/NIC III. Lousuebsakul *et al.*⁹ relataram o resultado do estudo histológico de material cervical obtido de 421 mulheres com diagnóstico citológico de ASCUS, distinguindo-se 43,2% de NIC I e 4,9% de NIC II ou maior. Lima *et al.*²⁰, em Recife, encontram prevalência de 61% de alterações intra-epiteliais em mulheres com citologia ASCUS, sendo 52% HPV/NIC I e 9% NICII/NIC III.

Solomon *et al.*²¹ descreveram os achados colpoistológicos de 1.149 mulheres submetidas à colposcopia para avaliação de uma citologia ASCUS ou LGSIL, sendo encontrados 14,5% de NIC I, 6,3% de NIC II e 5,1% de NIC III ou carcinoma invasor. Prevalências semelhantes foram encontradas na Turquia, em estudo que descreveu a correspondência colpoistológico do diagnóstico de ASCUS em 64 mulheres, nas quais foi observado um percentual de 25% de alteração intra-epitelial, sendo 11% NIC II/NIC III²².

Estudos que avaliaram a prevalência de alterações cervicais em mulheres com duas citologias com alterações menores (ASCUS ou LGSIL) demonstraram percentuais maiores de lesões cervicais NIC II ou displasia mais severa. Pesquisadores do INCA/MS, avaliando a correlação histológica do diagnóstico citológico de ASCUS, demonstraram 23,5% de lesões cervicais NIC II ou de maior grau, além de 50% de HPV/NIC I²³. Raab *et al.*²⁴ e Massad *et al.*²⁵ apresentaram prevalência de NIC II/NIC III, respectivamente de 23,5% e 17,5%. Kaufman *et al.*²⁶ avaliando, pela colposcopia, 462 mulheres que apresentaram em 2 citologias cervicais consecutivas diagnóstico de ASCUS ou LGSIL, identificaram 15,6% de NIC II ou NIC III. Valores diferentes foram encontrados por Ferris *et al.*²⁷ em um conjunto de mulheres que apresentavam 2 citologias ASCUS dentro de um intervalo de até 4 meses, a saber: 27,14% de HPV/NIC I e 7,14% de NIC II/NIC III. Também Gerber *et al.*²⁸ relataram menor percentual das alterações de maior risco oncogênico (9%) na avaliação histológica de 186 mulheres com duas citologias ASCUS, e 21% NIC I/HPV.

Condutas de Seguimento

A conduta diante de mulheres com citologia cervical que demonstra presença de carcinoma invasor ou lesão intra-epitelial

de alto grau encontra-se bem definida, consistindo na referência imediata a pólo de patologia cervical, para realização de colposcopia e estudo histológico²⁹; entretanto, numerosos questionamentos permanecem sobre qual seria o seguimento mais apropriado em mulheres com lesões intra-epiteliais de baixo grau e ASCUS³⁰⁻³². Muitas destas questões derivam de controvérsias acerca da história natural das alterações indeterminadas e anormalidades de baixo grau à citologia. Sabe-se que uma grande proporção das alterações de baixo grau detectadas pela citologia cervical irá regredir espontaneamente⁷. Entretanto, vários investigadores têm expressado preocupação com relação a abordagens menos intervencionistas, pois esta conduta poderia ocasionar aumento na ocorrência de doença invasiva. Alguns pesquisadores, como Kiviat³³, também argumentam que, em certos casos, as LIS de alto grau não evoluem a partir de uma LIS de baixo grau, mas coexistem com estas, ou ocorrem diretamente, em mulheres infectadas pelo HPV de alto risco.

Uma parcela importante de mulheres portadoras de lesões cervicais com potencial de progressão para câncer cervicouterino apresentam atipias escamosas de significado indeterminado na citologia. Kinney *et al.*³⁴ investigaram em 46.009 mulheres não grávidas, a contribuição relativa dos diagnósticos citológicos no achado histológico subsequente de neoplasia intra-epitelial cervical grau II ou III. O mais comum resultado citológico que precedeu imediatamente a descoberta histológica de NIC II/NIC III foram as ASCUS (38,8%), seguido pelas HGSIL (31,4%), LGSIL (20,1%) e AGUS (9,7%). Estes resultados mostram que aproximadamente dois terços dos casos histológicos de NIC II ou NIC III foram precedidos por anormalidades citológicas menores (ASCUS, AGUS ou LSIL). A realização de nova colpocitologia oncológica, entre 4 e 6 meses após o diagnóstico de ASCUS, apresenta uma sensibilidade de apenas 70% para detectar LIS de alto grau. Desta maneira, cerca de 30% das mulheres com NIC II ou NIC III e, possivelmente, um pequeno número com carcinoma invasor, não serão identificadas³⁵. Cox *et al.*³⁶, na Califórnia, acompanhando a evolução de 217 mulheres com diagnóstico de ASCUS, descreveram que a repetição do exame de Papanicolaou em 4 a 6 meses demonstrou citologia anormal em 60% das mulheres cujo estudo histológico indicava a presença de NIC I e, em 73% das que apresentavam NIC II ou NIC III. Em estudo semelhante, realizado na Geórgia, Ferris *et al.*²⁷ observaram que a coleta de nova citologia em 4 a 6 meses foi capaz de identificar 91% das pacientes cujo estudo histológico apresentava NIC I e 70% das pacientes com NIC II ou NIC III na histologia.

A colposcopia subsequente ao diagnóstico citológico é a melhor forma de identificar as citologias com ASCUS que correspondem à NIC de alto grau, cerca de 10% dos casos, e as separar da maioria, que não apresenta alterações intra-epiteliais. Assim, em muitas situações, onde a garantia de seguimento é duvidosa, a referência imediata para realização de colposcopia pode ser a abordagem indicada. Apesar de representar um maior custo inicial que as demais estratégias, a realização imediata de colposcopia é potencialmente capaz de economizar recursos a longo prazo, já que evita o seguimento de mulheres com alterações inflamatórias ou reativas. Entretanto, o impacto econômico desta conduta a médio e longo prazos ainda não foi avaliado. Wright *et al.*¹⁶ analisando o custo de diferentes abordagens no seguimento de mulheres com ASCUS, em Quebec e Nova Iorque, concluíram que a repetição da colpocitologia no período

de 4 a 6 meses representa um custo 34% menor do que a realização imediata de colposcopia.

A pesquisa da presença de infecção pelo HPV, além da identificação e quantificação do subtipo viral, por meio de técnicas de biologia molecular, vem sendo estudada como uma conduta alternativa ao seguimento citológico e à colposcopia imediata. Esta abordagem possibilita a detecção das mulheres com subtipos oncogênicos deste vírus, cujo percentual varia entre 30% e 50%, e que constituem o grupo que deveria ser avaliado por colposcopia imediata, já que apresenta maior risco de desenvolver carcinoma invasor^{4, 37, 21}.

Cox *et al.*³⁶, na Califórnia, realizaram um estudo para determinar o valor da detecção do subtipo de HPV, por captura híbrida, na identificação de mulheres portadoras de ASCUS que apresentavam NIC II ou de maior grau na avaliação histológica. A detecção de HPV associou-se a um aumento de 8 vezes (47% vs. 6%) na confirmação histológica de neoplasia intra-epitelial cervical ($p < 0,001$), estando presentes subtipos oncogênicos em 80% das NIC II e NIC III. Adam *et al.*³⁸ analisaram 454 mulheres encaminhadas para avaliação por apresentarem duas citologias consecutivas com diagnóstico de alterações menores (ASCUS ou LGSIL), identificando 66 casos de NIC II ou NIC III à histologia, dos quais 65,2% apresentavam infecção por subtipo oncogênico de HPV.

Lee *et al.*³⁹, na Coreia do Sul, descreveram a relação entre a presença de HPV de alto risco e os achados histológicos cervicais de 59 mulheres com ASCUS na citologia, tendo sido observadas alterações neoplásicas em 88,2% daquelas infectadas por HPV de alto risco e em 50,0% daquelas não-infectadas. Estes autores recomendaram a utilização de exames para detecção do HPV para selecionar as mulheres com maior risco de apresentar lesão intra-epitelial cervical, pois, segundo o resultado do seu estudo, 26,3% das mulheres com ASCUS tinham HPV de alto risco oncogênico, e eram estas que possuíam maior probabilidade de ter neoplasia cervical. Solomon *et al.*²¹ também recomendaram a detecção dos subtipos de alto risco oncogênico do HPV para diferenciar as mulheres com maior probabilidade de apresentar alterações NIC II ou de maior grau à histologia. Das 1.134 mulheres com citologia ASCUS avaliadas, 48,9% apresentavam HPV de alto risco oncogênico, assim como 96,3% dos 73 casos de NIC II ou maior, determinados pela histologia.

O grande desafio na condução das mulheres com ASCUS é a identificação daquelas que apresentam maior probabilidade de evoluir para doença invasora. Alguns estudos demonstram a existência de associações entre variáveis clínicas e/ou laboratoriais e a presença de alteração cervical com potencial de evoluir para carcinoma.

Eltabbakh *et al.*⁵ demonstraram associação entre presença de displasia cervical à histologia, em mulheres portadoras de ASCUS, e história de tabagismo (OR 2,80; IC 95%: 1,06-7,37). O fumo também foi considerado um fator de risco para o diagnóstico de neoplasia cervical entre mulheres com citologia ASCUS por Boardman *et al.*⁴⁰, sendo o risco para o grupo de fumantes 1,57 vezes maior do que para o grupo de não-fumantes (IC 95%: 1,09-2,27), controlado pelo estado civil, raça e idade. Daly *et al.*⁴¹, na Irlanda, descreveram que as mulheres com alterações menores (ASCUS ou LGSIL) na citologia que fumavam mais de 20 cigarros por dia, tinham um risco de 5,85 (IC 95%: 1,92-17,80) de apresentar NIC II ou NIC III à histologia, em

comparação às não-fumantes. Estes estudos corroboram o papel do hábito de fumar como um fator de risco independente no desenvolvimento de alterações neoplásicas cervicais, mesmo após o controle pela infecção por HPV.

A prevalência de alteração neoplásica intra-epitelial à histologia foi significativamente maior entre as mulheres com citologia ASCUS subclassificada como ASCUS favorecendo alto grau (ASCUS-H) do que entre as ASCUS favorecendo alterações reativas (25,4% vs. 6,4%, $p = 0,003$), no estudo de Eltabbakh *et al.*⁵. Também Huges *et al.*⁴², em Cambridge, analisaram o papel da qualificação das ASCUS na predição de alterações de alto grau (NIC II/NIC III) à histologia em 208 mulheres portadoras destas alterações (43,3% de ASCUS favorecendo processo reativo, 23,5% de ASCUS não especificado, 31,3% de ASCUS favorecendo lesão intra-epitelial e 1,9% de ASCUS-H). As citologias classificadas como ASCUS-H apresentaram 25% de NIC II ou NIC III, enquanto as classificadas com ASCUS favorecendo processo reativo (ASCUS-R) apresentaram 1% de alterações de alto grau ($p = 0,08$).

Sherman *et al.*⁴³, avaliaram dados relativos a 1.472 mulheres com citologia ASCUS, sendo 91,5% classificadas como ASCUS favorecendo lesão de baixo grau (ASCUS-L) e 8,5% classificadas como ASCUS-H. Foi observada, no estudo histológico, a presença de NIC II ou de maior grau em 27,2% das mulheres com ASCUS-H e em 11,6% daquelas com ASCUS-L ($p < 0,01$). Vlahos *et al.*¹⁴ descreveram que as mulheres com ASCUS favorecendo processo intra-epitelial (ASCUS-I) apresentavam 9,7 vezes mais risco de detecção histológica de NIC III (IC 95% 1,26-74,64) do que aquelas com ASCUS favorecendo processo reativo (ASCUS-R). Lachman e Calvanese⁹ descreveram as alterações cervicais identificadas no estudo histológico de mulheres distribuídas em três grupos, de acordo com a classificação citológica: ASCUS não qualificado, ASCUS-R e ASCUS-I. A proporção de NIC II ou NIC III foi respectivamente de 33,0%, 18,3% e 52,5% ($p = 0,02$ para ASCUS não qualificado vs. ASCUS-R; $p < 0,0001$ para ASCUS-I vs. ASCUS-R ou ASCUS não qualificado).

A qualificação das ASCUS tem por objetivo aumentar a capacidade discriminatória desta classificação, reduzindo as referências colposcópicas desnecessárias; a presença de ASCUS-H aumenta a probabilidade de detecção histológica de NIC II/NIC III. Entretanto, a subclasse ASCUS-H é relativamente incomum, sendo capaz de identificar apenas uma minoria de ASCUS que apresenta alteração de alto grau à histologia.

Protocolos de Acompanhamento

O Instituto Nacional do Câncer dos EUA⁷ publicou recomendações para o seguimento dessas anormalidades cervicais, baseadas na qualificação dada às ASCUS na descrição citológica: as que favorecem processos reativos devem ser reavaliadas a cada 4-6 meses pelo período de 2 anos; as que favorecem processos neoplásicos devem ser encaminhadas para avaliação colposcópica imediata. O Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia⁴⁴ apresentou uma série de normas para guiar o acompanhamento destas pacientes, que não se baseiam na qualificação citológica: se o seguimento em até 6 meses é factível, a paciente pode ser seguida com citologia apenas; na ocorrência de

mais uma colpocitologia alterada, o exame colposcópico deve ser indicado. No Brasil, o Ministério da Saúde²⁹ recomenda a repetição da citologia em 4 a 6 meses, nos casos de diagnóstico de ASCUS, com encaminhamento para colposcopia, se a citologia de controle apresentar alteração intra-epitelial ou, novamente, ASCUS.

O protocolo mais recente, desenvolvido pela Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical (ASCCP), em setembro de 2001, recomenda que o seguimento de mulheres que apresentam atipia de células escamosas seja baseado na subdivisão destas atípicas em "significado indeterminado" (ASC-US) ou em "favorecendo lesão de alto grau" (ASC-H). Aquelas com ASC-US podem ser seguidas pela repetição de colpocitologia oncológica, em um intervalo de 4 a 6 meses, até que dois exames consecutivos negativos para malignidade ou lesão intra-epitelial sejam obtidos; ou por meio de colposcopia imediata; ou ainda, pela pesquisa de subtipos oncogênicos do HPV por técnica de hibridização. Já as mulheres com ASC-H devem ser imediatamente encaminhadas à colposcopia⁴⁵.

Seguindo este protocolo, o encaminhamento da mulher com atipia de células escamosas para avaliação colposcópica pode ocorrer no momento do primeiro resultado citológico alterado, ou, pela detecção em citologias de controle, de atipia escamosa indeterminada, lesão intra-epitelial cervical ou carcinoma. O exame colposcópico pode, então, indicar a necessidade de estudo histológico, ou apresentar-se sem alterações, o que implica na obtenção de nova colpocitologia em cerca de 12 meses⁴⁵.

CONCLUSÃO

O melhor entendimento do comportamento e da história natural das citologias classificadas como ASCUS vem contribuindo para a definição de condutas de acompanhamento das mulheres com essa alteração citológica. É provável que os fatores de risco para câncer cervicouterino e lesões precursoras estejam distribuídos em proporções diferentes entre as mulheres com ASCUS e neoplasia intra-epitelial cervical à histologia, e naquelas em que o diagnóstico citológico de ASCUS não representa alterações intra-epiteliais. Desta forma, a caracterização de um grupo de mulheres com maior risco de desenvolver neoplasia cervical poderia auxiliar o uso racional dos recursos existentes para detecção e prevenção do câncer do colo do útero, colaborando na melhora da efetividade dos programas de prevenção desta doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NATIONAL CANCER INSTITUTE - The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. *The Journal of the American Medical Association*, 262:931-934, 1989.
2. KURMAN RJ & SOLOMON D. The Bethesda system for reporting cervical/ vaginal cytologic diagnoses: definitions, criteria, and explanatory notes for terminology and specimen adequacy. New York: Springer-Verlag, pp 30-43, 1994.
3. NATIONAL CANCER INSTITUTE. - The revised Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: report of the 1991 Bethesda workshop. *Acta Cytology*, 36: 273-275, 1991.
4. MANOS MM, KINNEY WK, HURLEY LB et al. - Identifying women with cervical neoplasia: Using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *The Journal of the American Medical Association*; 281:1605-1610, 1999.
5. ELTABBAKH GH, LIPMAN JN, MOUNT SL, MORGAN A. Significance of atypical squamous cells of undetermined significance on ThinPrep Papanicolaou smears. *Gynecologic Oncology*, 79:44-49, 2000.
6. BECKER EJR, EDELWEISS MI, NONNENMACHER B & BOZZETTI MC. Prevalence and epidemiologic correlates of atypical squamous cells of undetermined significance in women at low risk for cervical cancer. *Diagnostic Cytopathology*, 24:276-282, 2001.
7. KURMAN RJ, HENSON DE, HERBST AL, NOLLER KL & SCHIFFMAN MH. Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. The 1992 National Cancer Institute Workshop. *The Journal of the American Medical Association*, 271:1866-1869, 1994.
8. DAVEY DD, WOODHOUSE S, STYER P, STASTNY J & MODY D. Atypical epithelial cells and specimen adequacy: current laboratory practices of participants in the college of American pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 124:203-211, 2000.
9. LACHMAN MF & CAVALLO-CALVANESE C. Qualification of atypical squamous cells of undetermined significance in an independent laboratory: is it useful or significant? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 179:421-429, 1998.
10. SELVAGGI SM. & HAEFN HK. Reporting of atypical squamous cells of undetermined significance on cervical smears: is it significant? *Diagnostic Cytopathology*, 13:352-356, 1995.
11. COLLINS LC, WANG HH & ABU-JAWDEH GM. Qualifiers of atypical squamous cells of undetermined significance help in patient management. *Modern Pathology*, 9:677-681, 1996.
12. AUGER M, CHARBONNEAU M & ARSENEAU J. Atypical squamous cells of undetermined significance. A cytohistologic study of 52 cases. *Acta Cytologica*, 41:1671-1675, 1997.
13. WILLIAMS ML, RIMM DL, PEDIGO MA & FRABLE WJ. Atypical squamous cells of undetermined significance: correlative histologic and follow-up studies from an academic medical center. *Diagnostic Cytopathology*, 16:1-7, 1997.
14. VLAHOS NP, DRAGISIC KG, WALLACH EE, BURROUGHS FH, FLUCK S & ROSENTHAL DL. Clinical significance of the qualification of atypical squamous cells of undetermined significance: an analysis on the basis of histologic diagnoses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 182:885-890, 2000.
15. LONKY NM, SADEGHI M, TSADIK GW & PETITTI D. The clinical significance of the poor correlation of cervical dysplasia and cervical malignancy with referral cytologic results. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 181:560-566, 1999.
16. WRIGHT TC, SUN XW & KOULOS J. Comparison of management algorithms for the evaluation of women with low-grade cytologic abnormalities. *Obstetrics and Gynecology*, 85:202-210, 1995.
17. LAMBERT B, BOIVIN Y & LEPAGE Y. Atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS): clinical-cytological significance. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 9:329-332, 1999.
18. YANG M & ZACHARIAH S. ASCUS on cervical cytologic smears. Clinical significance. *Journal of Reproductive Medicine*, 42:329-331, 1997.
19. LOUSUEBSAKUL V, KNUTSEN SM, GRAM IT & AKIN MR. Clinical impact of atypical squamous cells of undetermined significance. A cytohistologic comparison. *Acta Cytology*, 44:23-30, 2000.
20. LIMA DN, CÂMARA S, MATTOS MG & RAMALHO R. Diagnóstico citológico de ASCUS: sua importância na conduta clínica. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 38(1):45-49, 2002.
21. SOLOMON D, SHIFFMAN M & TARONE R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baselines results from a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 93:293-299, 2001.
22. ERGENELI MH, DURAN EH, ERGIN T, DEMIRHAN B & ERDOGAN M. Atypical squamous cells of undetermined significance. Clinical experience in a Turkish university hospital. *European Journal of Obstetrics and Gynecology Reproductive Biology*, 96:108-110, 2001.
23. ZARDO LMG, FONSECA RCSP & SOARES MCG. In: II Jornada de Ginecologia Oncológica - INCA, Resumos, p. 16. Rio de Janeiro. *Instituto Nacional do Câncer*, 2002.
24. RAAB SS, BISHOP NS. & ZALESKI MS. Long-term outcome and relative risk in women with atypical squamous cells of undetermined significance. *American Journal of Clinical Pathology*, 112:57-62, 1999.
25. MASSAD LS, COLLINS YC & MEYER PM. Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda system. *Gynecology Oncology*, 82:516-522., 2001.

26. KAUFMAN RH, ADAM E, ICENOGLE J & REEVES WC. Human papillomavirus testing as triage for atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesions: sensitivity, specificity, and cost-effectiveness. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 177:930-936, 1997.
27. FERRIS DG, WRIGHT TC JR, LITAKER MS, RICHART RM, LORINCZ AT, SUN XW, BORGATTA L, BUCK H, KRAMER L & RUBIN R. Triage of women with ASCUS and LSIL on Pap smear reports: management by repeat Pap smear, HPV DNA testing, or colposcopy? *The Journal of Family Practice*; 46:125-134, 1998.
28. GERBER S, DE GRANDI P, PETIGNAT P, MIHAESCU A & DELALOYE JF Colposcopic evaluation after a repeat atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) smear. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 75:251-255, 2001
29. MS (Ministério da Saúde). Viva mulher: Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo Uterino. Instituto Nacional de Câncer, Ministério da Saúde. <http://www.inca.org.br/prevencao/programas/viva_mulher/documentos/lamina_1005.pdf>, 1998.
30. SHAFI MI, LUESLEY DM & JORDAN JA. Mild cervical cytological abnormalities. *British Medical Journal* (Clinical research ed.), 305:1040-1041, 1992.
31. RICHART RM & WRIGHT TC JR. Controversies in the management of low-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer*, 71:1413-1421, 1993.
32. MELNIKOW J, NUOVO J & PALIESCHESKEY M. Management choices for patients with "squamous atypia" on Papanicolaou smear. A toss up? *Medical Care*, 34:336-347, 1996.
33. KIVIAT N. Natural history of cervical neoplasia: overview and update. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 175:1099-1104, 1996.
34. KINEY WK, MANOS MM, HURLEY LB, RANSLEY JE. Where's de high-grade cervical neoplasia? The importance of the minimally abnormal Papanicolaou diagnoses. *Obstetrics and Gynecology*, 91:973-976, 1998.
35. HOWARD J. Clinical treatment of women with atypical squamous cells of undetermined significance or atypical glandular cells of undetermined significance cytology. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 43: 381-393, 2000.
36. COX JT, LORINEZ AT & SCHIFFMAN MH. Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 172:946-952, 1995.
37. SHLAY JC, DUNN T, BYERS T, BARON AE & DOUGLAS JM. JR. Prediction of cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3 using risk assessment and human papillomavirus testing in women with atypia on papanicolaou smears. *Obstetrics Gynecology*, 96:410-416., 2000.
38. ADAM E, KAUFMAN RH, BERKOVA Z, ICENOGLE J & REEVES WC. Is human papillomavirus testing an effective triage method for detection of high-grade (grade 2 or 3) cervical intraepithelial neoplasia? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 178:1235-1244, 1998.
39. LEE SJ, CHO YS, CHO MC, SHIM JH, LEE KA, KO KK *et al.* Both E6 and E7 oncoproteins of human papillomavirus 16 inhibit IL-18-induced IFN-gamma production in human peripheral blood mononuclear and NK cells. *Journal of Immunology*, 167: 497-504, 2001.
40. BOARDMAN LA, ADAMS AE & PEIPERT JF. Clinical predictors of cervical intraepithelial neoplasia 2 or greater in women with mildly abnormal Pap smears. *Journal of Reproductive Medicine*, 47:891-896, 2002.
41. DALY SF, DOYLE M, ENGLISH J, TURNER M, CLINCH J & PRENDIVILLE W. Can the number of cigarettes smoked predict high-grade cervical intraepithelial neoplasia among women with mildly abnormal cervical smears? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 179:399-402, 1998.
42. HUGHES SA, SUN D, GIBSON C, BELLEROSE B, RUSHING L, CHEN H *et al.* Managing atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS): human papillomavirus testing, ASCUS subtyping, or follow-up cytology? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 186:396-403, 2002.
43. SHERMAN ME, LORINCZ AT, BURK RD, MORALES J, RODRIGUEZ AC, HELGESEN K *et al.* HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica. *British Journal of Cancer*. 2001; 84:1219-1226, 2001.
44. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists), Cervical cytology: evaluation and management of abnormalities. ACOG Technical Bulletin number 183. Washington, DC: ACOG. 1993.
45. WRIGHT TC JR, COX JT, MASSAD LS, TWIGGS LB & WILKINSON EJ. Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *The Journal of the American Medical Association*, 287:2120-2129, 2001.

Endereço para Correspondência:**ASSOCIAÇÃO PRÓ-MATRE**

Av. Venezuela, 153 – Praça Mauá,

Rio de Janeiro – RJ

CEP: 20081-310

Telefone: 2323-1900

e-mail: mpedrosa@unisys.com.br

Recebido em: 10/10/03

Aprovado em: 19/11/03

**Entrar Nestas Páginas
é Visitar Equipes Que Trabalham Duro.**

www.uff.br/dst/

www.dstbrasil.org.br

www.aids.gov.br