

FALHAS NO DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE COLO UTERINO

Mayara Aiko Mori¹, Camila Nunes de Moraes Ribeiro²

RESUMO

O câncer de colo uterino corresponde à quarta causa de morte de mulheres por câncer no país. A Citologia Cérvico Vaginal ou também conhecida como Teste de *Papanicolaou* é utilizado como rastreamento e tem como principal objetivo, a detecção das lesões pré-malignas que quando não diagnosticadas precocemente e tratadas, poderão evoluir para um câncer invasivo piorando o prognóstico da paciente, porém, diversas fontes de erros são identificadas nessa técnica, incluindo erro durante a coleta, na amostragem, na técnica do esfregaço, de fixação, leitura e interpretação das lâminas. Devido ao potencial significado de efeitos adversos das altas taxas de falso-negativos, diversos métodos, usados de forma isolada ou em conjunto com a análise citológica, tem sido avaliados para reduzir o índice de erro. Entre os métodos estão o teste para HPV, Citologia em Base Líquida, Colposcopia, além de procedimentos que visam à melhoria do controle de qualidade interno nos laboratórios de citologia, como a revisão de lâminas negativas ou suspeitas e a importância da qualificação profissional.

Palavras-chave: Câncer de Colo Uterino, Exame Citopatológico, Colposcopia, Citologia em Base Líquida, Teste para HPV.

ABSTRAT

The cervical cancer corresponds to the fourth cause of cancer death in women in the country. The Cervical Cytology Vaginal or also known as pap smear is used as a screening and aims, the detection of premalignant lesions that if not diagnosed early and treated, can progress to invasive cancer worsening the prognosis of the patient, however, various error sources are identified in this technique, including error in the collection, in the sample, the smear technique, fixation, reading and interpretation of the blades. Because of the potential significance of adverse effects of high false-negative rates, various methods, used alone or in conjunction with cytology, has been evaluated to reduce the error rate. The methods are tested for HPV, liquid based cytology, colposcopy, and procedures aimed at improving the internal quality control in cytology laboratories such as the review of negative strips or suspected and the importance of professional qualification.

Keywords: Cervical Cancer, Pap Test, Colposcopy, Liquid-based Cytology, HPV Testing.

1 INTRODUÇÃO

Câncer é o nome dado a mais de 100 tipos de doenças malignas que possuem características semelhantes entre si. Todas elas apresentam proliferação anormal de células e crescimento desordenado, podendo invadir outros tecidos, órgãos em diversas regiões do corpo, e sua origem é multifatorial (INCA, 2014). Esses fatores ocasionam lesões no DNA das células, que se acumulam, desenvolvendo assim um fenótipo maligno. Essas alterações genéticas determinam o crescimento de sucessivas populações ou clones celulares, fenômeno denominado de expansão clonal (GUIMARÃES e ROSA, 2008). De acordo com o INCA

1- Acadêmica do Curso de Bacharelado em Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR).

2- Dr^a, Biomédica do Curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR).

(Instituto Nacional do Câncer) para o ano de 2014 e válido para o próximo ano, ocorrerão aproximadamente 576 mil casos novos de câncer, demonstrando assim um problema de saúde pública, com altos índices de mortalidade. Nos casos de câncer de colo uterino, espera-se no Brasil neste ano mais de 15.590 novos casos, com um risco estimado de 15,33 casos a cada 100 mil mulheres. Este tipo de câncer é o terceiro mais frequente entre as mulheres, ficando apenas atrás do câncer de mama e do colorretal, que é a quarta causa de morte de mulheres por câncer no país. Sua incidência maior ocorre a partir dos 20 anos e tem seu pico na faixa dos 45 a 49 anos (FONSECA, JUNG e TOMASICH, 2012). Embora o câncer de colo de útero na faixa etária de 20 a 24 anos seja raro, quando diagnosticado, geralmente está em estágios mais avançados (LEUNG *et al.* 2013).

A gênese do câncer de colo uterino está diretamente associada a infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV), que causa lesões cutâneas e nas mucosas e é transmitido através de relações sexuais (KOSI e NAKI, 2014). Pelo menos 15 tipos de HPV são considerados potencialmente oncogênicos, e apresentam maior risco de provocar infecções persistentes e estreita relação com lesões precursoras (BOUNTRIS *et al.* 2014). Dentre os HPV de alto risco, os tipos 16 e 18 estão presentes em 70% nos casos de câncer do colo do útero (MESSORA, SANTOS e SILVÉRIO, 2014).

Apesar da alta incidência da doença, o carcinoma do colo do útero tem evolução lenta, sendo possível fazer sua prevenção através do exame periódico, chamado de *Papanicolaou*, conhecido também como citologia oncótica, colpocitologia oncótica, citopatológico, *Pap Test*. Este exame foi introduzido pelo médico George Papanicolaou em 1943, e foi difundido universalmente, e é utilizado até hoje como um exame de rastreamento de câncer de colo uterino. Para este, se obtém um esfregaço de células cervicais e, através da citologia diagnóstica precocemente as lesões pré-cancerosas, ou pré-invasivas do câncer de colo uterino, que quando identificadas precocemente são tratáveis e amplamente curáveis, evitando assim, a progressão para o câncer invasivo (KOSE e NAKI, 2014).

Apesar de ser utilizado na prevenção, o exame de *Papanicolaou*, mesmo após 70 anos da descoberta, ainda possui muitas desvantagens, vulnerabilidades e falhas, que quando somadas levam a altos índices de resultados falso-negativos, atrasando o diagnóstico, diminuindo as chances de cura e levando ao pior prognóstico (MANRIQUE *et al.* 2009; RIBAS, 2011). Segundo o INCA (2014), a taxa de resultados falso-negativos da citologia pode ultrapassar 50%.

Como a técnica é compreendida de várias etapas manuais, como a coleta da amostra, a fixação do material, e ainda estar sujeita de subjetividade durante a fase de interpretação, a citologia oncótica torna-se passível de erros de conduta e traz consequências negativas ao final do processo, com resultados erroneamente liberados (RIBAS, 2011).

Com o intuito de reduzir parte dos interferentes que persistem na Citologia Oncótica Convencional (CC) ou *Papanicolaou*, surgiu a Citologia em Meio Líquido (CML), no qual as lâminas são confeccionadas de modo automatizado e padronizado, produzindo amostras

homogêneas, que podem ser analisadas com maior rapidez e qualidade (INSTITUTO ADOLFO LUTZ, 2013; STABILE *et al.* 2012).

Assim, o objetivo do estudo foi de aprofundar o conhecimento no assunto e demonstrar as principais intercorrências que ocorrem durante o procedimento do *Papanicolaou*, visando à diminuição dos erros de execução e os altos índices de resultados falso-negativos, assim como relatar as diferenças entre as técnicas de citologia convencional e em meio líquido e a utilização de outros métodos como a colposcopia e o teste de HPV, que são auxiliares no diagnóstico de câncer de colo do útero.

2 METODOLOGIA

O presente trabalho foi realizado a partir de uma revisão bibliográfica com levantamento de artigos das seguintes bases: Scielo, *PubMed*, Elsevier além de livros e revistas científicas, resultando em uma pesquisa descritiva com análise qualitativa. A bibliografia consultada compreende o período de 2001 até 2014, utilizando de palavras-chaves como: Câncer de Colo Uterino, Exame Citopatológico, Colposcopia, Citologia em Base Líquida e Teste para HPV.

3 DISCUSSÃO

O câncer de colo uterino é o terceiro mais frequente entre as mulheres e corresponde à quarta causa de morte por câncer no país (INCA, 2014). Seu desenvolvimento estende-se por um longo período de 15 a 20 anos, no qual, 70% dos casos estão relacionados com a infecção pelo vírus HPV, sua progressão para lesão precursora, até que se desenvolva o câncer invasor. Outros fatores ligados à imunidade, à genética, o uso de contraceptivos orais e tabagismo também podem influenciar nos mecanismos que determinam a regressão ou a persistência da infecção e sua evolução para o câncer. (FRAZER, 2007; NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2014). De acordo com Kose e Naki (2014), a progressão para um câncer invasivo ocorre de 1% a 3% após a transmissão do HPV de alto risco, e o período de tempo necessário é de aproximadamente 25 a 40 anos.

O conceito de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e seus níveis (NIC I, NIC II, NIC III), foram propostos por Richart em 1940 e anos depois, em 1988, o grupo Bethesda propôs uma nova classificação, no qual o NIC I passou a se chamar de lesão intraepitelial de baixo grau (LIE BG), enquanto a NIC II e NIC III são consideradas como lesão intraepitelial de alto grau (LIE AG) (SOLOMON e NAYAR, 2005). Essas lesões são classificadas a partir da intensidade dos distúrbios morfológicos celulares relacionados com sua proliferação, atipias celulares e o nível no qual essas lesões alcançaram o epitélio verticalmente (FONSECA, JUNG e TOMASICH, 2012).

Nas lesões de baixo grau, as alterações celulares e a perda de diferenciação ficam restritas ao terço inferior do epitélio, correspondendo à displasia leve, na qual a maioria dos casos tem regressão espontânea, sem nenhum tratamento (FONSECA, JUNG e TOMASICH, 2012). Conforme Kose e

Naki (2014) e Frazer (2007), em mulheres imunocompetentes, a regressão espontânea da LIE-BG ou infecção por HPV de baixo grau é observado em 60% dos casos, ou seja, ocorre o *clearance* da infecção viral e a regressão das lesões precursoras. Os casos de LIE BG são os mais difíceis de serem diagnosticados, sendo o tipo mais comum encontrado na população feminina, e assim os testes moleculares para a tipagem do HPV são relevantes nessas situações (RAHIMI, 2008; ZIELINSKI *et al.* 2001). Nas lesões de alto grau, ocorrem alterações morfológicas que ocupam 2/3 ou 3/3 do epitélio respectivamente, correspondendo à displasia moderada e acentuada. A progressão dessas lesões sem diagnóstico precoce pode evoluir para o adenocarcinoma *in situ*, no qual ocorre o comprometimento de toda espessura do epitélio, sendo considerada uma displasia grave. Pode ainda progredir para o adenocarcinoma invasor, no qual há infiltração do estroma subjacente, ou seja, as lesões progridem além da membrana basal (FONSECA, JUNG e TOMASICH, 2012).

Atualmente, a triagem mais utilizada no rastreamento da doença, é a obtenção de esfregaços do colo do útero, através da citologia oncótica ou *Papanicolaou*, importante na identificação de lesões pré-cancerosas, que leva ao diagnóstico e tratamento que podem impedir a sua progressão para câncer invasivo (POLLOCK *et al.* 2006). O exame consiste na coleta de uma amostra do epitélio cervical para análise citológica, que auxilia na identificação de alterações celulares atípicas, antes que estas se tornem neoplásicas. Deve ser realizado periodicamente por todas as mulheres sexualmente ativas. Quando o resultado do teste é anormal, pode ser necessário a colposcopia, teste para HPV, curetagem endocervical ou biópsia (LIMA *et al.* 2012; RIBAS, 2011). Apesar de ser o exame de primeira escolha no rastreamento do câncer do colo uterino, apresenta muita vulnerabilidade, baixa sensibilidade, altos índices de resultados falso-negativos, devido às várias etapas de preparação realizadas manualmente e que acarretam o diagnóstico tardio das lesões pré-malignas, ou ainda, resultados falso-positivos, levando pacientes saudáveis a intervenções desnecessárias, proporcionando desconforto físico e emocional associados a esses testes (CROTHERS *et al.* 2014; RIBAS, 2011). Sua sensibilidade para detectar lesões de alto grau num único exame é relativamente baixa (50%) (STABILE *et al.* 2012). Para que se obtenha melhor sensibilidade no exame citológico, é preciso que todas as etapas do procedimento sejam realizadas adequadamente, desde a orientação das pacientes até a interpretação das lâminas por profissionais especializados (LIMA *et al.* 2012).

A fase que antecede a coleta também é muito relevante e corresponde às recomendações e orientações às pacientes, para não comprometer e inviabilizar posteriormente o material coletado. A paciente deve ser orientada a não realizar o exame quando estiver no período menstrual e preferencialmente, aguardar o 5º dia após o término da menstruação, não usar creme vaginal nem submeter-se a exames intravaginais (ultrassonografia) nos dois dias anteriores ao exame, além de não manter relações sexuais por 48 horas antes da coleta. Todas essas orientações facilitam a leitura e interpretação após a coleta, pois evitam a presença de fatores obscurecedores como hemácias, resíduos de gel e outros artefatos na amostra (LABPAC, 2012; POLETTI *et al.* 2008).

A etapa da coleta é responsável por 20% a 39% dos resultados falso-negativos, sendo talvez, a mais importante, pois ela precede todos os outros passos. Sua correta realização proporciona uma amostra satisfatória, que deverá conter células representativas da ectocérvice e da endocérvice, portanto, uma dupla coleta de células preservadas e em número suficiente para o diagnóstico. Para isso, utiliza-se de instrumentos preconizados para a citologia, ilustrados na figura 01, como a espátula de Ayre, que se encaixa no orifício externo do colo, realizando uma raspagem na mucosa ectocervical com movimento rotativo de 360° em torno do orifício, e outro instrumento chamado de *Cervi-brush*, semelhante a uma escova de náilon, para recolher material do canal endocervical com movimento de 180°. É importante nesse momento, estabelecer o nível de pressão exercida desses instrumentos no colo feminino, pois, se ocorrer pressão excessiva, o material poderá trazer sangue, e se for leve demais, ocasionará a falta de células representativas para a leitura posterior. A utilização desses dois instrumentos aumenta cerca de três vezes a chance de obtenção de células endocervicais (LABPAC, 2012; MILLER *et al.* 2006; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006; POLETTO *et al.* 2008; STABILE *et al.* 2012; TAVARES *et al.* 2007).

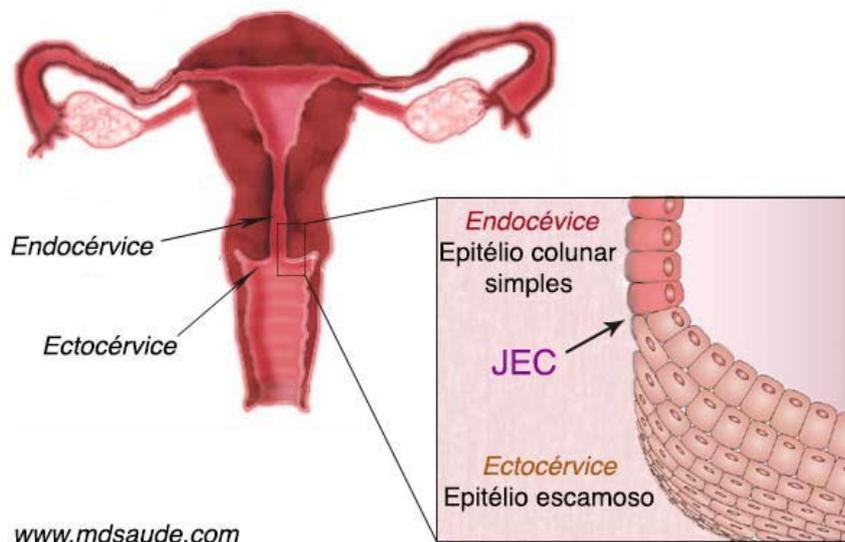
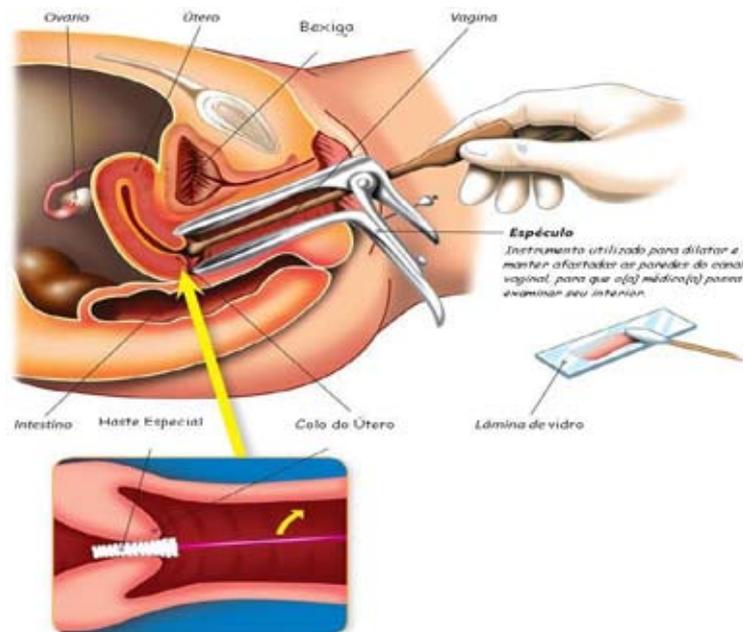


Figura 1- Espátula de Ayre e Cervi-brush

Fonte: <http://drafernandaribeiro.site.med.br/index.asp?PageName=exame-de-papanicolau-ou-citologia-oncotica>

De acordo com Oliveira e seus colaboradores (2010), durante a coleta, a zona de transformação, ou seja, a junção escamo colunar (JEC) demonstrada logo abaixo na figura 03, deve ser objeto de especial atenção, pois é a área do colo uterino onde se concentram as células metaplásicas e o local onde se situa a quase totalidade dos cânceres do colo do útero.

É importante ressaltar que o Sistema Bethesda de 2001 definiu que são necessárias no mínimo dez células endocervicais ou células metaplásicas escamosas bem preservadas, agrupadas ou isoladas para que a amostra citológica tenha representação endocervical e/ou zona de transformação (MANRIQUE *et al.* 2009; SOLOMON e NAYAR, 2005).



No momento em que se visualiza o colo e houver uma grande quantidade de muco, secreção ou sangue, o excesso deve ser retirado com gaze, sem esfregar para não perder a qualidade do material. Quando não se retira, pode ocorrer uma sobreposição celular, inviabilizando a análise do esfregaço (KOSS e GOMPEL, 2006).

O material deve ser espalhado em uma lâmina de vidro transparente devidamente identificada, de maneira regular, com 2/3 ocupado com material da ectocérvice e fundo do saco e 1/3 com material

do canal endocervical e, logo em seguida, feita a fixação da amostra para acondicionamento e encaminhamento ao laboratório (LABPAC, 2012).

Outros fatores durante a coleta são importantes, como o auxílio de uma fonte de luz, a utilização correta do espéculo em relação ao tamanho, respeitando a anatomia individual de cada paciente e a não lubrificação do mesmo para não haver contaminação da amostra citológica (MILLER *et al.* 2006).

A fixação é um procedimento cujo objetivo é a preservação da morfologia celular e evitar o dessecamento da amostra. É realizado com solução de álcool absoluto a 96%, assegurando-se de que o spray nebulizador esteja a cerca de 20 a 30 cm da lâmina, pois se estiver mais próximo, corre-se o risco de eliminar as células da lâmina ou de lesá-las, ou ainda, de provocar artefatos que dificultarão na interpretação posterior. Por outro lado, o spray não poderá estar muito distante para que a fixação não seja comprometida e incompleta (MANRIQUE *et al.* 2009; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006; POLETTI *et al.* 2008). O tempo entre coleta e fixação também é muito importante, pois ocorrem mudanças citoplasmáticas e nucleares que alteram a afinidade celular pelos corantes usados na técnica de coloração do *Papanicolaou*, o que pode posteriormente, prejudicar a identificação das alterações citomorfológicas (MANRIQUE *et al.* 2009).

Considera-se uma amostra satisfatória aquela que apresenta uma quantidade representativa de células, bem distribuídas, fixadas e coradas de modo que a sua visualização ao microscópico permita uma conclusão diagnóstica. É indispensável a presença de células cilíndricas endocervicais para análise citopatológica segura, pois a quantidade das anormalidades epiteliais é predominantemente maior nas amostras contendo células endocervicais do que aquelas contendo somente células escamosas e metaplásicas (RIBAS, 2011; OLIVEIRA, MOURA e DIÓGENES, 2010). Portanto, uma amostra insatisfatória é aquela na qual a leitura da lâmina é prejudicada, o que ocorre quando o esfregaço apresenta mais que 75% de sangue, infiltrado leucocitário, artefatos de dessecamento, contaminantes externos e sobreposição de células. Pode inviabilizar a interpretação também nos casos em que a lâmina contiver poucas células, menor do que 10% do esfregaço (MANRIQUE *et al.* 2009).

Na próxima etapa que corresponde à leitura microscópica e a interpretação das lâminas, existe o problema de subjetividade durante o processo, podendo ocorrer o julgamento de células neoplásicas como benignas, ou ainda de não serem reconhecidas (GULLO *et al.* 2012; TAVARES *et al.* 2007). A capacitação profissional é de extrema relevância para a redução desses erros pré-analíticos e analíticos, pois, os profissionais com maior experiência e qualificação, tem maior probabilidade de reconhecer esses fatores, assim como definir estratégias para evitá-los (MANRIQUE *et al.* 2009). Um profissional não qualificado poderá encontrar maior dificuldade para observar e identificar células atípicas que podem estar presentes na amostra, e que somados à falta de atenção devido à carga de trabalho excessiva, tempo insuficiente para análise e ainda, a pouca experiência profissional, aumenta cada vez mais a porcentagem

de liberação de laudos com resultados errôneos. Portanto, a análise citológica está sujeita a subjetividade, que resulta em variabilidades diagnósticas (RIBAS, 2011). A revisão rápida dos esfregaços negativos ou suspeitos devem ser posteriormente submetidos a revisão detalhada por outro profissional experiente, que determinará o diagnóstico final (TAVARES *et al.* 2007).

Muitos órgãos governamentais recomendam a revisão aleatória de 10% dos esfregaços considerados negativos, porém, os métodos que apresentam melhor desempenho, são aqueles que permitem a revisão de um maior número possível de esfregaços (MANRIQUE *et al.* 2007; TAVARES *et al.* 2007).

Com o surgimento da Citologia em Meio Líquido (CML), foi possível a confecção automatizada e padronizada das lâminas. A primeira metodologia a ser lançada e aprovada pelo FDA (*Food and Drug Administration*), foi o *ThinPrep*® em 1996, no qual obtém-se uma lâmina com monocamada, ou de camada fina, com fundo limpo, disposição celular nítida para melhor interpretação, sem sobreposições de células, sem obscurecimento de outros elementos, o que se deve ao sistema de filtros, no qual apenas células epiteliais ficam retidas. A vantagem da CML é que 100% do material fica armazenado no líquido fixador que mantém as propriedades moleculares das células, preservando o DNA, o RNA e as proteínas, e ainda proporciona a possibilidade de realizar testes no material, como os histoquímicos e de biologia molecular para identificação da *Chlamydia tracomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Papiloma vírus humano* e obtenção de amostras que permitem a leitura automatizada (STABILE *et al.* 2012).

As células cervicais são colhidas apenas com uma escova endocervical modificada de superfície lisa que promove maior descamação e representatividade celular e assim, são transferidas imediatamente para o frasco com solução fixadora (com a finalidade de preservação celular), sendo encaminhado para análise e assim, a confecção da lâmina, a fixação e coloração são etapas realizadas no laboratório, o que reduz substancialmente os interferentes dessa fase (INSTITUTO ADOLFO LUTZ, 2013).



Figura 4- Escova endocervical diferenciada para CML

Fonte: <http://klinikwandankeluarga.blogspot.com.br/2010/10/thin-prep-pap-smear.html>

Encontra-se na literatura, várias revisões sistemáticas citadas por diversos autores, que demonstram vantagens para a técnica de CML, embora outros autores acreditem que a Citologia Convencional (CC) se equivale com a Citologia em Meio Líquido (CML). Abulafia e seus colaboradores (2003) analisaram 17 artigos, concluindo que a sensibilidade da CML foi de 76% e da CC de 67%. Em relação à especificidade não houve diferença estatisticamente significativa. A CML detectou 6,5% a mais de casos de anormalidade, enquanto a CC apresentou resultados negativos para essas amostras (ABULAFIA, PEZZULLO e SHERER, 2003).

De acordo com Lee e seus colaboradores (2012), as discrepâncias entre CML e CC podem ser causadas por diferenças de procedimentos de preparação, o que poderia distorcer a citomorfologia quando o método utilizado é a CC. As taxas de detecção de células escamosas atípicas são mais baixas na CC, pois a técnica é suscetível a artefatos, que tornam características celulares de difícil interpretação (LEE *et al.* 2012).

Já um estudo realizado por Rahimi (2008) no Hospital San Carlo, Itália, para rastreamento do câncer de colo uterino, resultou em uma boa concordância entre as técnicas. O estudo consistiu na coleta de amostras de 461 mulheres para a comparação entre citologia convencional e citologia em meio líquido. Em 413 amostras, houve apresentação de resultados dentro dos limites normais, em ambas as técnicas, com nove pacientes com resultados insatisfatórios em ambas, a CC e a CML (quatro casos devido à presença de sangue obscurecendo e cinco casos por causa de inflamação), enquanto os exames de 39 pacientes apresentaram resultados anormais na CC e CML.

De maneira geral, a maioria dos estudos concorda que há um menor número de citologias insatisfatórias com a CML. Nestes, a sensibilidade das duas técnicas para lesões de alto grau parece ser semelhante, porém, para lesões de baixo grau, a CML supera a CC (STABILE *et al.* 2012).

Porém, no Brasil, o método de CML não está disponível na rotina do Sistema Único de Saúde (SUS), apenas na rede privada, devido aos custos para a sua implementação. Para a realização de CML é necessário alto investimento com o equipamento, com manutenção do mesmo, e ainda com o treinamento dos profissionais para a leitura de um aspecto morfológico celular diferente do convencional. Dessa forma, esta técnica somente é realidade nos países desenvolvidos (INSTITUTO ADOLFO LUTZ, 2013; STABILE *et al.* 2012).

Sabendo-se da estreita relação entre a infecção pelo vírus HPV e o desenvolvimento de câncer cervical, o teste para sua detecção pode fornecer também uma rede de segurança para falsos negativos quando associado ao exame de citopatológico (ZIELINSKI *et al.* 2001). Recentemente, um teste de DNA desenvolvido pela Roche nos Estados Unidos está sendo recomendado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para uso como uma ferramenta de triagem primária, ou seja, para ser utilizado sozinho como teste inicial para as mulheres a partir de 25 anos. Este detecta o DNA do HPV, que causa quase todos os casos de câncer cervical. Até o momento, o teste de HPV é usado somente como um teste de acompanhamento, quando os resultados do exame citológico

são ambíguos, ou utilizado em conjunto com o teste de *Papanicolaou* (THE NEW YORK TIMES, 2014).

Assim, o exame de *Papanicolaou* combinado com o teste de DNA do HPV traz maior sensibilidade do que cada processo individual e, assim, esta observação sugere que os dois métodos se complementam eficazmente (BOUNTRIS *et al.* 2014).

Com as lacunas deixadas pela citologia convencional, muitas vezes são escondidas as lesões pré-malignas, fazendo com que as etapas seguintes não sejam realizadas. Quando o resultado do exame é anormal, ou indeterminado, facilita a conduta na triagem e a paciente é encaminhada para a colposcopia e para a biópsia (LIMA *et al.* 2012; RIBAS, 2011).

A colposcopia é um exame visual realizado quando a citologia oncótica detecta células anormais, atípicas, quando o exame clínico é alterado, e em mulheres já submetidas a tratamento anterior por lesões características causadas pelo HPV. Dessa forma, auxilia na detecção de anormalidades não encontradas no exame de rotina, sendo um bom método de diagnóstico quando associado com a citologia. A partir da colposcopia pode ser retirada uma pequena amostra de tecido e encaminhada à biópsia (STOFLER *et al.* 2011). Utiliza-se do colposcópio, que é um microscópio, com fonte de iluminação potente que aumenta o colo uterino. Durante o exame, são observadas as características do epitélio cervical, após aplicações de solução de ácido acético a 5%. As características das alterações acetobranças, quando presentes, no colo uterino são úteis na interpretação colposcópica e encaminhadas a biópsias, pois, o ácido acético desidrata as células e coagula as proteínas nucleares de maneira irreversível e, desta forma, as áreas de maior atividade nuclear, como ocorre em células neoplásicas, apresentam alterações na coloração, tornando-as opacas, branco-acinzentadas e aceto-brancas (ALMEIDA e OLIVEIRA, 2014; IARC, 2014).

Durante a colposcopia, também é aplicada solução de lugol no colo uterino, denominado de *Teste de Schiller*, que indica as áreas iodo-negativas como suspeitas de anormalidades. A mudança de coloração do colo uterino depende da presença de glicogênio nas células epiteliais. As lesões neoplásicas possuem pouco ou nenhum glicogênio, e desta forma não se coram com iodo e, assim, são denominadas de iodo-negativas e permanecem com a coloração amarelo-mostarda do lugol. O epitélio escamoso do colo uterino possuem células ricas em glicogênio e, portanto, adquirem uma cor castanha ou preta, denominadas iodo-positivas e não tem relação com lesões neoplásicas (EISHIMA e OKASAKI, 2007; IARC, 2014).

Um estudo feito na Universidade de Ciências Médicas - Oncologia Clínica de Shahid Sadoughi - Irã (2010), descreveu 150 casos de pacientes com células escamosas atípicas (ASC), que passaram pelo exame de *Papanicolaou convencional*, *Papanicolaou* em meio líquido e colposcopia, com objetivo de introduzir os tais procedimentos e reduzir a necessidade de uma futura visita ou biópsia do paciente. Os resultados mostraram que em geral, a colposcopia tem maior sensibilidade em qualquer tipo de lesão cervical, quando comparada com a citologia convencional e o realizado em meio líquido (KARIMI-ZARCHI *et al.* 2013).

Uma pequena amostra do tecido pode ser retirada durante a colposcopia e submetida à análise histopatológica, denominada biópsia, que representa o padrão ouro no diagnóstico morfológico, além de analisar o nível que as lesões pré-cancerosas atingiram no epitélio (STOFLEER *et al.* 2011). Além disso, avalia a concordância entre citologia oncótica e a colposcopia, para promover melhores tratamentos e acompanhamento das pacientes (KARIMI-ZARCHI *et al.* 2013; STOFLEER *et al.* 2011).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer do colo uterino é uma das neoplasias com maior chance de cura quando diagnosticado precocemente, e por isso é de extrema importância que o rastreamento ocorra de forma efetiva para reduzir a incidência dos casos invasores. Quando as displasias e as lesões pré-cancerosas do colo uterino deixam de ser detectadas, resultam no atraso do diagnóstico, levando à progressão da doença e a necessidade de tratamentos mais agressivos e de maior custo para o Sistema de Saúde. Desta forma, estudos devem ser realizados para que se avalie o custo e a efetividade da introdução de novas tecnologias na rotina de rastreamento do câncer cervical.

A associação da citologia cérvico vaginal com a citologia em meio líquido, a colposcopia e os testes para presença de DNA do HPV diminuem os resultados falso-negativos e aumentam potencialmente as chances de se obter diagnóstico precoce, que corresponde à única maneira de se reduzir a morbidade e a mortalidade decorrente dessa neoplasia.

É importante também, que sejam criadas oportunidades de educação e capacitação continuadas, que promovam a melhoria constante dos profissionais, e, das técnicas para análises laboratoriais, para evitar erros desde a coleta até a interpretação, o que poderia acarretar na liberação de resultados errôneos, comprometendo o tratamento e até a sobrevivência do paciente.

A conscientização das mulheres em aderirem aos programas de controle da doença também é de extrema importância para o diagnóstico precoce, ou seja, investir em ações preventivas e educativas é também diminuir a porcentagem de novos casos e para isso, é de fundamental valor que os profissionais de saúde se comprometam e levem esse conhecimento a essas mulheres nos serviços de assistência à população.

REFERÊNCIAS

ABULAFIA, O; PEZZULLO, J.C; SHERER, D.M. Performance of ThinPrep liquid-based cervical cytology in comparison with conventionally prepared Papanicolaou smears: a quantitative survey. *Gynecol Oncol.*90(1):137-44. 2003

ALMEIDA, A.C; OLIVEIRA, K.B. Câncer de colo uterino: desenvolvimento, diagnóstico, tratamento e marcadores moleculares. *Revista Saúde e Pesquisa*, v. 7, n. 1, p. 155-161-ISSN 1983-1870, jan./abr. 2014

- BOUNTRIS, P; HARITOU, M; POULIAKIS, A; MARGARI, N; KYRGIU, M; SPATHIS, A; PAPPAS, A; PANAYIOTIDES, I; PARASKEVAIDIS, E. A; KARAKITSOS, P; KOUTSOURIS, D.D. An Intelligent Clinical Decision Support System for Patient-Specific Predictions to Improve Cervical Intraepithelial - Neoplasia Detection Hindawi Publishing Corporation *BioMed Research International*, Article ID 341483. 2014
- CROTHERS, A; BOOTH, C.N; DARRAGH, T.M; ZHAO, C; SOUERS, R.J; THOMAS, N; MORIARTY, A.T. False-Positive Papanicolaou (PAP) Test Rates in the College of American Pathologists PAP Education and PAP Proficiency Test Programs. *Barbara Arch Pathol Lab Med—Vol 138*, May 2014
- EISHIMA, S.E; OKASAKI, E.L.F.J. Teste de Schiller: revisão da literatura. Teste de Schiller: revisão da literatura. *Rev Enferm UNISA*; 8: 72-4. 2007
- FONSECA, F.V; TOMASICH, F.D.S; JUNG, J.E. Neoplasia Intraepitelial Cervical: da Etiopatogenia ao Desempenho da Tecnologia no Rastreamento e no Seguimento DST - *J Bras Doenças Sex Transm*; 24(1):53-61.2012
- FRAZER, I. Correlating immunity with protection for HPV infection. *Inter. J Infec Dis*.11(suppl 2):S10-S16. 2007
- GUIMARÃES, J.L.M; ROSA, D.D. *Rotinas em Oncologia*. Editora Artmed. Porto Alegre, pg 29. 2008
- GULLO, C.E; DAMI, A.L.T; BARBOSA, A.P; MARQUES, A.M.V; PALMEJANI, M.A; LIMA, L.G.C.A; BONILHA, J.L. Resultados de uma estratégia de controle de qualidade em colpocitologia. *Einstein*.10(1):86-91.2012
- INCA. Colo de útero. Disponível em http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio/definicao+ Acesso em 10/09/2014^a
- INCA. Colo do útero – diagnóstico. Disponível em http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio/diagnostico1 Acesso em 10/09/2014^b
- INCA. Diretrizes Brasileiras para o rastreamento Do Câncer Do Colo Do Útero. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Instituto Nacional de Câncer (INCA) Rio de Janeiro, RJ 2011
- INCA. Estimativa/2014 Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/> Acesso em 10/09/2014^c
- INCA. Síntese de resultados e comentários. Disponível em www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp Acesso em 15/09/2014^d
- INSTITUTO ADOLFO LUTZ. Inovação tecnológica no rastreamento do câncer de colo do útero: experiência bem-sucedida do Instituto Adolfo Lutz na implementação da citologia em meio líquido no Sistema Único de Saúde. 2013. Disponível em http://www.premiomariocovas.sp.gov.br/2013/9_finalistas_ge.asp
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Introdução à colposcopia: indicações, instrumental, princípios e documentação dos achados. Disponível em <http://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=4&chap=4>. Acesso em 05/10/2014
- KARIMI-ZARCHI, M; PEIGHMBARI, F; KARIMI, N; ROHI, M; CHITI, Z. A Comparison of 3 Ways of Conventional Pap Smear, Liquid- Based Cytology and Colposcopy vs Cervical Biopsy for Early Diagnosis of Premalignant Lesions or Cervical Cancer in Women with Abnormal Conventional Pap Test. Vol. 9 No. 4 Int J B 206 *Biomed Sci*. December 2013
- KOSE, F.M; NAKI, M.M. Cervical premalignant lesions and their management. *J Turk Ger Gynecol Assoc*; 15: 109-21.2014
- KOSS, L.G; GOMPEL, C. *Introdução à citologia ginecológica com correlações histológicas e clínicas. In: Técnicas de colheita, de fixação e de coloração*. São Paulo. Editora Roca; p. 32-7. 2006
- LABPAC – Anatomia Patológica e Citopatologia. Manual de Coleta de Citologia Cervico Vaginal. São Paulo. 2012. Disponível em http://www.labpac.com.br/labpac/var/arquivos/docs/MANUAL_DE_COLETA.pdf Acesso

em 07/09/2014

LEE, J.D; OH, Y.H; LEE,S.O; KIM, J.Y. Comparison of Diagnostic Cytomorphology of Atypical Squamous Cells in Liquid-Based Preparations and Conventional Smears Lee JD, et al. *The Korean Journal of Pathology* 46: 365-369.2012

LEUNG, V.M. W; LANDY, R; LIM, A.W.W; SASIENI, P. Characteristics and screening history of women diagnosed with cervical cancer aged 20–29 years. *British Journal of Cancer* 109, 35–41 | doi: 10.1038/bjc.2013.322. 2013

LIMA, T.M; LESSA, P.R.A; FREITAS, L.V; TELES, L.M.R; AQUINO, P.S; DAMASCENO, A.K.C; PINHEIRO, A.K.B. Análise da capacidade diagnóstica dos exames preventivos do câncer de colo uterino. *Acta Paul Enferm.* 25(5):673-8. 2012

MANRIQUE, E.J.C; AMARAL, R.G; SOUZA, N.L.A; TAVARES, S.B.N; ALBUQUERQUE, Z.B.P; FONSECHI-CARVASAN, G; ZEFERINO, L.C. Revisão Rápida de 100%: um método eficiente na detecção de falso-negativo em citopatologia cervical. *RBAC*, vol. 39(2): 99-101. 2007

MANRIQUE, E.J.C; TAVARES, S.B.N; ALBUQUERQUE, Z.B.P; GUIMARÃES, J.V; ÁZARA, C.Z.S; MARTINS, M.R; AMARAL, R.G. Fatores que comprometem a adequabilidade da amostra citológica cervical. *Rev. FEMINA* | vol 37 | nº 5 / Maio 2009

MILLER, A.B; NAZEER, S; FONN, S; BRANDUP-LUKANOW A; REHMAN, R; CRONJE, H. Report on consensus conference on cervical cancer screening and management. *Int. J. Cancer.* 86(3):440-7. 2006

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Controle dos cânceres do colo do útero e de mama. *Caderno de atenção básica nº13*. Brasília-DF. 2006

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Pap and HPV Testing. Disponível em <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/detection/Pap-HPV-testing> 2014. Acesso em 15/10/2014

OLIVEIRA, N.C; MOURA, E.R.F; DIÓGENES, M.A.R. Desempenho de enfermeiras na coleta de material cervicouterino para exame de *Papanicolaou*. *Acta Paul Enferm;*23(3):385-91. 2010

POLETTI, K.Q; RIBEIRO, T.B; SOUZA, A.C; OLIVEIRA, G.E.M; SANTOS, M.H.A.V; REZENDE, A.M; OGAWA, W.N. Amostra citológica: coleta e laudo. *Rev. FEMINA* | vol. 36 | nº 1 /Janeiro. 2008

POLLOCK, R. E; DOROSHOW, J. H; KHAYAT, D; NAKAO, A; O'SULLIVAN, B. *Manual de oncologia clínica da UICC (União Internacional Contra o Câncer)*. Ed 8ª. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo. Pág. 537-544. 2006

RAHIMI, S; CARNOVALE-SCALZO, C; MARANI, C; RENZI, C; MALVASI, A; VOTANO, S. Comparison of conventional Papanicolaou smears and fluid-based, thin-layer cytology with colposcopic biopsy control in central Italy: a consecutive sampling study of 461 cases. *Diagn Cythopathol;*37(1):1-3. 2008

RIBAS, A. J. O. Falhas na Rotina Citopatológica Cervical. Recife. 2011. Disponível em www.cceursos.com.br/img/resumos/citologia/02.pdf Acesso em 05/09/2014

SANTOS, L.A; SILVÉRIO, 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, jan./jul. 2014

SOLOMON, D; NAYAR, R. *Sistema Bethesda para citopatologia cervicovaginal*. 2 ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2005.

STABILE, S.A.B; EVANGELISTA, D.H.R; TALAMONTE, V.H; LIPPI, U.G; LOPES, R.G.C. Estudo comparativo dos resultados obtidos pela citologia oncológica cérvico-vaginal convencional e pela citologia em meio líquido. *Einstein* 10(4):466-72.2012

STOFLER, M.E.C.W; NUNES, R.D; ROJAS, P.FB; JUNIOR, A.T; SCHNEIDER, I.J.C. Avaliação do

desempenho da citologia e colposcopia comparados com a histopatologia no rastreamento e diagnóstico das lesões do colo uterino. *Arquivos Catarinenses de Medicina* Vol. 40, no. 3. 2011

TAVARES, S.B.N; AMARAL, R.G; MANRIQUE, E.J.C; SOUSA, N.L.A; ALBUQUERQUE, Z.B.P; ZEFERINO, L.C. Controle da Qualidade em Citopatologia Cervical: Revisão de Literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*; 53(3): 355-364. 2007

THE NEW YORK TIMES. F.D.A. Panel Recommends Replacement for the Pap Test. Disponível em http://www.nytimes.com/2014/03/13/health/an-fda-panel-recommends-a-possible-replacement-for-the-pap-test.html?_r=2. Acesso em 21/10/2014

ZIELINSKI, G.D; SNIJDERS, P.J.F; ROZENDAAL, L; VOORHORST, F.J; VAN DER LINDEN, H.C; RUNSINK, A.P; SCHIPPER, F.A; MEIJER, C.J.L.M. HPV presence precedes abnormal cytology in women developing cervical cancer and signals false negative smears. *British Journal of Cancer* 85(3), 398–404.2001