

CITOLOGIA ONCÓTICA CERVICAL NA PREVENÇÃO DO CÂNCER DE COLO DO ÚTERO

Rafaella Yasmim Durais Meira¹; Natália Prearo Moço^{2*}

¹ Biomédica – FITL/AEMS, ² Doutora em Patologia pela Faculdade de Medicina de Botucatu - FMB/UNESP, biomédica pelo Instituto de Biociências de Botucatu – IBB/UNESP, endereço atual – docente do Centro Universitário UniLaSalle/Lucas

*autora correspondente: na_prearo@hotmail.com

RESUMO

O câncer de colo do útero é o quarto tipo de neoplasia mais comum no mundo, cujo fenótipo maligno é antecedido por lesões cervicais precursoras resultantes de infecções duradouras pelo papilomavírus humano (HPV), especialmente os tipos com elevado potencial oncogênico, tais como HPV-16 e HPV-18. O objetivo do estudo é avaliar a importância da realização do exame de citologia oncótica cervical na prevenção do câncer de colo do útero. Trata-se de uma revisão de literatura narrativa fundamentada em artigos científicos indexados em plataformas *online* como *U.S. National Library of Medicine* (PubMed), Google acadêmico e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). A contaminação pelo HPV ocorre principalmente por via sexual, através do contato direto da pele ou mucosas com regiões infectadas. A presença do vírus nas células do epitélio cervicovaginal pode resultar em lesões precursoras intraepiteliais que, se não tratadas adequadamente, têm potencial de evoluir para câncer. O carcinoma de cérvix uterina tem elevada taxa de cura quando detectado em fase inicial, pois o diagnóstico precoce das lesões iniciais e da própria neoplasia permite que um tratamento eficaz seja administrado. O principal método empregado para detecção das lesões cervicais precursoras e do carcinoma cervicovaginal é a citologia oncótica cervicovaginal, popularmente conhecida como exame preventivo ou papanicolau. O exame tem a capacidade de detectar anomalias celulares benignas e malignas, incluindo alterações nucleares e citoplasmáticas, sendo empregado como triagem inicial de baixo custo e efetividade elevada. A citologia oncótica cervicovaginal é um dos melhores testes disponibilizados pelo sistema público de saúde e tem sido empregada com sucesso como meio de prevenção do câncer de colo uterino.

PALAVRAS-CHAVE: Papanicolau, câncer cervical, HPV, exame citopatológico.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de colo do útero é uma neoplasia de evolução vagarosa, cujas características malélicas são antecedidas por lesões cervicais precursoras resultantes de infecções duradouras pelo papilomavírus humano (HPV, do inglês *Human Papillomavirus*), especialmente

os tipos genitais com elevado potencial oncogênico (CONSOLARO; ENGLER, 2014). Trata-se do quarto tipo de carcinoma mais comum no mundo e a terceira neoplasia mais incidente e letal entre as mulheres no Brasil. Tais estatísticas evidenciam que o câncer na região da cérvix uterina é uma preocupação de saúde pública em todo o mundo, o

que fortalece a necessidade da implementação de medidas profiláticas eficazes (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA), 2018).

O HPV é um vírus pertencente à família *Papillomaviridae*, sendo caracterizado por tamanho reduzido, ausência de envelope e genoma na forma de molécula de DNA circular de dupla hélice, com cerca de 8000 pares de bases (pb). Sua configuração genômica é bastante conservada, sendo dividida em três áreas distintas: região reguladora (LCR, do inglês *long control region*), região precoce (ER, do inglês *early region*) e região tardia (LR, do inglês *late region*) (SARCHIANAKI, 2013; FEHRMANN, 2003).

Atualmente, são descritos mais de 200 tipos de HPV, os quais são classificados em cinco grupos com base em seu tropismo epitelial e enfermidades correlacionadas. Os integrantes da família alfa papilomavírus são agentes etiológicos de infecções nas mucosas e são catalogados em HPV de baixo e alto risco de acordo com seu potencial carcinógeno. Geralmente, os HPV de baixo risco oncogênico estão correlacionados ao aparecimento de verrugas genitais, enquanto os de alto risco oncogênico estão diretamente relacionados ao desenvolvimento de câncer cervical e lesões pré-neoplásicas. Dentre os HPV de alto risco destacam-se HPVs 16, 18, 31, 33 e 45, sendo os 16 e 18 presentes em mais de 80% dos casos de câncer cervical (CARVALHO et al., 2021; MENDONZA, 2013; SOARES, 2007).

A contaminação pelo HPV se dá principalmente por via sexual e afeta incontáveis pessoas em todo o mundo. A infecção ocorre por meio de contato direto de áreas da pele ou mucosas com regiões infectadas, sendo assim, o vírus pode ser disseminado na relação sexual com ou sem penetração (CARVALHO; COSTA; FRANÇA, 2019; MORENO, 2017). No que se refere à manifestação de sinais e sintomas, as infecções temporárias pelo HPV geralmente são

assintomáticas e desaparecem rapidamente. Por outro lado, as infecções persistentes, que podem resultar no câncer de colo de útero, apresentam manifestações clínicas como sangramento vaginal, fadiga, desconforto na região pélvica e secreção vaginal com odor intenso. Adicionalmente, é possível que o quadro clínico se apresente agravado em estágios mais avançados. Uma vez que o desenvolvimento das lesões pré-cancerígenas até o aparecimento do tumor pode levar anos, o diagnóstico precoce é crucial para evitar a progressão da doença (CARVALHO; COSTA; FRANÇA, 2019).

Além da infecção pelo HPV, diversos fatores de risco estão associados ao surgimento das lesões precursoras e do câncer cervical, dentre eles, início precoce da atividade sexual, contaminações anteriores por infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), tabagismo, múltiplos parceiros sexuais, má higiene, imunossupressão, ausência do uso de preservativos e utilização prolongada de contraceptivos orais (CARVALHO; COSTA; FRANÇA, 2019; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

O exame citopatológico da cérvix uterina detecta anomalias celulares benignas e malignas, sendo empregado como uma triagem inicial. A técnica envolve a análise microscópica de células do colo uterino, que têm como intuito detectar a presença de alterações nucleares e citoplasmáticas nas células endo e ectocervicais que indicam anormalidades celulares pré-malignas e malignas. Essa metodologia é de baixo custo e apresenta efetividade elevada, é tido como um dos melhores testes disponibilizados pelo sistema público de saúde. Até então o exame vem sendo utilizado como meio de prevenção ao câncer de cérvix uterina (INCA, 2019; NUNES; ARRUDA; PEREIRA, 2015; PAPANICOLAOU, 1954).

O presente estudo apresenta como objetivo geral descrever a contribuição da citologia oncológica cervical na

prevenção do câncer de colo do útero, bem como avaliar fatores como a patogênese da do câncer cervical, dados epidemiológicos e a metodologia do Papanicolaou e condutas clínicas nos casos de lesões detectadas durante o exame.

Elaborou-se uma revisão de literatura narrativa e o método de pesquisa foi fundamentado em artigos científicos já publicados e livros encontrados em meios eletrônicos, tais como *U.S. National Library of Medicine* (PUBMED), Google acadêmico, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Google Livros. Foram incluídos artigos publicados preferencialmente entre os anos de 2010 e 2023, porém, artigos mais antigos de grande importância não foram excluídos.

2 PAPILOMAVÍRUS HUMANO E CÂNCER DE COLO DO ÚTERO

O papilomavírus humano (HPV) é uma condição necessária para o desenvolvimento do câncer de colo uterino, embora não seja suficiente, já que outros fatores, como hábitos de vida e o estado do sistema imunológico da paciente, também desempenham papéis importantes. O vírus é transmitido principalmente através do contato sexual e pode causar lesões no colo do útero que, se não forem tratadas, podem se tornar cancerosas ao longo do tempo. No entanto, nem todas as infecções causadas pelo HPV resultam em neoplasias. Em muitos casos, o sistema imunológico da paciente é capaz de eliminar o vírus antes que ele cause danos permanentes (SOARES et. al., 2011; CARVALO et al., 2010).

2.1 Epidemiologia do câncer de colo uterino

O câncer de colo de útero é um grave problema de saúde pública mundial, no Brasil, tem aumentado o número de mulheres acometidas por esse tipo de câncer, em idades cada vez mais baixas, e com consequente aumento de

mortalidade. É o terceiro tipo mais frequente de neoplasia maligna em mulheres, tendo uma projeção de 16.710 novos casos em 2022, resultando em uma ameaça de 15,38 ocorrências a cada 100.000 mulheres no país. Ao se avaliar regionalmente, a prevalência do câncer de colo do útero lidera no Norte (26,24/100.000), seguido pelo Sul (16,60/100.000). Em quarto lugar, o Nordeste (16,10/100.000) e em último o Centro-Oeste (12,35/100.000). No que tange aos índices de mortalidade, no Brasil, a taxa de óbitos em 2020 atinge 4,60 falecimentos a cada 100.000 mulheres (INCA, 2022; BIM, 2010; ALBUQUERQUE, 2009).

2.2 HPV e patogênese do câncer cervical

A maioria dos casos de infecção por HPV ocorre transitoriamente, entretanto, há uma parcela considerável de casos de infecções persistentes, especialmente na presença de HPVs com alto potencial carcinogênico, o que pode levar ao desenvolvimento de lesões pré-cancerosas, que se não tratadas a tempo podem evoluir para neoplasia cervical (FERRAZ; SANTOS; DISCACCIATI, 2011; BIM, 2010). Nas infecções temporárias as manifestações de sinais e sintomas geralmente são assintomáticas e logo desaparecem. Por outro lado, nas infecções persistentes aparecem sangramentos e secreções de forte odor na vagina, fadiga, desconforto na região pélvica, e em casos mais avançados o quadro é ainda mais grave (CARVALHO; COSTA; FRANÇA, 2019).

A evolução das lesões pré-cancerosas ocorre de forma gradual e pode levar vários anos em alguns casos. Durante esse período, as células cervicais sofrem alterações genéticas, resultando em uma desregulação do ciclo celular, supressão do sistema imune e invasão das células cancerígenas nos tecidos circundantes, entretanto, o fenótipo resultante de tais alterações ainda não é

maligno (BRENA; SYERJÄNEN, 2003).

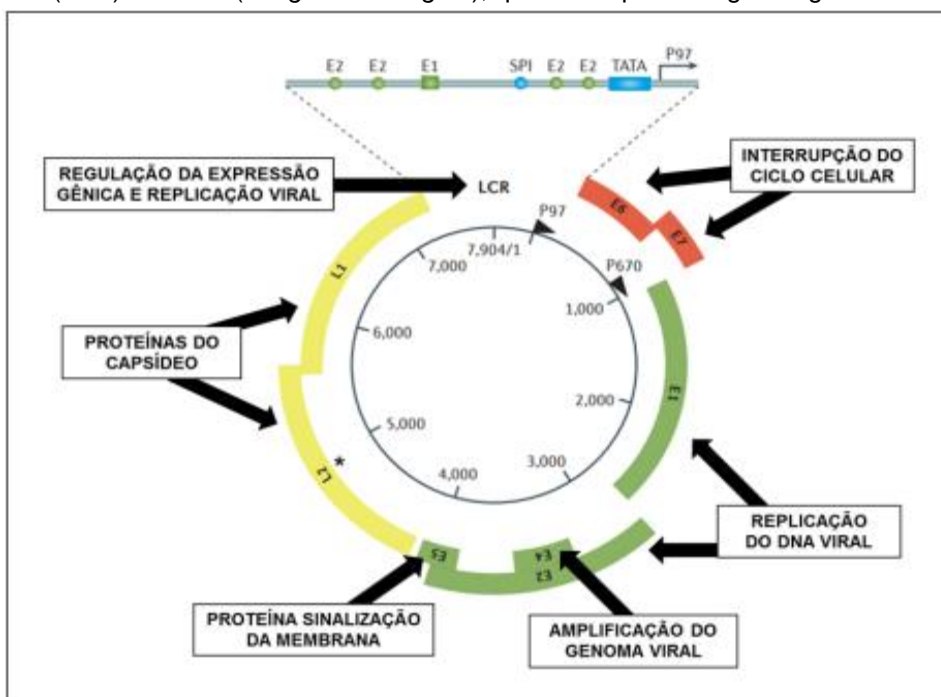
2.2.1 Biologia e potencial oncogênico do HPV

O HPV pertence à família *Papillomaviridae*, tem um tamanho diminuto com cerca de 50 nanômetros (nm), com capsídeo icosaédrico não envelopado. Seu genoma é altamente organizado, constituído de duas fitas circulares de aproximadamente 7.200-8.400 pb (NUNES, 2020; CONSOLARO; ENGLER, 2014; KOSS; GOMPEL, 2006).

Sua configuração genômica é

bastante conservada, sendo dividida em três áreas distintas, uma região reguladora (LCR), composta por uma sucessão de genes que administram a transcrição e replicação viral; uma região precoce (ER), incumbida de criptografar proteínas multifuncionais; e uma região tardia (LR), que abrange regiões que codificam as proteínas L1 e L2, as quais são encarregadas da construção do capsídeo e do empacotamento seletivo do DNA viral (Figura 1) (SARCHIANAKI, 2013; FEHRMANN, 2003).

Figura 1. Esquemática do genoma do HPV. Regiões precoce (*Early*), tardia (*Late*) e a LCR (*Long control region*), que corresponde região regulatória.



Fonte: Adaptado de Schiffman et al., 2016.

Os HPVs são agrupados com base em sua afinidade por tecidos específicos, sendo destacados três grupos: mucosos, cutâneos e relacionados a lesões de genodermatoses. Os tipos mucinosos, são ainda subdivididos em baixo risco oncogênico, que tendem a manter seu DNA intacto e alto risco oncogênico, os quais possuem cadeias de DNA que se abrem e se integram as células hospedeiras. Dentre os HPV de baixo risco destacam-se os tipos 6, 11, 40, 42, 43,

54, 61, 70, 72 e 81, enquanto os principais HPV de alto risco são os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 5, 1, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82. Dados demonstram que HPV-16 e HPV-18 são os mais prevalentes em infecções no trato genital, estando presentes em aproximadamente 70% dos casos de câncer cervical. (RODRIGUES; SOUZA, 2015; VILLA, 2013; FERRAZ; SANTOS; DISCACCIATI, 2011).

As etapas de desenvolvimento do

papilomavirus no epitélio estratificado da ectocérvice começam quando as partículas virais penetram na camada de células basais através de pequenas lesões. O microrganismo adentra a célula através da ligação entre as proteínas presentes em seu capsídeo e os receptores da superfície celular e, ao chegar ao interior da célula perde este invólucro proteico, expondo o DNA à ação de enzimas nucleares, que, por sua vez, promovem a expressão do genoma viral. Em seguida, o genoma se estabelece na forma episomal e os primeiros genes do vírus começam a ser expressos. Após divisões celulares subsequentes, as células resultantes deslocam-se através da membrana basal e sofrem diferenciação, induzindo, dessa forma, a etapa de produção do ciclo viral. Neste estágio o mecanismo celular do hospedeiro entra em ação, o que faz com que os genes virais E6 e E7 da região precoce entrem em ação e desregulem o controle do organismo hospedeiro sobre o ciclo, induzindo as células a entrarem em fase S, na qual ocorre síntese e replicação do DNA. Com isso, ocorre o aumento de células epiteliais contendo o genoma do vírus, células estas que em normalidade não estariam em divisão. Chegando à fase tardia do ciclo, as proteínas virais do capsídeo são sintetizadas e os genomas do vírus recém-produzidos são liberados na camada superior do epitélio (MOODY; LAIMINS, 2010; CAMARA, 2008).

2.2.2 Classificação das lesões cervicais precursoras

O câncer de colo uterino é uma patologia maligna de evolução gradual definida sucedida pela ocorrência de lesões chamadas precursoras. A possibilidade de detecção precoce de tais lesões precursoras é de extrema importância, pois permite a triagem de mulheres com risco elevado de desenvolvimento de neoplasia cervical, com redução das taxas de malignidade quando submetidas ao tratamento adequado. Depois que o

exame de citologia é introduzido, diversas caracterizações para essas lesões iniciais são sugeridas de acordo com informações acessíveis à época, as quais têm evoluído ao longo de tempo em consonância com o desenvolvimento de novas pesquisas (CONSOLRAO; ENGLER, 2014).

Em 1920, George Nicholas Papanicolau desenvolve um método de investigação microscópica para as células vaginais e cervicais, denominado citologia esfoliativa cervicovaginal. Ao longo de suas pesquisas, ele pode identificar alterações celulares e citoplasmáticas nas células malignas, levando-o a sugerir que a técnica por ele criada fosse empregada no diagnóstico do câncer cervical (INCA, 2016).

Após a introdução da análise citológica das células descamativas do colo uterino, Papanicolau divide as diferentes observações citológicas em cinco classes, a saber, classe I (ausência de anormalidades); classe II (alterações benignas); classe III (citologia com células anormais); classe IV (sugestivo para malignidade) e, classe V (citologia conclusiva para malignidade). Porém, essa classificação não leva em consideração a possibilidade de potenciais lesões precursoras, sendo focada unicamente na detecção do câncer, sem a capacidade de estabelecer correlação histopatológica (MIRANDA et al., 2020). Subsequentemente, outras classificações são elaboradas, incluindo a de James W. Reagan (1953), que delinea as displasias como anormalidades que podem se apresentar de forma leve, moderada, acentuada ou *in situ* e, que a maioria delas apresentam regressão ou se conservam estáveis ao longo de muitos anos sem intervenções (REAGAN; SEIDEMANN; SARACUSA, 2006).

Nas décadas de 1960 e 1970, análises prospectivas de DNA confirmam que alterações celulares graves e carcinomas *in situ* demonstram proximidade e, então uma nova classificação é

introduzida por Ralph Richart, empregando-se o termo neoplasia intraepitelial cervical (NIC), em que NIC I descreve lesões de baixo grau enquanto NIC II e III, as lesões de alto grau. Essa mudança se dá pelo fato de que o uso da palavra “displasia” pode levar a um tratamento insuficiente em casos mais graves, e a um tratamento excessivo nos casos *in situ* (RICHART, 1973). Porém, ao final da década de 1980, a abordagem NIC parece ser excessivamente invasiva ao se considerar a alta taxa de regressão das lesões. Como resultado, um grupo de especialistas multidisciplinares da área da saúde desenvolve o sistema de Bethesda, que passa a referir essas lesões como “lesão intraepitelial escamosa”. Essa são caracterizadas por um aumento na proliferação celular com maturação anormal e graus variados de atipia, podendo afetar parcial ou completamente a espessura do epitélio escamoso cervical (CONSOLARO; ENGLER, 2014; BARROS et al., 2012).

Esse sistema é introduzido em 1988 e passa por alterações em 1991, 2001 e 2014, com inclusão de uma nova nomenclatura para as lesões precursoras, que propõe uma visão de que as doenças intraepiteliais cervicais não constituem etapas contínuas, mas sim, podem ser divididas em dois tipos distintos. Nesse contexto, são introduzidos dois novos conceitos denominados lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL, do inglês *high grade squamous intraepithelial lesions*) e lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL, do inglês *low grade squamous intraepithelial lesion*). De modo geral, HSIL corresponde às lesões anteriormente incluídas em NIC I, enquanto HSIL engloba as lesões cervicais incluídas em NIC II e NIC III (GONÇALVES, et al., 2010; DEMARY, 2005).

Embora a maioria das lesões LSIL regrida espontaneamente, algumas podem evoluir para carcinoma. Essas lesões têm sua origem principalmente no epitélio escamoso maduro do colo do

útero, o que frequentemente leva à regressão. Embora a arquitetura do epitélio permaneça bem preservada nas LSIL, é possível identificar discretas anormalidades nucleares, como aumento e contornos irregulares, hiper Cromasia e presença de halos perinucleares conhecidos como coilócitos, além de mitoses atípicas e alguns focos de queratina. Já as HSIL abrangem displasias moderadas e graves com rápida evolução para malignidade. As lesões de alto grau sem exceção demonstram uma reestruturação significativa do epitélio, resultando em alterações celulares notáveis, como células queratinizadas, hiper Cromasia, cromatina grosseira e contornos irregulares das membranas nucleares (GONÇALVES, et al., 2010; KOSS; GOMPEL, 2006).

3 RASTREAMENTO DAS LESÕES PRECURSORAS DO CÂNCER CERVICAL

A citologia oncótica cervical é uma técnica utilizada para analisar as células do colo do útero, visando o rastreamento e prevenção de neoplasias. As lesões precursoras e as lesões originadas pelo câncer de colo uterino são identificadas através de análises microscópicas, sendo que as alterações descritivas do exame variam desde alterações de significado indeterminado até carcinoma invasivo-(PEDRALLI; SILVA; SILVA, 2022; INCA, 2011).

3.1 Exame citopatológico do colo uterino: coleta e processamento

A citologia oncótica cervical é uma técnica utilizada para analisar as células do colo do útero, visando o rastreamento e prevenção de neoplasias. Esse procedimento é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) de forma gratuita em todas as suas etapas desde a coleta até na entrega do resultado. Além disso, a citopatologia é empregada na avaliação da função hormonal e na

identificação de eventuais processos inflamatórios (INCA, 2016; BARROS et al., 2012).

Toda mulher com idade entre 25-64 anos, que seja sexualmente ativa ou já tenha tido atividade sexual, deve submeter-se ao exame. Considerando que o risco de cânceres invasivos em idades anteriores é significativamente reduzido, o rastreamento não costuma ser realizado por apresentar baixa eficiência. Quanto à frequência, a recomendação é realizá-lo a cada três anos. A partir dos 64 anos, o rastreamento pode ser suspenso, desde que haja dois resultados negativos consecutivos nos últimos cinco anos e, que não se tenha antecedentes de patologias cervicais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Para a execução do exame é necessário adotar alguns cuidados, como orientar para que a paciente não faça duchas vaginais e não tenha relações nas 48 horas anteriores bem como a abstenção do uso de cremes e pomadas. Além disso, é de extrema importância não realizar o exame durante o período menstrual. Trata-se de um procedimento simples e indolor, causando, no máximo, um leve desconforto. A amostra ideal deve ser obtida em triplicata, incluindo amostras de endocérvice, ectocérvice e da parede lateral da vagina. Portanto, a amostragem deve ser realizada na zona de transformação, também conhecida como junção escamo-colunar (JEC) (CONSOLARO; ENGLER, 2012; KOSS; GOMPEL, 2006).

Existem duas técnicas de coleta chamadas de coleta abrasiva e coleta esfoliativa. Na coleta do tipo abrasiva é feita remoção das células do fundo do saco vaginal, enquanto na esfoliativa é realizado um raspado da mucosa do epitélio dos órgãos genitais. Os materiais necessários para essas coletas, conhecidas como tradicionais incluem lâminas, espátula de Ayre, espéculo, lápis para identificação, escova citológica e fixador (SANTOS; SILVERIO; MESSORA,

2014; CONSOLARO; ENGLER, 2012; KOSS; GOMPEL, 2006).

Para iniciar a coleta, o espéculo vaginal é inserido para possibilitar a visualização do colo do útero, esse processo é realizado sem o uso de lubrificantes para prevenir a amostra de contaminações. Após a remoção do excesso de material presente, a espátula de Ayre é encostada no canal ectocervical realizando uma movimentação de rotação de 360 graus na JEC. Ainda com a espátula é realizada coleta de amostra da parede vaginal. A espátula é deixada apoiada sobre o espelho e, então utilizando a escova citológica, é coletada amostra da endocérvice, com um movimento de rotação, sempre com atenção para evitar traumas e sangramentos na mucosa (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Após a coleta é realizada a fixação da amostra na lâmina, etapa crucial para assegurar a qualidade do estudo citológico, uma vez que o fixador reage com certos componentes celulares para preservar a estrutura da célula, o que favorece a análise de possíveis alterações nucleares e citoplasmáticas. Em seguida é realizada a coloração de Papanicolau. Esse processo é indispensável, pois através dele o reconhecimento de células e de quaisquer anormalidades é possível. A técnica é amplamente utilizada e consiste em uma série de etapas alternadas entre álcool e corantes, a fim de garantir uma fixação adequada dos corantes nas células. A primeira etapa envolve o uso de hematoxilina, um corante básico que tem a capacidade de corar estruturas ácidas, como os núcleos celulares, em seguida, o Orange G, o segundo corante da bateria, que é ácido e à base de álcool, cora componentes do citoplasma de células maduras, incluindo proteínas queratinóticas e algumas hifas. Por fim, o EA, que é o último corante da série e a base de álcool, tem a finalidade de corar grânulos do citoplasma e alguns protozoários (CONSOLARO; ENGLER, 2012; KOSS;

GOMPEL, 2006).

3.2 Análise microscópica dos esfregaços cervicais

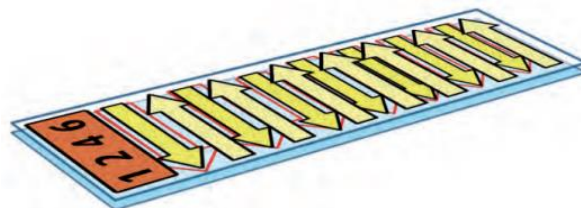
As alterações celulares resultantes da presença de infecção por HPV no epitélio cervicovaginal são identificadas através de análises microscópicas que permitem identificação detalhada das células, com observação de características nucleares e citoplasmáticas importantes. Embora o foco da citologia oncótica cervicovaginal seja a análise das células do colo uterino, durante a microscopia cervical é possível também o diagnóstico presumível de possíveis infecções genitais e algumas ISTs como a sífilis, tricomoníase, herpes e clamídia (PEDRALI; SILVA; SILVA, 2022).

Antes de começar a análise microscópica do esfregaço cervicovaginal, o especialista encarregado deve primeiramente checar os dados da lâmina e assegurar-se de que estejam em concordância com os registros do sistema. Em seguida, é iniciada a leitura na objetiva de 4x para checagem das etapas anteriores, incluindo análise da distribuição da amostra, verificação da qualidade da fixação e da coloração e, por fim, análise do número de células. Esses elementos são fundamentais para avaliar o item adequabilidade da amostra, que é dividida em satisfatória e insatisfatória. Amostras satisfatórias são aquelas em que as células estão devidamente distribuídas, aderidas e coradas de maneira a possibilitar uma conclusão diagnóstica. A obtenção de uma amostra de qualidade está ligada à gestão profissional de todas as etapas. Enquanto as amostras insatisfatórias são aquelas em que as células estão em sobreposição, mal distribuídas e escassas e com esfregaço escurecido (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2016; INCA, 2012).

A avaliação preliminar na objetiva de 4x é seguida pelo uso de uma objetiva de 10x, para análise sistemática de todos os campos microscópicos, sendo

empregada a objetiva de 40x quando é necessária uma análise mais detalhada das estruturas celulares. Para evitar a fadiga visual, é indicado que a leitura dos esfregaços citológicos seja iniciada a partir da área mais elevada à esquerda (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012) (Figura).

Figura 2. Indicação de leitura das lâminas citológicas cervicais. A análise é conduzida utilizando movimentos de zigue-zague, com sobreposição de campos.



Fonte: Extraído de Ministério da Saúde, 2012.

Todos os diagnósticos citológicos são de responsabilidade do citologista, ele é incumbido de interpretar os resultados e fazer a leitura do material cervical, além de exame macroscópico ou colposcopia e outras condutas relacionadas. O laudo emitido deve ser sempre claro e de fácil compreensão para os demais profissionais, devendo conter identificação do paciente, dados do laboratório, detalhes sobre o método de coleta, técnica de coloração e fixação, descrição microscópica, conclusão diagnóstica e comentários adicionais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

3.3 Resultados da avaliação microscópica da citologia cervicovaginal

3.3.1 Resultados de significado indeterminado

A presença de células escamosas atípicas de significado indeterminado ASC-US (do inglês *atypical squamous cells of undetermined significance*) podem indicar possíveis lesões escamosas. No entanto, essas mudanças tanto qualitativamente quanto quantitativamente não são suficientes para uma interpretação definitiva, o que faz com que a possibilidade de serem pré-

cancerosas seja muito baixa. Mulheres entre 25-29 anos que apresentem esse diagnóstico, são orientadas a refazer o exame em 12 meses, enquanto as mulheres com idades superiores a citologia é refeita em 6 meses. Já nas ASC-H (do inglês *atypical squamous cells cannot rule HSIL*) são encontradas células escamosas atípicas de significado indeterminado que indicam quadros citológicos de natureza duvidosa, porém com atipias notáveis, o que sugere possíveis lesões de alto grau. Estes casos são encaminhados para colposcopia, independentemente de sua idade, a fim de avaliar de forma mais detalhada o quadro clínico (INCA, 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Em alguns casos é possível que sejam encontradas células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGC), essas atipias podem variar desde lesões benignas até condições mais significativas. São caracterizadas em endocervicais e ectocervicais, em todos os casos a paciente é encaminhada para colposcopia independente da categoria e idade. Quando são identificadas células atípicas de origem indefinida, possivelmente não neoplasia ou não podendo afastar lesão de alto grau, o exame também é encaminhado para colposcopia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

3.3.2 Lesões intraepiteliais de baixo grau

As lesões celulares do epitélio escamoso de grau leve (LSIL) são geralmente causadas por infecções decorrentes do HPV e, na maioria dos casos, tende a regredir ao estado normal. Para as mulheres diagnosticadas com esse tipo de lesão em idade entre os 25 e 29 anos é recomendado que repita o exame em 12 meses, já em mulher com idade acima dos 30 anos é recomendado repetir a citologia em 6 meses (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2016).

3.3.3 Lesões intraepiteliais de alto grau

As lesões intraepiteliais escamosas

de alto grau (HSIL) englobam alterações celulares significativas, o que pode indicar lesões pré-malignas em diferentes estágios, e até mesmo a presença de câncer já estabelecido. Com isso as mulheres independentemente da idade são encaminhadas para colposcopia (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2016). Os demais cenários, como as lesões de alto grau nas quais não é possível descartar a possibilidade de microinvasão, bem como os casos de carcinoma escamoso invasor e adenocarcinoma *in situ* ou invasor, são imediatamente encaminhados para colposcopia. A colposcopia é uma técnica baseada na exploração amplificada dos epitélios da vulva, vagina e cérvix uterina, cujo objetivo fundamental é confirmar a presença de lesões invasivas ou precursoras do câncer. Após a colposcopia, caso necessário as amostras vão para biópsia, onde através da obtenção de uma parte do tecido o qual se pretende investigar é retirado para realização de um estudo histopatológico completo incluindo a descrição das características histopatológicas e a extensão da lesão. A biópsia é um instrumento que desempenha um papel crucial no diagnóstico de doenças e na orientação das estratégias de tratamento e prognóstico do paciente (MOUTEIRA; ANTELO, 2020; INCA, 2016; MOUTINHO, 2014).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante deste estudo de revisão bibliográfica foi possível observar que o câncer de colo do útero é um importante problema de saúde pública, sendo a terceira neoplasia mais incidente no Brasil entre as mulheres. A citologia oncótica cervical, popular exame preventivo ou Papanicolau, desempenha importante função de prevenir e detectar precocemente neoplasias cervicais. O exame proporciona altas taxas de cura, além de tratamento adequado e bom prognóstico para as mulheres. Apesar de o exame

ser acessível e disponibilizado pelo SUS (Sistema Único de Saúde), diversos obstáculos ainda dificultam o rastreamento precoce de lesões pré-cancerosas e neoplasias cervicais, como a falta de acesso, conhecimento e localização demográfica. Neste sentido, faz-se necessário uma maior divulgação do exame, através de campanhas governamentais em meios de comunicação, aplicação de recursos para melhoria das condições de infraestrutura e condições de trabalho dos profissionais responsáveis pela coleta. Além disso, a implantação de transportes a locais de difícil acesso, garantindo acesso igualitário e, conseqüentemente diminuir a desigualdade. Dada a importância do tema, combater o câncer cervical uterino requer esforço de vários níveis de atenção à saúde, desde a atenção básica no rastreamento, até o momento final de diagnósticos e tratamento. O caminho para obter bons resultados não é simples, mas todas as partes envolvidas nessa luta devem pôr em execução os alicerces rígidos obtidos até o presente momento a fim de mostrar o quanto importante é a prevenção do câncer a partir do exame preventivo.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, M. K. et. al. Pap smear coverage and factors associated with non-participation in cervical cancer screening: An analysis of the cervical cancer prevention program in Pernambuco State, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 25, n. 2, p. 301-309, ago. 2009.

BARROS, S. L. A. et al. Caderno de referência 1: Citopatologia ginecológica. Brasília: Ministério da Saúde; Rio de Janeiro: CEPESC, 2012.

BIM, R. C. et. al. Diagnósticos precoces de câncer de mama y de cuello uterino em mujeres del municipio de Guarapuava, PR, Brasil. *Revista da Escola de*

Enfermagem da USP, São Paulo, v. 44, n. 4, p. 940-946, dez. 2010.

BRENNAN, S. M. F.; SYERJÄNEN, K. J. Regulation of cell cycles is of key importance in human papillomavirus (HPV) – associated cervical carcinogenesis. *São Paulo Medical Journal*, São Paulo, v. 12, n. 3, p. 128-132, ago. 2003.

CAMARA, L. N. N. G. et. al. Os papilomavírus humanos – HPV: Histórico, morfologia e ciclo biológico. *Universitas Ciências da Saúde*, Brasília, v. 1, n. 1, p. 149-158, 2008.

CARVALHO, F. K.; COSTA, O. M. L.; FRANÇA, F. R. A relação entre HPV e o câncer de colo de útero: Um panorama a partir da produção bibliográfica da área. *Revista Saúde em Foco*, Amparo, v. 11, n. 21, p. 264-278, jan. 2019.

CARDOSO, M. M. E.; MATOS, S. S. Aspectos Históricos, Fisiopatológicos e Preventivos da Infecção por Papiloma Vírus Humano - HPV. 2017. Disponível em: <<https://hdl.handle.net/1843/32531>>. Acesso em: 20 jul. 2023.

CARVALHO, N. S. et. al. Brazilian protocol for sexually transmitted infections 2020: Human papillomavirus (HPV) infection. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Minas Gerais, v. 54, n. 1, p. 1-12, maio 2021.

CARVALHO, O. N. et. al. Comparison of HPV genotyping by type-specific PCR and sequencing. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 105, n. 1, p. 73-78, fev. 2010.

CALUMBY, N. J. R. et. al. Human papillomavirus (HPV) and cervical neoplasia: Importance of vaccination. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v. 3, n.2, p. 1610-1628, mar. 2020.

CONSOLARO, M. E. L.; ENGLER, S. S. M. Citologia clínica cervicovaginal: texto e atlas. Editora Roca, São Paulo, 2014.

DEMAY, R. M. The Pap test. Chicago. ASCP Press, 2005.

FERRAZ, C. L.; SANTOS, R. B. A.; DISCACCIATI, G. M. Ciclo celular, HPV e evolução da neoplasia intra-epitelial cervical: Seleção de Marcadores Biológicos. Journal of the Health Sciences Institute, São Paulo, v. 30, n. 2, p. 107-111, set. 2011.

FEHRMANN, F.; LAIMINS, L. A. Human papillomaviruses: Targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. Oncogene, Reino Unido, v. 22, n. 33, p. 5201-5207, ago. 2003.

FERRAZ, L. C.; SANTOS, A. B. R.; DISCACCIATI, M. G. Ciclo celular, HPV e evolução da neoplasia intra-epitelial cervical: Seleção de marcadores biológicos. Journal of the Health Sciences Institute, São Paulo, v. 30, n. 2, p. 107-111, set. 2011.

GONÇALVES, Z. R. et al. Lesões escamosas intra-epiteliais de baixo grau: Conduta em mulheres adultas. Revista Femina, Rio de Janeiro, v. 38, n. 7, s/p, jul. 2010.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). A mulher e o câncer de colo do útero. 2018. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/apresentacoes/mulher-e-o-cancer-do-colo-do-utero-exposicao-versao-em-pdf>>. Acesso em: 22 fev. 2023.

INCA. Dados e números sobre câncer do colo do útero: Relatório anual 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/dados_e_numeros_colo_22setembro2022.pdf>. Acesso em: 05 maio 2023.

INCA. Situação do câncer no Brasil. 2006. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/situacao_cancer_brasil.pdf>. Acesso em: 05 maio 2023.

INCA. Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil. 2015. Disponível em: <<https://santacasadermtoazulay.com.br/wp-content/uploads/2017/06/estimativa-2016-v11.pdf>>. Acesso em: 05 maio 2023.

INCA. Parâmetros técnicos para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2019. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/04/988200/parametros-tecnicos-colo-do-utero_2019.pdf>. Acesso em: 14 mar. 2023.

INCA. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2016. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//diretrizes_para_o_rastreamento_do_cancer_do_colo_do_utero_2016_corrigido.pdf>. Acesso em: 06 out. 2023.

INCA. Nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos cervicais. 2012. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/nomenclatura-brasileira-para-laudos-citopatologicos-cervicais-2012.pdf>>. Acesso em: 19 out. 2023.

KOSS, L. G.; GOMPEL, C. Introdução à citopatologia ginecológica com correlação histológica e clínica. 1 ed. Editora Roca, São Paulo, 2014.

MENDONZA, L. et al. Human papillomavirus and other genital infections in indigenous women from Paraguay: A cross-sectional analytical study. BCM Doenças Infecciosas, Londres, v. 13, n. 9, p. 531, nov. 2013.

MIRANDA, W. et al. Atualizações da nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos do colo uterino e áreas ano-vaginais. 2020. Disponível em: <<https://www.org.br/e-book-sociedade-brasileira-de-citopatologia-sbc/>>. Acesso em: 30 set. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Caderno de referência 1: Técnico em citopatologia. 2012. Disponível em: <https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tecnico_citopatologia_caderno_referencia_1.pdf>. Acesso em: 10 out. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Técnico em citopatologia: Atlas de citopatologia ginecológica. 2012. Disponível em: <<https://bvsm.s.saude.gov.br/papanicolau-exame-preventivo-de-colo-de-utero/>>. Acesso em: 20 out. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Falando sobre câncer do colo do útero. 2002. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/bvsm/resource/pt/mis-14418>>. Acesso em: 14 mar. 2023.

MORENO, B. C. M. Atualização no relatório de citologia cervicovaginal baseado no sistema Bethesda 2014. Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela, Venezuela, v. 77, n. 1, p. 58-66, mar. 2017.

MOUTINHO, M. J. Colposcopia. 2014. Disponível em: <http://www.fspog.com/fotos/editor2/cap_41.pdf>. Acesso em: 18 out. 2023.

MOUTEIRA, M. M.; ANTELO, R. G. Biópsias: Diferentes abordagens cirúrgicas. 2020. Disponível em: <<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/130072/2/428822.pdf>>. Acesso em: 19 out. 2023.

MOODY, C. A.; LAIMINS, L. A. Human

papillomavirus oncoproteins pathways to transformation. Nature Reviews Cancer, Reino Unido, v. 10, n. 8, p. 550-560, ago. 2010.

NUNES, M. E. Propriedades biológicas e bioquímicas de variantes naturais do HPV-18. 2020. Disponível em: <<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5155/tde-28102020-163337/publico/EmilyMontosaNunes.pdf>>. Acesso em: 18 jul. 2023.

NUNES, C. B. L.; ARRUDA, K. M.; PEREIRA, T. N. Apresentação da eficácia da vacina HPV distribuída pelo SUS a partir de 2014 com base nos Estudos Future I, Future II, e Villa et al. Acta Biomedica Brasiliensia, Santo Antônio de Pádua, v. 6, n. 1, p. 1-9, jan. 2015.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Controle integral do câncer do colo do útero: Guia de práticas essenciais. 2016. Disponível em: <<https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/31403/9789275718797-por.pdf?seque>>. Acesso em: 17 out. 2023.

PAPANICOLAOU, N. G. Cytological evaluation of smears prepared by the tampon method for the detection of carcinoma of the uterine cervix. Cancer, Estados Unidos, v. 5, n. 6, p. 1185-1190, nov. 1954.

PEDRALLI, A. A.; SILVA, H. E.; SILVA, E. M. Exame de Papanicolau como prevenção ao câncer de colo de útero. 2022. Disponível em: <<https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/28209>>. Acesso em: 20 out. 2023.

RODRIGUES, F. A.; SOUZA, A. J. Papi-
lomavírus humano: Prevenção e diagnóstico. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, Santa Cruz do Sul, v. 5, n. 4, p. 197-202, abr. 2015.

RICHART, M. R. Cervical intraepithelial neoplasia, *Pathology Annual*. Estados Unidos, v. 8, n. 1, p. 301-328, jan. 1973.

REAGAN, J. W.; SEIDEMANN, I. L.; SARACUSA, Y. the cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix. *American Cancer Society Journals*, Estados Unidos, v. 6, n. 2, p. 224-235, jun. 2006.

SCHIFFMAN, M. et. al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nature Reviews Disease Primers*, Reino Unido, v. 2, n. 16086, p. 1-20, dez. 2016.

SANTOS, M. O. R.; RAMOS, N. D. MIGOWSKI, A. Barreiras na implementação das diretrizes de detecção precoce dos cânceres de mama e colo do útero no Brasil. *Revista de Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 29, n. 4, p. 1-29, nov. 2019.

SANTOS, L. A.; SILVERIO, A. S. D.; MESSORA, L. B. Comparação do desempenho da citopatologia convencional e citologia em meio líquido na detecção de lesões: Uma revisão sistemática, *Revista da Universidade Vale do Rio Verde*,

Três Corações, v. 12, n. 1, p. 99-107, jul. 2014.

SARCHIANAKI, E. et. al. Detection and genotype analyses of human papillomavirus in non-small cell lung cancer patients. *Tumour Biology*, Países Baixos, v. 35, n. 4, p. 3203-3209, dez. 2013.

SOARES, S. J. et. al. Human papillomavirus type in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Journal Of Cancer*, Alemanha, v. 121, n. 3, p. 621-632, ago. 2007.

SOARES, C. M. et. al. Câncer de colo uterino: Atenção integral a mulheres nos serviços de saúde. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, Porto Alegre, v. 32, n. 3, p. 502-508, set. 2011.

VILLA, L. L. Oncogênese por papilomavírus humano (HPV): Implicações diagnósticas, prognósticas e preventivas. 2013. Disponível em: <<https://teses.usp.br/teses/disponiveis/livredocencia/5/tde-20032014-145932/pt-br.php>>. Acesso em: 20 jul. 2023.