



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
FACULDADE DE MEDICINA

DICLEIDSON LUIZ DA SILVA COSTA  
RAFAEL NÔVO GUERREIRO

**A INFLUÊNCIA DA REPRESENTATIVIDADE DO EPITÉLIO GLANDULAR  
SOBRE A DETECÇÃO DE LESÕES PRECURSORAS DO CÂNCER CERVICAL**

BELÉM

2022

**DICLEIDSON LUIZ DA SILVA COSTA**  
**RAFAEL NÓVO GUERREIRO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para  
obtenção do grau em Medicina pela Universidade  
Federal do Pará (UFPA).

Orientador: Profa. Dra. Izaura Maria Vieira Cayres  
Vallinoto

BELÉM  
2022

**DICLEIDSON LUIZ DA SILVA COSTA**  
**RAFAEL NÓVO GUERREIRO**

**A INFLUÊNCIA DA REPRESENTATIVIDADE DO EPITÉLIO GLANDULAR  
SOBRE A DETECÇÃO DE LESÕES PRECURSORAS DO CÂNCER CERVICAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau em Medicina pela  
Universidade Federal do Pará (UFPA).

**Banca Examinadora:**

---

Profª. Dra. Izaura Maria Vieira Cayres Vallinoto (Orientador)

---

Prof. Dr. José Maria de Castro Abreu Junior / UFPA

---

Profª. Dra. Lecy Kawamura / UFPA

Aprovado em: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / 2022

Conceito: \_\_\_\_\_

## AGRADECIMENTOS

Enfrentei diversos óbices até chegar ao final do curso. Foi um sonho em que esperei desde a minha adolescência e aos 43 anos de idade consegui, finalmente, torna-me médico.

Tive muitas pessoas que me ajudaram durante a jornada, e, por isso, tenho muitos agradecimentos a fazer.

Agradeço a Deus e aos òrìṣà do panteão africano.

Aos meus ancestrais que foram “apagados” de minha árvore genealógica, mas que me acompanham e me fortalecem em minha jornada.

Aos meus pais: minha mãe, Marina da Silva Costa, preta retinta, que me permitiu vir para esta existência, criou-me da forma que pôde e que sempre me aconselha e me protege do mundo; ao seu Deaguinado Costa, meu pai, que foi o exemplo de homem que tive na vida, pois aprendi a retidão, o senso de justiça e o valor de um pai na vida do filho.

À minha família, minha base, meu esteio: Andréa Borges de Jesus Costa, minha amada esposa, por ter acreditado em minha capacidade e me fazer forte para chegar até o final do curso; aos meus filhos, Ádria Cristhellen de Jesus Costa, Dicleivson Andrei de Jesus Costa e Denzel André de Jesus Costa, que são a razão de minha existência, meus amores, e me trazem alegria, força e fé em um mundo melhor.

Ao meu mestre de capoeira, Antônio Maria Gomes, que me aconselhou e me ajudou a chegar até aqui.

Ao meu mestre de jiu-jitsu, Edyr Rodrigues Freitas Júnior, que sabe de meus encontros acadêmicos e laborais e me orienta no sentido de conseguir superar as adversidades.

Aos meus amigos da Casa-escola da Pesca, local onde tive sérios prejuízos em minha jornada acadêmica, por conta de episódios de assédio moral e perseguição patrocinados por uma gestão desastrosa. Contudo, meus queridos amigos, irmãos para a vida: Nairo Bentes, Renata Aguiar, Clarissa Vieira, Rosângela Amador, Valdemar Dias estiveram comigo na resistência e me ajudaram a chegar até aqui.

Aos meus alunos de capoeira da Escola de Capoeira Legado Ancestral e aos meus amigos de jiu-jitsu da equipe Gracie Humaitá que me motivam e me permitem um espaço de crescimento para enfrentar as adversidades da “luta” diária.

À minha orientadora, Izaura Maria Vieira Cayres Vallinoto, que acreditou no presente trabalho e me permitiu realizar a tarefa.

Aos meus colegas da turma D de 2016, a melhor. Em especial, ao meu grupo de amigos, carinhosamente chamado de G4: Rafael Nôvo Guerreiro, Leandro Araújo Costa e Márcio Alex Reis Câmara, que foram pessoas que me ajudaram e foram decisivos nos momentos mais difíceis de minha jornada acadêmica, pois estavam presentes com o apoio afetivo e no auxílio para a realização dos trabalhos e provas que nos assombravam constantemente.

Muitíssimo obrigado!

Dicleidson Luiz da Silva Costa

## AGRADECIMENTOS

O findar de uma jornada deve ser marcado, principalmente, pela gratidão aos que caminharam ao seu lado. Muitas vezes, ainda que não tenham ciência disso, foram eles a fonte de motivação e força para dar seguimento ao percurso.

Agradeço a Deus e à Nossa Senhora por sempre me protegerem. Peço ao Arcanjo Rafael suas bênçãos para que consiga exercer com destreza e afínco esse ofício destinado a mim.

Aos meus pais, Helvécio Guerreiro e Anne Nôvo, que fizeram o possível e o impossível para gerar as condições para galgar esse momento, mesmo com todas as dificuldades cotidianas.

Aos meus avós maternos, Carlos Nôvo e Elaene Figueiredo, que sempre como filho me trataram e por mim tanto fazem.

Aos meus avós paternos, Edilberto Guerreiro e Inês Miléo, que espiritualmente caminham ao meu lado.

À minha tia Luiza Miléo, apoiadora incondicional de todos os meus objetivos.

Ao meu irmão Thiago Guerreiro, parceiro nos momentos tanto amenos quanto árduos, de quem muito me orgulho.

À Raiane Apolinário, pessoa especial que entrou em minha vida e a complementou quando eu menos esperava.

À minha irmã Camila Guerreiro, aos tios e aos primos, que muito torcem pelo meu sucesso.

À Faculdade de Medicina que, apesar de não ser perfeita, me instigou a buscar incessantemente a compreensão das nuances da arte médica.

Aos meus amigos e irmãos de alma: Dicleidson Costa, Leandro Costa, Márcio Câmara, Gabriel Perdigão e Lucas Figueira, incansáveis companheiros de batalha, vocês foram peças elementares no meu progresso. Nossas diferenças nos uniu.

Aos Mestres, em especial Izaura Maria Vieira Cayres Vallinoto e José Maria de Castro Abreu Júnior: “se eu vi mais longe, foi por estar sobre ombros de gigantes!”

Meu eterno agradecimento, sem vocês nada disso teria sido possível!

Rafael Nôvo Guerreiro

*“Há, verdadeiramente, duas coisas diferentes:  
saber e crer que se sabe. A ciência consiste em  
saber; em crer que se sabe está a ignorância!”*

*(Hipócrates)*

## RESUMO

A presença de Células Glandulares e/ou Metaplásicas no esfregaço colpocitológico é considerada fator de qualidade da amostra para o Ministério da Saúde (2016), por outro lado, a ausência de alguma dessas aumenta significativamente as chances da geração de resultados falso-negativos. Uma vez que, em 80% dos casos as lesões pré-malignas e malignas são desencadeadas nas células metaplásicas imaturas constituintes da região da Junção Escamocolumnar (JEC). **OBJETIVO:** Realizar investigação sobre a relação entre a representatividade de Epitélio Glandular/Metaplásico e o quantitativo de exames positivos para alterações precursoras do Câncer de Colo do Útero nos exames de Colpocitologia Oncótica coletados nas Unidades de Saúde referenciadas no município de Belém-PA, no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2021. **METODOLOGIA:** Estudo descritivo, analítico, ecológico, com abordagem quantitativa, visando a investigação sobre a relação entre a representatividade de Epitélio Glandular/Metaplásico e o quantitativo de exames positivos para alterações precursoras do Câncer de Colo do Útero nos exames de Colpocitologia Oncótica coletados nas Unidades de Saúde referenciadas no município de Belém-PA no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2021, cujos dados devidamente registrados nas Plataformas DATASUS e SISCAN/SISCOLO. **RESULTADOS:** A frequência da representatividade dos Epitélios Escamoso, Glandular e/ou Metaplásico e da Zona de Transformação fora observada de acordo com o ano de realização do exame. A distribuição da Representatividade Glandular deu-se da seguinte forma: 2018 - 69,93%, 2019 - 72,12%, 2020 - 65,02% e 2021 - 62,96%, dos PCCUs com detecção da presença de Células Endocervicais. Por sua vez, a existência de elementos da ZT na amostragem total de testes foi a seguinte: 2018 - 71,92%, 2019 - 78,11%, 2020 - 74,47% e 2021-71,61%, com média do período de presença em 74,31% das lâminas. Das 119.610 Colpocitologias Oncóticas realizadas no referido período, 11.044 (9,23%) laudos exibiram alterações condizentes com lesões precursoras do CCU. Dessas, 9667 (87,5%) apresentavam epitélio característico do Canal Endocervical, de tal modo que 1377 (12,5%) eram constituídas apenas de Epitélio Escamoso. **CONCLUSÃO:** A realização do rastreamento de lesões pré-malignas e malignas para o CCU, em larga escala na população, por meio do exame de Colpocitologia Oncótica é componente imperioso ao combate do Câncer de Colo de Útero. Sendo assim, a conscientização da população alvo, associada à melhoria dos postos de coleta do Exame Preventivo do Câncer do Colo do Útero e à qualificação das equipes de saúde da Atenção Primária fazem-se de suma importância.

**PALAVRAS CHAVE:** Câncer de Colo Uterino, Prevenção, Qualidade da amostra, Epitélio Glandular.

## ABSTRACT

The presence of Glandular and/or Metaplastic Cells in the Pap smear is considered a quality factor for the sample by the Ministry of Health (2016), on the other hand, the absence of any of these significantly increases the chances of generating false-negative results. Since, in 80% of cases, pre-malignant and malignant lesions are triggered in immature metaplastic cells that constitute the Squamocolumnar Junction (SJC) region. **OBJECTIVE:** To carry out an investigation into the relationship between the representativeness of Glandular/Metaplastic Epithelium and the number of positive tests for precursor alterations of Cervical Cancer in the Oncotic Colpocytology exams collected in the Health Units referenced in the city of Belém-PA, in the period from January 2018 to December 2021. **METHODOLOGY:** Descriptive, analytical, ecological study, with a quantitative approach, aimed at investigating the relationship between the representativeness of Glandular/Metaplastic Epithelium and the number of positive tests for precursor alterations of Cervical Cancer Uterus in the Oncotic Colpocytology exams collected in the Health Units referenced in the city of Belém-PA from January 2018 to December 2021, whose data were duly recorded on the DATASUS and SISCAN/SISCOLO Platforms. **RESULTS:** The frequency of representativeness of Squamous, Glandular and/or Metaplastic Epithelia and of the Transformation Zone was observed according to the year of examination. The distribution of Glandular Representativeness was as follows: 2018 - 69.93%, 2019 - 72.12%, 2020 - 65.02% and 2021 - 62.96%, of PCCUs with detection of the presence of Endocervical Cells. In turn, the existence of ZT elements in the total sample of tests was as follows: 2018 - 71.92%, 2019 - 78.11%, 2020 - 74.47% and 2021 - 71.61%, with an average of presence period in 74.31% of the slides. Of the 119,610 Oncotic Colpocytology performed in that period, 11,044 (9.23%) reports showed alterations consistent with precursor lesions of the CCU. Of these, 9667 (87.5%) had characteristic epithelium of the Endocervical Canal, so that 1377 (12.5%) were constituted only by Squamous Epithelium. **CONCLUSION:** The performance of screening for pre-malignant and malignant lesions for cervical cancer, on a large scale in the population, through the Oncotic Colpocytology exam is an imperative component in the fight against Cervical Cancer. Therefore, the awareness of the target population, associated with the improvement of collection points for the Cervical Cancer Preventive Examination and the qualification of the Primary Care health teams are of paramount importance.

**KEYWORDS:** Cervical Cancer, Prevention, Sample Quality, Glandular Epithelium.

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACO - Anticoncepcional Oral

Adeno - Adenocarcinoma Invasor

AGC - Células Glandulares Atípicas de Significado Indeterminado

AGC-H - Células Glandulares Atípicas de Significado Indeterminado, não podendo afastar Lesão de Alto Grau

AGC-US - Células Glandulares Atípicas de Significado Indeterminado, possivelmente Não Neoplásicas

AIS - Adenocarcinoma in situ

AOI - Células Atípicas de Significado Indeterminado e Origem Indefinida

ASC - Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado

ASC-H - Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado, não podendo afastar Lesão de Alto Grau

ASC-US - Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado, possivelmente Não Neoplásicas

Ca Epi - Carcinoma Epidermóide Invasor

CCU - Câncer de Colo do Útero

DIU - Dispositivo Intrauterino

HPV - Papilomavírus Humano

HSIL - Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau

HSIL-MI - Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau, não podendo excluir Microinvasão

IP - Índice de Positividade

IST - Infecção Sexualmente Transmissível

JEC - Junção Escamocolunar

LSIL - Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau

NIC - Neoplasia Intraepitelial Cervical

OEC - Orifício Externo do Colo Uterino

PCCU - Exame Preventivo do Câncer de Colo do Útero

ZT - Zona de Transformação

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	4
2. OBJETIVOS.....	5
2.1 GERAL .....	5
2.2 ESPECÍFICOS.....	5
3. JUSTIFICATIVA.....	6
4. REVISÃO DE LITERATURA .....	7
4.1. O PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) .....	7
4.2. A CÉRVICE UTERINA .....	8
4.3. O HPV E O CÂNCER CERVICAL .....	9
4.4. EPIDEMIOLOGIA .....	10
4.5. BRASIL: AS POLÍTICAS PÚBLICAS DE PREVENÇÃO, DE RASTREIO E DE COMBATE AO CÂNCER DE COLO DO ÚTERO.....	11
4.5.1. A RELEVÂNCIA DOS MÉTODOS DE BARREIRA E DA IMUNIZAÇÃO .	12
4.5.2. A BUSCA OPORTUNÍSTICA POR LESÕES PRECURSORAS .....	13
4.6. O EXAME COLPOCITOLÓGICO E A IMPORTÂNCIA DA QUALIDADE DA COLETA.....	14
4.7. O SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BETHESDA.....	17
4.7.1. CLASSIFICAÇÃO BETHESDA 1988 .....	18
4.7.2. REVISÃO BETHESDA 1991 E 2001 .....	19
4.8. A NOMENCLATURA BRASILEIRA PARA LAUDOS CITOPATOLÓGICOS CERVICAIS .....	21
5. METODOLOGIA .....	23
5.1 DESENHO DO ESTUDO .....	23
5.2 LOCAL E POPULAÇÃO EXAMINADA .....	23
5.3. COLETA, PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS.....	24
5.3.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	25
5.3.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	25
5.3.3. ANÁLISE DOS DADOS .....	25
5.4. MONITORAMENTO INTERNO DE QUALIDADE (MIQ).....	25
5.4.1. ÍNDICE DE POSITIVIDADE .....	25
5.4.2. PERCENTUAL DE EXAMES COMPATÍVEIS COM LESÃO INTRAEPITELIAL ESCAMOSA DE ALTO GRAU (HSIL).....	26
5.5. ASPECTOS ÉTICOS .....	26

6. RESULTADOS.....	27
7. DISCUSSÃO.....	34
8. CONCLUSÃO .....	39
9. REFERÊNCIAS.....	39

## 1. INTRODUÇÃO

Na segunda década do século XX, inúmeros pesquisadores centraram seus estudos em descobrir, ao nível microscópico, quais as alterações celulares causadas pelos mais diversos patógenos, dentre essas as causadas pelo Papilomavírus. Em 1928, era desenvolvido o que se conhece como “Método Citológico”. Em 1933, o Papilomavírus fora isolado como possível agente etiológico de verrugas em coelhos. Anos mais tarde, os cientistas Geórgios Papanicolaou e Herbert Frederick Traut desenvolviam o método de coloração, até hoje, utilizado nos Testes de Colpocitologia Oncótica. Por fim, em 1950 foi descoberto o potencial carcinogênico do HPV (Human Papilloma Virus – Vírus do Papiloma Humano/Papilomavírus Humano).

A relação entre o HPV e o Câncer de Colo do Útero (CCU) foi esclarecida na década de 1980, por meio das pesquisas do virologista alemão Harald zur Hausen. Mais recentemente, vários estudos com técnicas moleculares e epidemiológicas atestaram que a infecção por certos grupos de Papilomavírus Humano faz-se um evento precursor na gênese das neoplasias do Colo Uterino.

De acordo com o boletim de 2019 produzido pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), em 2018 houve 570 mil novos casos de Câncer do Colo do Útero, com 311 mil óbitos. No Brasil, o Câncer Uterino é o terceiro mais incidente na população feminina, quando excetuados os casos de Câncer de Pele Não Melanoma.

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), estima-se que entre 2020 e 2022, serão diagnosticados 16.710 novos casos para 100 mil mulheres, com 6.596 mortes decorrentes dessa etiologia no ano anterior. O risco estimado é de 15,38 casos a cada 100 mil mulheres, representando o quarto câncer mais letal no país, quando excluídos os Tumores de Pele Não Melanoma.

A Região Norte é mais afetada pelo CCU, apresentando uma taxa de incidência de 26,24 casos para cada 100 mil habitantes, 1,6 vezes a mais que a segunda região mais afetada no ranking, o Nordeste (16,10/100 mil). Outro dado alarmante são os níveis de mortalidade pelo CCU na região Norte (12,58/100 mil), representando a primeira causa de óbito na população feminina e sendo a única região do país com tendência temporal de crescimento.

O Câncer Cervical é caracterizado por apresentar um caráter de progressão lenta e gradual, de modo a precisar de 15 a 20 anos para se desenvolver em mulheres com o sistema imunológico competente e de um período entre 5 a 10 anos, em paciente com imunodepressão.

O rastreamento do Câncer do Colo do Útero, de acordo com o INCA, é baseado na história natural da doença, pois se sabe que o Câncer Invasivo é originado a partir de lesões preditivas, como, por exemplo: Lesões Intraepiteliais Escamosas de Alto Grau e

Adenocarcinoma *in situ*. Tais alterações, ao serem detectadas, devem ser encaminhadas para os adequados tratamento e seguimento clínicos, de modo a impedir a progressão para lesões malignas propriamente ditas.

A maior abrangência da realização dos exames de Colpocitologia Oncótica guiado por um padrão de excelência na coleta e no manejo das amostras, conseqüentemente, o melhor rastreio de lesões preditoras do Câncer do Colo do Útero, agirá de modo a aumentar o diagnóstico precoce de lesões pré-malignas e malignas. Com isso, haverá a instituição de terapêuticas para alterações celulares ainda em estágios iniciais, resultando, portanto, na diminuição da mortalidade decorrente do Câncer de Colo de Útero.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 GERAL**

Realizar investigação sobre a relação entre a representatividade de Epitélio Glandular/Metaplásico e o quantitativo de exames positivos para alterações precursoras do Câncer de Colo do Útero nos exames de Colpocitologia Oncótica coletados nas Unidades de Saúde referenciadas no município de Belém-PA, no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2021.

### **2.2 ESPECÍFICOS**

- Descrever o perfil epidemiológico da população em estudo, averiguando a relação da idade das pacientes com a representatividade de Epitélio Glandular/Metaplásico nos exames colpocitológicos;
- Quantificar, de acordo com as Diretrizes de Monitoramento Interno de Qualidade, a prevalência de lesões precursoras do Câncer de Colo Uterino nos exames (Índice de Positividade) e o percentual de exames compatíveis com Lesões Escamosas de Alto Grau (HSIL), mensurador da capacidade de detecção de lesões precursoras;
- Analisar brevemente os impactos da pandemia de SARS-CoV-2, entre os anos de 2020-2021, nas ações de prevenção e de rastreio do Câncer Cervical;
- Por meio dos resultados obtidos, orientar, futuramente, ações de educação continuada com os profissionais das equipes responsáveis pela coleta e pelo manejo dos exames de Colpocitologia Oncótica.

### 3. JUSTIFICATIVA

O Câncer de Colo Uterino costuma apresentar-se com progressão de modo lento e gradual. A estratégia criada para evitar que as mulheres evoluam ao estágio de Câncer de Colo de Útero é a triagem do CCU, por meio do exame de Colpocitologia Oncótica ou Preventivo do Câncer de Colo do Útero ou Exame de Papanicolaou. O rastreamento do CCU, de acordo com o Ministério da Saúde (2016), deve ser realizado em mulheres com idade entre 25 e 64 anos, que ainda apresentem o Colo do Útero e que já iniciaram a atividade sexual.

Sabe-se que mais de 20% dos casos de Câncer de Colo do Útero são diagnosticados em mulheres com mais de 65 anos e que a incidência de CCU diminui, drasticamente, em mulheres que fazem exames regulares de rastreamento antes dos 65 anos. Pois, havendo a detecção de lesões pré-cancerosas, o tratamento é iniciado de forma precoce, reduzindo as chances de progressão ao estágio neoplásico. Há, também, a possibilidade de detecção do câncer em um estágio inicial, fazendo com que o tratamento tenha um alto potencial curativo.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2020), a prevenção, para ser considerada eficiente, deve incluir, no mínimo, 80% da população-alvo no rastreamento do CCU. Atingindo tal meta, estima-se uma redução de 60 a 90% na incidência de Câncer Uterino Invasivo. Não sendo essa, de modo geral, a realidade nos serviços de saúde brasileiros.

Contudo, de acordo com Tavares et al. (2007), o Exame de Papanicolaou é passível de críticas, uma vez que, para a devida análise citológica há o envolvimento de uma série de processos com forte componente de subjetividade, resultando em variabilidade diagnóstica. As principais causas de resultado falso-negativo estão relacionadas aos erros durante os momentos de coleta do material, de análise prévia minuciosa (Escrutínio) e de interpretação dos resultados citopatológicos.

Segundo Demay (1997), os erros básicos de coleta consistem na ausência de representatividade de células do Epitélio Glandular/Metaplásico, da Junção Escamocolunar (JEC), da escassez de células neoplásicas, das necroses e das inflamações presentes nos esfregaços. De tal modo a prejudicar a qualidade da análise citológica e a colocar em dúvidas a confiabilidade dos laudos e, portanto, do rastreamento efetivo das lesões precursoras do Câncer de Colo do Útero.

À vista disso, a realização do rastreamento de lesões pré-malignas e malignas para o CCU, em larga escala na população, por meio do exame de Colpocitologia Oncótica é componente imperioso ao combate do Câncer de Colo de Útero. Sendo assim, a conscientização da população alvo, associada à melhoria dos postos de coleta do Exame Preventivo do Câncer do

Colo do Útero e à qualificação das equipes de saúde das Unidades Básicas de Saúde responsáveis pela coleta e pelo manejo das amostras citológicas fazem-se de suma importância.

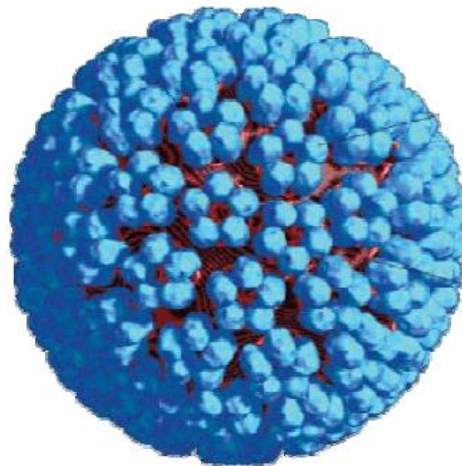
#### 4. REVISÃO DE LITERATURA

##### 4.1.O PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV)

O HPV é um vírus de DNA dupla fita, com, aproximadamente, 9 mil pares de base, integrante da família *Papillomaviridae*, gênero *Papillomavirus*. Não apresentam envelope viral e a simetria do nucleocapsídeo é icosaédrica. Apresentam tropismo por células epiteliais escamosas estratificadas, acarretando em infecções na pele e nas mucosas (p.ex. genital, oral, laringe, esôfago) (LETO et al., 2011; VIEIRA et al., 2015).

Faz-se importante ressaltar que tais vírus são altamente específicos por espécie, não havendo relato de infecções com variedades prevalentes em outros mamíferos, por exemplo. De acordo com Harold zur Hausen (2000), existem mais de 100 diferentes tipos de HPVs capazes de causar infecções em humanos, contudo a maioria deles não causam problemas significativos e não necessitam de intervenções mais elaboradas.

**Figura 1 - Representação estrutural do HPV e de seu Capsídeo Viral Icosaédrico**



Fonte: [www.sppv.org](http://www.sppv.org)

Sabe-se que essa é a contaminação viral mais comum do trato reprodutivo humano, de modo que a maioria das mulheres e dos homens, sexualmente ativos, será infectada em algum momento de suas vidas, podendo haver casos de reinfecção. Contudo, em até dois anos, 90% das afecções apresentam resolução espontânea e, apenas, uma pequena porcentagem de

infecções por alguns tipos específicos de HPV persistem e progridem para câncer (INCA, 2011; NORONHA et al., 2011; ROCHA et al., 2016).

Tal vírus é transmitido pelo contato direto ou indireto com indivíduos infectados, provavelmente, logo após se tornarem sexualmente ativos. Para que o vírus consiga adentrar no organismo devem haver disfunções na barreira cutânea, causadas por traumatismos locais que provocam a perda da solução de continuidade na pele, como os decorrentes do atrito das relações sexuais (MALUF, 2005; GAMARRA & VALENTE, 2010; OLIVER et al., 2010; UGHINI, 2016).

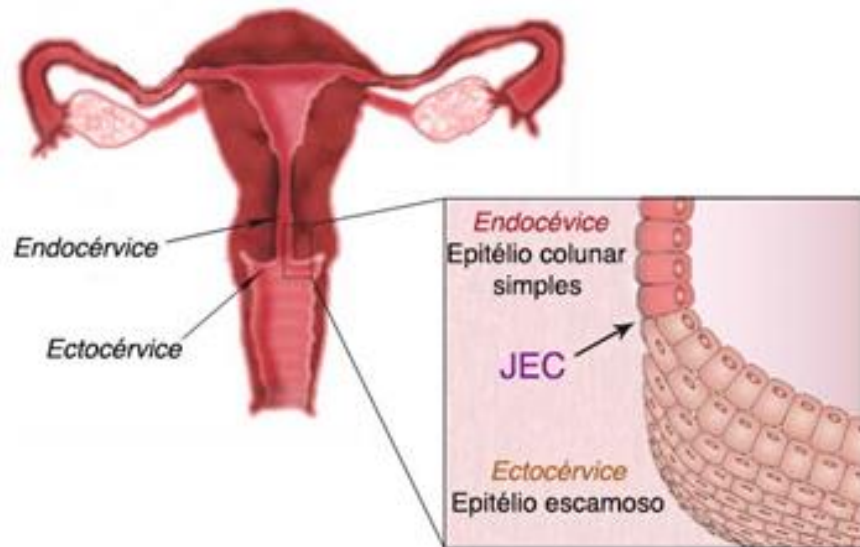
#### **4.2.A CÉRVICE UTERINA**

Anatomicamente, tem-se que o Colo é a porção cilíndrica do Útero, com comprimento entre 2-4 cm, a qual comunica-se, superiormente, com o Corpo Uterino e, na sua porção inferior, externaliza-se no fundo do Canal Vaginal. Ao projetar-se na Vagina, o Colo do Útero cria quatro bolsas ou fundos de sacos: Anterior, Posterior, Lateral Direito e Lateral Esquerdo. (SOUSA et al., 2011; LETO et al., 2011).

A estrutura histológica dessa porção difere do restante do Útero. A parte interna, constituída pelo Canal Cervical ou Endocérvice, é revestida por uma camada única de células cilíndricas secretoras de muco, denominada Epitélio Simples Colunar ou Epitélio Glandular. Possui poucas fibras de músculo liso e consiste, principalmente, de Tecido Conjuntivo Denso (85%). A extremidade externa, que provoca saliência no lúmen vaginal, é conhecida como Ectocérvice, por sua vez, revestida por Epitélio Estratificado Pavimentoso ou Pluriestratificado. A zona de transição entre essas duas regiões é caracterizada como Junção Escamocolunar (JEC). (BRASIL, 2013; 2015; JUNQUEIRA, 2013).

Essa Junção Escamocolunar Cervical (JEC), conhecida como Zona de Transformação (ZT), era na vida fetal representada pelo Epitélio Colunar, no qual ocorreram alterações metaplásicas com o passar dos anos, substituindo esse grupamento celular por Epitélio Escamoso Estratificado. Tais células metaplásicas imaturas são mais suscetíveis a carcinógenos, especialmente o Papilomavírus Humano (HPV). Consequentemente, é nessa região que ocorre a grande maioria das afecções preditoras do CCU (RUSSOMANO, 2008; CORRÊA, 2017; DAMASCENO, 2020).

**Figura 2 - Representação histológica das camadas do Colo Uterino**



Fonte: [www.mdsaude.com](http://www.mdsaude.com)

A classificação dos Carcinomas Invasivos depende da origem do grupamento celular envolvido. Em casos de acometimento da Ectocérvice (Epitélio Escamoso), mais frequentemente encontrados na população (80%), tem-se o Carcinoma de Células Escamosas; e, em contrapartida, os distúrbios que envolvem a Endocérvice (Epitélio Glandular) resultam em diagnóstico de Adenocarcinoma (RUSSOMANO, 2008; DAMASCENO, 2020).

#### **4.3.O HPV E O CÂNCER CERVICAL**

A relação entre a infecção pelo Papilomavírus Humano e a gênese do Câncer de Colo do Útero foi descrita, primeiramente, pelo virologista Harald zur Hausen, na década de 1980, e confirmada por vários estudos posteriores, por meio de técnicas moleculares. Tais vírus são capazes de se replicar e de maturar no núcleo das células basais do epitélio, as quais apresentam potencial de diferenciação e o seu ciclo de vida é diretamente ligado ao programa de diferenciação da célula hospedeira. De tal modo, os vírions (Forma Infectiva Viral) são liberados por meio da destruição celular (GOODMAN, 2007; VIEIRA et al., 2015).

Os HPVs de maior tropismo para o epitélio genital, logo, de maior importância no estudo do Câncer do Colo do Útero, são os enquadrados no “Supergrupo A” ou *Alphapapillomavirus*. (LETO et al., 2011; VIEIRA et al., 2015). Dividem-se em classes de acordo com o risco para o desenvolvimento de lesões malignas, sendo de Alto Risco os HPVs 16 e 18 e de Baixo Risco

os HPV's 6 e 11 (ZUR HAUSEN, 2000; GOODMAN, 2007; LEONG et al., 2010; LETO et al., 2011; TRAESEL, 2020).

HPV's de Baixo Risco (6 e 11) não são correlacionados, frequentemente, com o CCU, mas, sim, com outras afecções clínicas, como as verrugas genitais e a papilomatose respiratória, a qual é caracterizada pelo aparecimento de pequenas tumorações no trato respiratório, desde o nariz e a boca até os pulmões. Nesses casos, o problema reside no quantitativo de recidivas, pois as verrugas genitais são muito comuns, altamente infecciosas e afetam a vida sexual (OLIVER et al., 2010; NORONHA et al., 2011; VIEIRA et al., 2015; ROCHA et al., 2016).

O período de incubação viral varia de três semanas a oito meses, contudo, na maioria dos casos, há regressão espontânea da infecção. A fase replicativa e a síntese proteica ocorrem nos queratinócitos diferenciados das camadas suprabasais. O tempo de evolução e o tipo de lesão se correlacionam com a quantidade de partículas virais detectadas (VIEIRA et al., 2015).

Nas lesões malignas, basicamente, o vírus irá agir como contrarregulador na expressão dos oncogenes E6 e E7, resultando na inibição das proteínas p53 e pRb, reguladoras do ciclo celular, promovendo uma espécie de “imortalização celular”. Devido a isso, o risco é que a infecção se torne crônica e lesões pré-cancerosas evoluam para Câncer Invasivo de Colo do Útero (ZUR HAUSEN, 2000; OLIVER et al., 2010; LETO, 2011, TRAESEL, 2020).

Há cofatores oriundos do hospedeiro que são capazes de potencializar a ocorrência de alterações citológicas e, posteriormente, o desenvolvimento do câncer genital em mulheres infectadas pelo Papilomavírus Humano, dentre eles: o número elevado de gestações, o uso de anticoncepcionais orais (ACO), o tabagismo, o alcoolismo, a coinfeção pelo HIV e a concomitância com demais Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) (GAMARRA & VALENTE, 2010; LETO et al., 2011; NORONHA et al., 2011; SOUSA et al., 2011).

Quando a infecção por HPV evolui para câncer, tem-se que o CCU é a doença mais frequentemente. O Câncer de Colo do Útero necessita de 15 a 20 anos de infecção ativa para se desenvolver em mulheres com o sistema imunológico competente. Em pacientes com deficiências imunológicas esse tempo diminui para uma média de 5 a 10 anos (GAMARRA & VALENTE, 2010; VIEIRA et al., 2015; ROCHA et al., 2016).

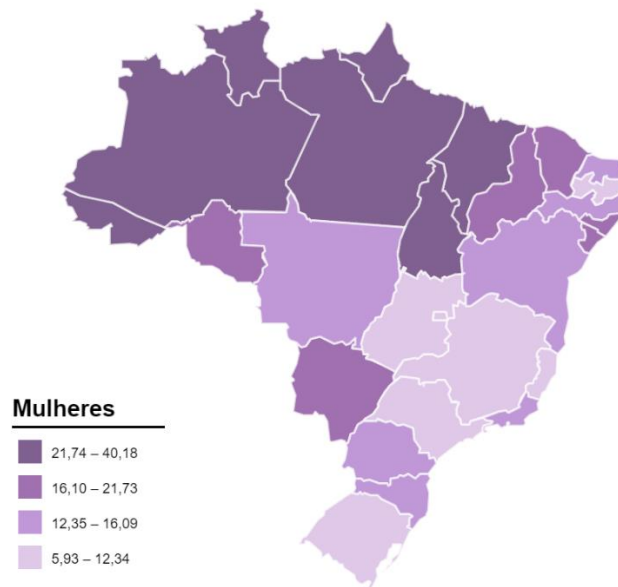
#### **4.4.EPIDEMIOLOGIA**

As taxas de incidência e a estimativa de novos casos são importantes para inferir a magnitude da doença e programar ações locais de prevenção, de rastreio e de combate. De acordo com o boletim de 2019 produzido pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), em 2018, houve 570 mil novos casos de Câncer do Colo do Útero, com 311 mil óbitos. No

Brasil, o Câncer Uterino é o terceiro mais incidente na população feminina, quando excetuados os casos de Câncer de Pele Não Melanoma (INCA, 2021).

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), estima-se que entre 2020 e 2022, serão diagnosticados 16.710 novos casos para 100 mil mulheres, com 6.596 mortes decorrentes dessa etiologia no ano anterior. O risco estimado é de 15,38 casos a cada 100 mil mulheres, representando o quarto câncer mais letal no país, quando excluídos os Tumores de Pele Não Melanoma.

**Figura 3 - Representação espacial da estimativa de incidência de Neoplasia Maligna do Colo do Útero, por 100mil mulheres, para cada estado para o ano 2021**



Fonte: INCA, 2021.

A Região Norte é mais afetada pelo CCU, apresentando uma taxa de incidência de 26,24 casos para cada 100 mil habitantes, 1,6 vezes a mais que a segunda região mais afetada no ranking, o Nordeste (16,10/100 mil). Para o estado do Pará, estima-se uma taxa de 22 casos para cada 100 mil mulheres. Outro dado alarmante são os níveis de mortalidade pelo CCU na região Norte (12,58/100 mil), representando a primeira causa de óbito na população feminina, e sendo a única região do país com tendência temporal de crescimento (INCA, 2021).

#### **4.5. BRASIL: AS POLÍTICAS PÚBLICAS DE PREVENÇÃO, DE RASTREIO E DE COMBATE AO CÂNCER DE COLO DO ÚTERO**

Desde os meados da década de 80, políticas públicas com ênfase no controle do Câncer de Colo do Útero começaram a ser fomentadas no Brasil, sendo, posteriormente, alavancadas

com a criação do Programa Viva Mulher (1996). Atualmente, o controle de tal mazela é integrante do Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT), lançado pelo Ministério da Saúde com o intuito de criar e de coordenar ações, entre os anos de 2011 a 2022, que impactem, diretamente, na redução da morbimortalidade, resultando na melhoria dos indicadores nacionais de saúde (BRASIL, 2013; INCA, 2016).

Além disso, em 2013 foi lançada a plataforma virtual SISCAN - Sistema de Informação do Câncer. Tal ferramenta é capaz de centralizar e de monitorar as informações sobre o rastreamento e o seguimento das mulheres submetidas ao Exame de Papanicolaou, desde o momento da realização do exame até o estabelecimento do devido tratamento dentro do Sistema Único de Saúde (SUS), se necessário (MACHADO et al., 2018).

#### 4.5.1 A RELEVÂNCIA DOS MÉTODOS DE BARREIRA E DA IMUNIZAÇÃO

Ações de educação em saúde são de extrema importância na prevenção à disseminação do CCU, uma vez que, sabe-se que a infecção pelo HPV ocorre por via sexual e que as lesões microscópicas na mucosa ou na pele da região anogenital são, presumidamente, os principais locais de acesso para o vírus. Assim, sem muita surpresa, a recomendação de uso de preservativos durante o ato sexual figura como forma de proteção parcial do contágio pelo HPV. Sem esquecer que o contágio pelo vírus, também, ocorre pela via do contato com a pele da vulva, da região perineal, da perianal e da bolsa escrotal. O uso de preservativos durante as relações sexuais configura uma medida de prevenção primária do contágio de HPV, sendo as efetivas as mesmas medidas aplicadas às infecções sexualmente transmissíveis (INCA, 2011; CASARIN & PICCOLI, 2011).

Além do uso de métodos de barreira, há a possibilidade de prover a imunização da população com o uso de vacinas. No Brasil, tem-se disponíveis dois tipos de vacinas para a prevenção ao HPV, as quais atuam em sorotipos específicos do vírus: Bivalente e Quadrivalente. A Cervarix® (Bivalente) faz-se eficaz contra os Sorotipos 16 e 18 e, por sua vez, a Gardasil® (Quadrivalente) é utilizada visando a profilaxia aos sorotipos 6, 11, 16 e 18. Até o momento, não há profilaxia para os demais sorotipos (BORSATTO et al., 2011; CONITEC, 2013).

As evidências mais modernas denotam que a vacina confere uma maior proteção aos indivíduos que nunca tiveram contato com o vírus (BRASIL, 2013). Dessa forma, mulheres entre 09 e 26 anos estão dentro do espectro de indicação, devendo o imunizante ser aplicado em três doses pela via intramuscular (ARAÚJO, 2014). Todavia, não há espaço para a

compreensão equivocada dos benefícios da vacina como forma de substituição do exame de Papanicolaou no rastreamento ao CCU, visto que existem sorotipos do HPV que não são apreciados pela proteção conferida pela vacina (INCA, 2011).

O Calendário Nacional de Vacinação foi ampliado, em 2014, pelo Ministério da Saúde, com a inclusão da Vacina Quadrivalente Contra o HPV no Sistema Único de Saúde. A população de feminina de 11 a 13 anos foi o foco da política (BRASIL, 2013). Em 2015, houve nova mudança na campanha de vacinação e o cerne foi para as meninas de 09 a 13 anos. Sendo que as mulheres portadoras de HIV e com idade entre 14 e 26 anos de idade, também, tiveram a disponibilização da oferta da vacina. Cabe a ressalva de que esta população é entendida como prioritária, visto que as complicações advindas do HPV ocorrem com maior frequência em mulheres portadoras de HIV e com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (BRASIL, 2015).

Em 2017, a Vacina Quadrivalente foi concretizada no Calendário de Vacinação, associada a inclusão de indivíduos do sexo masculino com faixa etária entre 12-13 anos de idade. O Ministério de Saúde, ao incluir o grupo supracitado, visava redução dos casos de HPV, pois não haveria transmissão do vírus às parceiras, além de auxiliar na prevenção de Câncer Peniano e de Verrugas Genitais (BRASIL, 2015).

Acrescenta-se que a infecção com demais tipos de HPVs podem ser precursoras de uma variedade de cânceres em outros sítios, como: Ânus, Vulva, Vagina, Pênis e Orofaringe. Contudo, essas demais afecções são evitáveis, desde que estratégias de prevenção primária semelhantes às do Câncer de Colo do Útero sejam aplicadas (MALUF, 2005; OLIVER et al., 2010; GAMARRA & VALENTE, 2010).

#### 4.5.2 A BUSCA OPORTUNÍSTICA POR LESÕES PRECURSORAS

A estratégia criada para evitar que as mulheres evoluam ao estágio de Câncer de Colo de Útero é a triagem do CCU por meio do exame de Colpocitologia Oncótica Cervical ou Preventivo do Câncer de Colo do Útero ou Exame de Papanicolaou. Tal ferramenta é elementar, não invasiva e de melhor custo-benefício para auxiliar no rastreio das alterações citológicas cervicais, uma vez que, é diretamente relacionada à detecção de lesões pré-malignas ou malignas iniciais, estágios em que o tratamento apresenta maior potencial curativo (INCA, 2011; UGHINI, 2016).

Recebeu o nome de "Papanicolaou" como forma de homenagear o patologista grego Geórgios Papanicolaou, criador do o método no início do século XX. O referido teste pode ser utilizado para a identificação de afecções não suspeitadas clinicamente (Rastreamento), para a confirmação de lesões clinicamente suspeitas (Detecção Precoce) e para o acompanhamento da

evolução clínica ou da resposta ao tratamento (Seguimento) (MALUF, 2005; DAMASCENO, 2020).

O rastreamento do Câncer do Colo do Útero é baseado na história natural da doença, pois se sabe que o Câncer Invasivo é originado a partir de lesões preditivas (INCA, 2016). Tais alterações, ao serem detectadas, devem ser encaminhadas para os adequados tratamento e seguimento clínico, de modo a impedir a progressão para lesões malignas propriamente ditas. Sabe-se que as lesões pré-cancerosas causadas pelo HPV necessitam de tempo para progredir a estágios mais preocupantes, tornando, assim, a triagem como componente imperioso ao combate à moléstia (LETO et al., 2011; SOUSA et al., 2011; VIEIRA et al., 2015).

O exame de Colpocitologia Oncótica permite, também, detectar sinais de inflamações da vulva e da vagina, contribuindo no rastreamento e na detecção de vulvovaginites, das mais variadas etiologias. Entre as principais causas de queixas de mulheres que procuram atendimento na área de Ginecologia estão as inflamações e as infecções vaginais (ROCHA et al., 2016).

O rastreio do CCU, de acordo com o Ministério da Saúde (2016), deve ser realizado em mulheres com idade entre 25 e 64 anos, que ainda apresentem o Colo do Útero e que já iniciaram a atividade sexual. Realizam-se dois exames anuais consecutivos, em caso de os resultados não apresentarem alterações, o seguimento é feito de modo trienal (BRASIL; INCA, 2016).

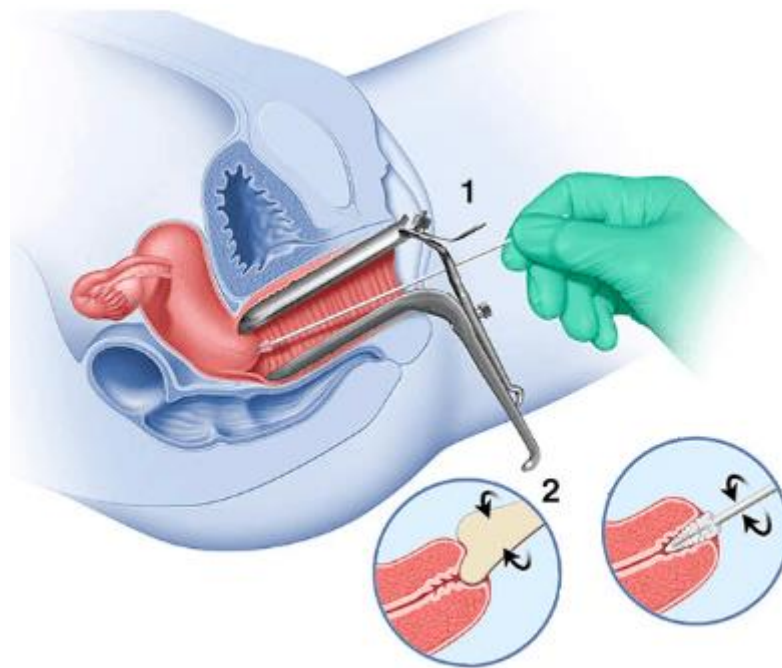
Entretanto, no Brasil o padrão prevalente é o “rastreamento oportunístico”, em outros termos, as mulheres realizam o exame quando buscam os serviços de saúde por motivos secundários. Isto posto, de acordo com o INCA (2016), 20-25% dos testes são realizados fora do grupo etário preconizado pelo MS e, aproximadamente, 50% deles com intervalo menor que um ano, negligenciando as recomendações de realização trienal. Destarte, ocasiona-se uma quota de indivíduos “super-rastreados” e outro contingente sem quaisquer medidas de rastreio (INCA, 2016).

#### **4.6 O EXAME COLPOCITOLÓGICO E A IMPORTÂNCIA DA QUALIDADE DA COLETA**

O Exame Preventivo do Câncer de Colo do Útero (PCCU) baseia-se na confecção de um esfregaço citológico abrangendo as camadas cervicais em sua totalidade, visando prover uma maior possibilidade de caracterização de lesões precursoras do CCU. Portanto, deve conter células representativas da Ectocérvice (Epitélio Escamoso), da Endocérvice (Epitélio Glandular) e/ou da Junção Escamocolunar (Células Metaplásicas) (BOTEGA, 2016; DAMASCENO, 2020).

A presença de Células Glandulares e/ou Metaplásicas no esfregaço é considerada fator de qualidade da amostra para o Manual de gestão da qualidade para laboratório de Citopatologia / INCA (2016), por outro lado, a ausência de alguma dessas aumenta, significativamente, as chances da geração de resultados falso-negativos. Uma vez que, em 80% dos casos as lesões pré-malignas e malignas são desencadeadas nas células metaplásicas imaturas constituintes da região da JEC (RUSSOMANO, 2008).

**Figura 4 - Ilustração da correta técnica de coleta do PCCU**



Fonte: Adaptado de MAYO CLINIC, 2019.

Segundo Demay (1997), os erros básicos de coleta consistem na ausência de representatividade de células do Epitélio Glandular/Metaplásico, da Junção Escamocolumnar (JEC), da escassez de células neoplásicas, das necroses e das inflamações presentes nos esfregaços. De tal modo a prejudicar a qualidade da análise citológica e a colocar em dúvidas a confiabilidade dos laudos e, portanto, do rastreamento efetivo das lesões precursoras do Câncer de Colo do Útero. Relatam Amaral et al. (2008) que, aproximadamente, 60% dos resultados falso-negativos são decorrentes de imperfeições técnicas no momento da coleta, acarretando atrasos no diagnóstico e no manejo.

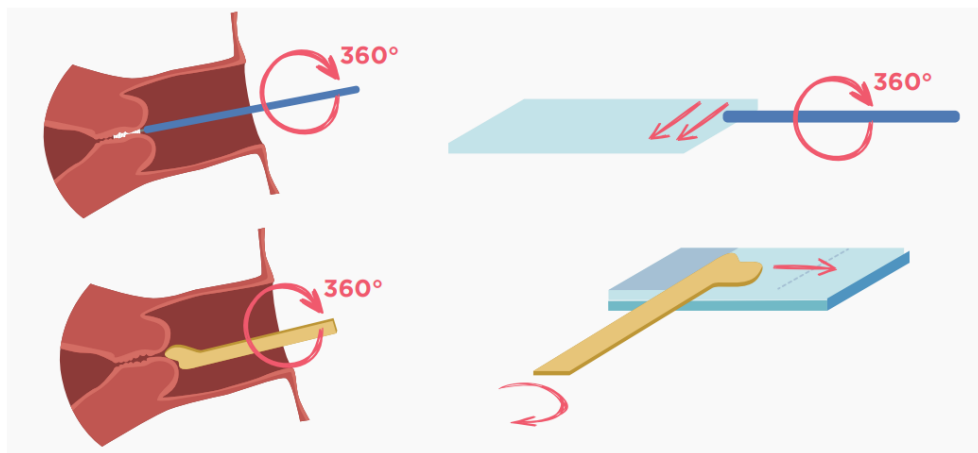
Contudo, de acordo com a Norma Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais (NBLC), a ausência de elementos indicativos da Endocérvice não torna a amostra insatisfatória, entretanto, essa informação, obrigatoriamente, deve ser descrita no laudo, descrevendo os

grupamentos celulares que foram analisados na amostra. Ficando a cargo do profissional médico responsável pelo acompanhamento da paciente a devida análise e a correlação dos achados citopatológicos com as manifestações clínicas descritas, uma vez que, realizado desse modo, o Exame PCCU não propicia todos os benefícios previstos na literatura especializada (INCA, 2012).

As Diretrizes Brasileiras de Rastreamento do Câncer de Colo Uterino / INCA (2016) recomendam que, para a devida coleta do Exame PCCU, sejam utilizadas duas ferramentas: Espátula tipo Ponta Longa (Espátula de Ayre) e Cytobrush (Escova de Canal). A Espátula de Ayre é preconizada para a coleta de material ectocervical realizando-se um giro de 360° em torno do Orifício Externo do Colo Uterino (OEC). Para a coleta endocervical emprega-se a Escova Cytobrush, essa deve ter suas cerdas introduzidas por completo no OEC, para, posteriormente, prosseguir com 3-5 rotações completas em próprio eixo (BRASIL, 2016; DAMASCENO, 2020).

Para Rabiú et al. (2019), a realização de movimentos rotatórios associados ao de “ir e vir” com a Cytobrush resulta em maior descamação celular, portanto, maior facilidade diagnóstica, quando visando a identificação de lesões da Endocérvice. Tal incremento técnico contribui para a melhoria da qualidade amostral.

**Figura 5 - Esquematização da técnica de coleta do PCCU e a devida colocação do material nas lâminas**



Fonte: Adaptado de TRAESEL, 2020.

Conforme disserta SOLOMON & NAYAR (2005) e o Instituto Nacional de Câncer (2016), desde que não prejudiquem a interpretação de mais de 75% das Células Epiteliais contidas no esfregaço, fatores de obscurecimento (p.ex.: sangue, infiltrado de leucócitos, áreas

de espessamento, dessecamento, artefatos de estiramento e contaminação) podem estar presentes e a amostra ser considerada satisfatória.

Outro ponto importante que interfere diretamente na qualidade das amostras é a preservação dessas a partir do momento da coleta até a chegada no laboratório para a coloração e o escrutínio. A fixação adequada à lâmina deve ser feita imediatamente após a coleta de modo ágil e satisfatório utilizando-se Álcool à 96% (Álcool Absoluto) ou Fixador de Cobertura (Carbowax™), responsável pela preservação da estrutura celular e pela conservação dos detalhes, evitando a distorção celular e o aparecimento de artefatos (Manual de gestão da qualidade para laboratório de Citopatologia / INCA, 2016).

#### **4.7 O SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO BETHESDA**

No âmbito da compreensão do “Sistema de Classificação” adotado e da “Nomenclatura para Laudos Citopatológicos” como ferramentas essenciais ao conhecimento acerca do Câncer de Colo Uterino, faz-se necessário uma breve digressão histórica sobre os marcos mais importantes. Assim, tem-se que um momento de extrema relevância fora o estudo de Papanicolaou & Traut, pois fora possível detectar células neoplásicas por via de esfregaço vaginal. Culminando com a universalização da técnica como veículo de rastreamento populacional, sendo utilizada por várias nações (SOLOMON & NAYAR, 2005).

Várias proposições de nomenclaturas diagnósticas foram apresentadas, dentro da fase de expansão da Citologia Cervical como ferramenta essencial à prevenção do Câncer Cervicouterino. Logicamente, cada nomenclatura proposta foi balizada no momento histórico e científico do período corrente, mostrando a evolução dos saberes acumulados a respeito do Câncer Cervical no decurso do tempo.

A Classificação de Papanicolaou, a primeira, buscava agrupar as lesões em classes que variavam de I a V, a depender do nível de gravidade da lesão. Mais tarde, a classificação supracitada, deu lugar à Terminologia de Reagan, na qual as lesões eram classificadas como Displasias Leves, Moderadas e Acentuadas. Nessa classificação, a terminologia “Carcinoma In Situ” foi reservada às formas não invasivas, porém graves. Vale destacar que estudos posteriores indicaram não haver diferença clara no tangente às displasias e ao carcinoma in situ.

A nomenclatura de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) foi proposta por Richart em 1967 e advogava pela inclusão de todos os graus de displasias e de carcinoma in situ, apontando que tais processos são a representação de um continuum histológico.

Nos idos de 1988, surgiu uma tentativa de ajustar a classificação citológica com o fito de padronizar os diagnósticos e de diminuir os ruídos científicos enraizados na nomenclatura e

no significado biológico das diferentes NIC Escamosas, sendo o Sistema Bethesda a materialização da tentativa (MENDONÇA, 2006). Tal sistema foi confrontado por atualização, em 1991 e 2001, especificamente, e é nesse tipo de classificação que se baseia a Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais.

#### 4.7.1 CLASSIFICAÇÃO BETHESDA 1988

Em dezembro de 1988, foi promovido pelo Instituto Nacional do Câncer (EUA) um encontro, na cidade de Bethesda, Maryland, EUA, onde alguns pesquisadores com vivência e pesquisas em Citologia, em Histopatologia e em Tratamento de pacientes se reuniram com a finalidade de ajustar a linguagem científica para aprimorar o sistema de descrição dos esfregaços de Papanicolaou, proporcionando a interpretação citológica mais precisa e importante para o seguimento terapêutico.

Do encontro foi gestado o Sistema Bethesda de 1988 que se fundamentou em três princípios fundamentais: 1. A terminologia deve comunicar informações clinicamente relevantes a partir do laboratório para o médico responsável pelo atendimento das pacientes; 2. A terminologia deve ser uniforme e razoavelmente reprodutível entre diferentes patologistas e laboratórios e deve ser, também, bastante flexível para se adaptar a uma grande variedade de situações laboratoriais e localizações geográficas; 3. A terminologia deve refletir a compreensão mais atual da Neoplasia Cervical (SOLOMON & NAYAR, 2005).

A experiência e os saberes adquiridos apontavam para o entendimento de que as Células Escamosas, juntamente com as Glandulares presentes no esfregaço necessitavam de análise em separado e que, frequentemente, não havia a proposição de um diagnóstico conclusivo ou que portasse uma correlação histológica mais definida. Tais pontos não seriam inoportunos e limitantes no Exame Citológico, se o procedimento entrasse no rol de rastreamento de casos suspeitos e colocando o diagnóstico para o final do Exame Histopatológico (CONSOLARO & MARIA-ENGLER, 2012).

A classificação optou por substituir as categorias Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) grau II e grau III por Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau (HSIL). Denominou Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau (LSIL) as NIC grau I e as alterações morfológicas que provenientes da infecção pelo HPV, tendo como fundamento a similaridade do comportamento evolutivo para doença invasora dessas lesões (PEDROSA, 2003).

Algumas terminologias foram propostas, dentre elas a categoria ASC-US (Atipia de Células Escamosas de Significado Indeterminado), utilizada nos casos de Células Escamosas com anormalidades, mas que estão fora dos critérios encontrados nos casos em apresentação

inflamatória reativa, pré-neoplásicas e neoplásicas. Vale mencionar que o termo supra como opção de diagnóstico gerou controvérsias e debates. E para dirimir tal quadro, no qual o abuso dos diagnósticos de ASC-US foi apontado como válvula de escape para albergar a dificuldade em diagnosticar e de propor tratamento e seguimento a pacientes, o Instituto Nacional do Câncer dos EUA concluiu que o número destes casos deve ficar em torno de 5% em relação à quantidade total de exames de um laboratório (BUENO, 2008).

É oportuno indicar que sobre a Classificação de Displasia, em relação à categoria Lesão Epitelial, tinha-se quatro categorias; e a classificação de NIC com três categorias. O Sistema Bethesda foi pelo caminho de subdividir as Lesões Escamosas em duas categorias apenas. Visto que do ponto de vista clínico, não se encontrava justificativa plausível para a subdivisão das lesões em três ou quatro categorias. Denotando assim, a correspondência do sistema proposto com a conduta clínica mais adotada. Tal conduta sendo mais intervencionista para lesões de alto grau e mais conservadora para as de baixo grau.

A Classificação Bethesda surgiu como forma de classificação das Anomalias do Epitélio Pavimentoso Cervicovaginal e do Epitélio Glandular. Em resumo, no Epitélio Pavimentoso Cervicovaginal as alterações podem ser categorizadas em: Anomalias Celulares de Significado Indeterminado (ASC-US), Lesão Intraepitelial de Baixo Grau (LSIL), Lesão Intraepitelial de Alto Grau (HSIL) e Carcinoma Invasivo. E no Epitélio Glandular, os achados podem ser classificados em: Células Glandulares Atípicas de Significado Indeterminado (AGC), Adenocarcinoma Endocervical In Situ (AIS), Adenocarcinoma Endocervical, Adenocarcinoma Endometrial e Adenocarcinoma (PONTES, 2014).

O Sistema Bethesda sofreu mudanças com o evoluir dos anos, sempre com a finalidade de dirimir dúvidas e conflitos de entendimento sobre mudanças celulares benignas e realmente atípicas (PONTES, 2014).

#### 4.7.2 REVISÃO BETHESDA 1991 E 2001

Em 1991, o Instituto Nacional do Câncer (EUA) patrocinou um segundo encontro de trabalho para avaliar o uso desse sistema na prática e para considerar áreas que necessitavam ser melhoradas. Em relação ao diagnóstico de Lesão Intraepitelial Escamosa, nenhuma mudança foi efetuada (CONSOLARO & MARIA-ENGLER, 2012).

Em 2001, um novo grupo de trabalho se reuniu novamente em Bethesda com a finalidade de ajustar a terminologia proposta em 1991. Sendo Qualidade da Amostra, Alterações Benignas, Células Endometriais e vários outros tópicos, os principais pontos

dialogados entre os especialistas. Inclusive, houve a criação de um website para receber comentários sobre recomendações, durante seis meses (BERGERON, 2003).

Pontes (2014) leciona que a Classificação de Bethesda 1991 foi modificada em parâmetros de avaliação no laudo citopatológico quando comparada à atualização realizada em 2001, de acordo com o IARC (International Agency for Research on Cancer). Examine:

“1 Tipo da Amostra

Precisar:

- Esmregaço Convencional (Papanicolau);
- Citologia em meio líquido;
- Outros

[...] 2 Adequação da amostra

- Satisfatória para a avaliação (descrever presença ou ausência de componentes endocervicais/zonas de transformação e quaisquer outros indicadores de qualidade);
- Insatisfatório para avaliação (especificar o motivo)

[...] 3 Interpretação/Resultado

Existem três possibilidades diagnósticas:

- A. Negativo para lesão intraepitelial e malignidade;
- B. Alterações das células epiteliais:
  - I. Escamosas
  - II. Glandulares
- C. Outras neoplasias malignas;

3.A. Negativo para lesão intraepitelial ou malignidade

3.B.I. Alterações das células epiteliais escamosas

- Células Escamosas Atípicas;
- De significado indeterminado (ASC-US);
- Não é possível excluir lesão intraepitelial escamosa de alto grau (ASCH);
- Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau;
- Lesão intraepitelial escamosa de alto grau;
- Carcinoma de células escamosas. [...]” (PONTES, 2014, pag. 26, 27 e 28)

A lista de pontos atualizados é grande, faz-se prudente tecer alguns comentários sobre os tópicos supracitados até o momento. A alteração referente ao “Tipo de Amostra” foi justificada por conta da difusão de técnicas de preparação em meio líquido. Em relação à “Classificação da Amostra”, afinou-se o entendimento que toda amostra que contivesse células anormais seria considerada satisfatório, desaparecendo, assim, a classificação antiga de “satisfatória, mas limitada”, tendo que a precisão é uma exigência ao critério de celularidade, considera-se a amostra “insatisfatória” se a partir de 75% das células estiverem escondidas ou obscurecidas por sangue ou por inflamação.

No que tange ao diagnóstico “Negativo para Lesão Intraepitelial ou Malignidade”, versa-se que em não havendo evidência celular de processo neoplásico, deve-se descrever se há ou não organismos e se outros achados não neoplásicos figuram como modificações “celulares benignas reativas associadas à inflamação, à radiação, à Dispositivo Intrauterino (DIU), à atrofia”.

Sobre o diagnóstico “Alterações das Células Epiteliais Escamosas”, em 2001, houve a divisão em duas subcategorias das atípias escamosas. Sendo “Atipia de Células Escamosas de Significado Indeterminado (ASC-US)” e “Atipia de Células Escamosas, nas quais não se pode excluir Lesão de Alto Grau (ASC-H)”. Bueno (2008) apresenta alguns critérios citopatológicos para diferenciar ASC-US de ASC-H, vide o quadro abaixo:

**Quadro 1 - Critérios para diferenciação entre ASC-US e ASC-H**

<b>Tipos celulares classificados como: ASC-US</b>	<b>Tipos celulares classificados como: ASC-H</b>
Células escamosas atípicas com citoplasma maduro do tipo célula intermediária	Células escamosas atípicas associadas com atrofia
Metaplasia escamosa madura atípica	Metaplasia escamosa imatura atípica
Células escamosas paraceratóticas atípicas	Células de reparo atípico

Fonte: Bueno, 2008.

#### **4.8 A NOMENCLATURA BRASILEIRA PARA LAUDOS CITOPATOLÓGICOS CERVICAIS**

No Brasil, em 1993, no esforço de ajustar a nomenclatura dos laudos citopatológicos, o Ministério da Saúde (MS), por meio do Instituto Nacional de Câncer (INCA) e da Sociedade Brasileira de Citopatologia, promoveu o Seminário Nacional sobre Nomenclatura e Controle de Qualidade dos Exames Citológicos e Prevenção do Câncer Cervicouterino. Tal nomenclatura foi estruturada de acordo com o Sistema Bethesda de 1988, sendo incorporada universalmente pelos laboratórios de Citopatologia que prestam serviço ao Sistema Único de Saúde (SUS) a partir de 1998 com a implantação em todo o país do Programa Viva Mulher – Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e da Mama.

Com a intenção de facilitar a equiparação dos resultados dos exames realizados no Brasil com os que são encontrados nas publicações científicas internacionais, buscou-se à similaridade da Nomenclatura Brasileira com o Sistema Bethesda. Na ocasião, objetivando-se o excelente desempenho laboratorial e servir como veículo dinamizador de melhor relação entre citologia e a clínica, foram propostos novos conceitos estruturais e morfológicos. Culminando com uma estrutura geral que facilita a informatização dos laudos, permitindo o monitoramento da qualidade dos exames citopatológicos realizados no SUS (INCA, 2012).

O Ministério da Saúde recomenda a utilização da Norma Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais (NBLC), vide Quadro 2, objetivando a classificação diagnóstica uniformizada e como norte de condutas estabelecidas para auxílio aos profissionais de saúde e às ações de organização de rede do SUS. Sendo a redução da confusão generalizada entre laboratórios e patologistas o principal objetivo do desenvolvimento desta nomenclatura, culminando com a desnecessária utilização de vários sistemas de classificação (AGUIAR, 2011).

**Quadro 2 - Classificação das anormalidades celulares do Colo do Útero**

<b>Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado (ASC)</b>	Possivelmente Não Neoplásicas (ASC-US)
	Não Podendo Afastar Lesão de Alto Grau (ASC-H)
<b>Células Glandulares Atípicas de Significado Indeterminado (AGC)</b>	Possivelmente Não Neoplásicas (AGC-US)
	Não Podendo Afastar Lesão de Alto Grau (AGC-H)
<b>Células Atípicas de Significado Indeterminado e Origem Indefinida (AOI);</b>	Possivelmente Não Neoplásicas
	Não Podendo Afastar Lesão de Alto Grau
<b>Atipias em Células Escamosas</b>	Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau (LSIL)
	Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau (HSIL)
	Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau, não podendo excluir Microinvasão (HSIL-MI)
	Carcinoma Epidermóide Invasor (Ca Epi)
<b>Atipias em Células Glandulares</b>	Adenocarcinoma <i>in situ</i> (AIS)
	Adenocarcinoma Invasor (Adeno)

Fonte: Adaptado das Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero (2016).

Logo, tem-se que a evolução das principais nomenclaturas utilizadas em laudos cervicais ajudam a entender como o Câncer Cervicouterino foi sendo desvendado ao longo dos tempos. Atualmente, conclui-se que tal patologia conta com um espectro de lesões menos severas, que sendo identificadas precocemente, há a possibilidade de se impedir um evento mais grave, como a instalação do Câncer; sempre havendo uma forte correlação com o HPV enquanto agente etiológico.

Cabe destacar que as nomenclaturas foram pela via da simplificação tendo como objetivos, resumidamente, tornar o exame cada vez mais reprodutível, facilitar o entendimento por parte dos profissionais de saúde e uniformizar a conduta terapêutica. Ainda em tempo, não se deve esquecer que os conhecimentos em Citopatologia Cervical são mutáveis e não estáticos, como a própria evolução dos sistemas de nomenclatura mostra, restando aos profissionais de saúde a necessidade de buscar em atualizações, formações e educação continuada em saúde, pois o resultado final será um conhecimento mais amplo e importante para a redução das taxas de mortalidade por este tipo de câncer.

## **5 METODOLOGIA**

### **5.1 DESENHO DO ESTUDO**

Estudo descritivo, analítico, ecológico, com abordagem quantitativa, visando a investigação sobre a relação entre a representatividade de Epitélio Glandular/Metaplásico e o quantitativo de exames positivos para alterações precursoras do Câncer de Colo do Útero nos exames de Colpocitologia Oncótica coletados nas Unidades de Saúde referenciadas no município de Belém-PA no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2021, cujos dados devidamente registrados nas Plataformas DATASUS e SISCAN/SISCOLO.

### **5.2 LOCAL E POPULAÇÃO EXAMINADA**

Fundado no ano de 1616 por imigrantes portugueses, o município de Belém, popularmente conhecido como Belém do Pará, é a capital do estado do Pará e uma das principais cidades da Região Norte do Brasil. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) é o segundo município mais populoso da Região Norte e o décimo primeiro mais populoso do país, com, aproximadamente, 1.506.240 belenenses e densidade demográfica de 1.421,9 habitantes por km<sup>2</sup> (IBGE, 2021).

De acordo com o Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD), faz-se uma das cidades com a melhor qualidade de vida, com o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de 0,746, considerado “Alto”, de modo a ocupar a vigésima segunda posição no ranking das capitais nacionais. Administrativamente, possui 71 bairros reconhecidos, organizados em 8 Unidades Básicas de Planejamento. O município conta, conforme levantamento na Plataforma DATASUS, com 92 Unidades de Saúde registradas para a coleta de Exames Colpocitológicos (IBGE, 2021).

**Figura 6 - Representação da cidade de Belém-PA**



Fonte: [www.foudation.wikimedia.org](http://www.foudation.wikimedia.org)

### **5.3 COLETA, PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS**

O estudo fundamentou-se na análise dos laudos dos Exames de Colpocitologia Oncótica realizados nas 92 Unidades de Coleta referenciadas no Programa de Prevenção ao Câncer de Colo do Útero do município de Belém-PA, no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2021. Tais dados foram extraídos e tabulados a partir dos registros constantes na Plataforma DATASUS, a qual se constitui uma ferramenta de domínio público responsável por quantificar e agrupar os dados enviados pelas Unidades de Saúde ao Sistema de Informação do Câncer (SISCAN/SISCOLO), sem a necessidade de exposição de dados pessoais dos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS).

As informações foram organizadas em planilhas no programa Microsoft Excel®, relacionando-as com as seguintes variáveis: Faixa Etária; Unidade de Coleta; Representação da Zona de Transformação (ZT) e dos Epitélios na amostra coletada (Escamoso, Glandular e/ou Metaplásico); e Resultados Citológicos Alterados representativos de malignidade [Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado, possivelmente não neoplásicas (ASC-US); Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado, não afastando Lesão de Alto Grau (ASC-H); Células Glandulares Atípicas de Significado Indeterminado, possivelmente não neoplásicas (AGC-US); Células Glandulares Atípicas de Significado Indeterminado, não

afastando Lesão de Alto Grau (AGC-H); Células Atípicas de Origem Indeterminada (AOI); Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau (LSIL); Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau (HSIL); Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau, não podendo excluir Microinvasão (HSIL-MI); Carcinoma Epidermóide Invasor (Ca Epi); Adenocarcinoma *in situ* (AIS); e Adenocarcinoma Invasor (Adeno)].

### 5.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos todos os laudos devidamente registrados na Plataforma DATASUS referentes aos Testes de Papanicolaou realizados nas 92 Unidades de Saúde do município de Belém-PA, no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2021.

### 5.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os Exames Colpocitológicos que não apresentavam em seus laudos nenhuma das supracitadas alterações celulares representativas de malignidade. Além disso, foram retirados os resultados das amostras rejeitadas ou consideradas insatisfatórias para a avaliação, as quais continham: Material Acelular ou Hipocelular (<10% do esfregaço) ou Leitura Prejudicada por fatores de obscurecimento (>75% do esfregaço) (Manual de gestão da qualidade para laboratório de Citopatologia / INCA, 2016).

### 5.3.3 ANÁLISE DOS DADOS

As variáveis supracitadas foram submetidas ao processo analítico e descritivo. Com o intuito de se avaliar a relação entre a representatividade do Epitélio Glandular e o quantitativo de exames para alterações precursoras do CCU e a associação entre a presença de Epitélio Glandular com a faixa etária das pacientes, foram realizados Testes de Associação Não Paramétricos (Qui-quadrado  $\chi^2$ ), nos quais resultados significativos foram considerados quando  $p < 0,05$ .

## 5.4 MONITORAMENTO INTERNO DE QUALIDADE (MIQ)

### 5.4.1 ÍNDICE DE POSITIVIDADE

O cálculo de tal marcador possibilita a apreciação da prevalência de alterações celulares nos exames e da sensibilidade do processo de rastreamento e de detecção de lesões na população em estudo. Por exemplo, a baixa positividade pode indicar que amostras positivas não estão sendo detectadas pelo laboratório, resultando em exames falso-negativos. Situações como essa

reforçam a necessidade de se intensificar os processos de Monitoramento Interno de Qualidade (MIQ) (Manual de gestão da qualidade para laboratório de Citopatologia / INCA, 2016).

$$\text{Fórmula} \rightarrow \frac{\text{N}^\circ \text{ de exames alterados por local e ano} \times 100}{\text{Total de exames satisfatórios}}$$

Levando-se sempre a população e o contexto histórico envolvidos, os resultados devem ser analisados seguindo os seguintes parâmetros:

- Muito baixa: abaixo de 2%;
- Baixa: entre 2% e 2,9%;
- Esperado: entre 3% e 10%;
- Acima do esperado: > 10%, levando em consideração que tais prestadores podem atender a serviços de referência secundária em patologia cervical (Manual de gestão da qualidade para laboratório de Citopatologia / INCA, 2016).

#### 5.4.2 PERCENTUAL DE EXAMES COMPATÍVEIS COM LESÃO INTRAEPITELIAL ESCAMOSA DE ALTO GRAU (HSIL)

As HSIL constituem-se nas verdadeiras precursoras do CCU, logo, representam o objetivo primordial de detecção para a prevenção do Câncer de Colo do Útero. Portanto, esse indicador é capaz de inferir a capacidade que o processo apresenta na constatação de lesões pré-malignas (Manual de gestão da qualidade para laboratório de Citopatologia / INCA, 2016).

$$\text{Fórmula} \rightarrow \frac{\text{N}^\circ \text{ de exames HSIL} \times 100}{\text{Total de exames satisfatórios}}$$

De acordo com o Ministério da Saúde (INCA, 2016), no Brasil esse marcador encontra-se abaixo dos apresentados pelos países nos quais o rastreamento apresentou bons resultados na diminuição das taxas de incidência e de mortalidade por Neoplasia Cervical. Isto posto, o MS estabeleceu o parâmetro de  $\geq 0,4\%$  para o indicador HSIL/Total de exames satisfatórios.

### 5.5 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto norteia-se nos preceitos da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, respeitadas as Normas de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução CNS 466/2012) do Conselho Nacional de Saúde. Desta feita, por se tratar de um estudo descritivo

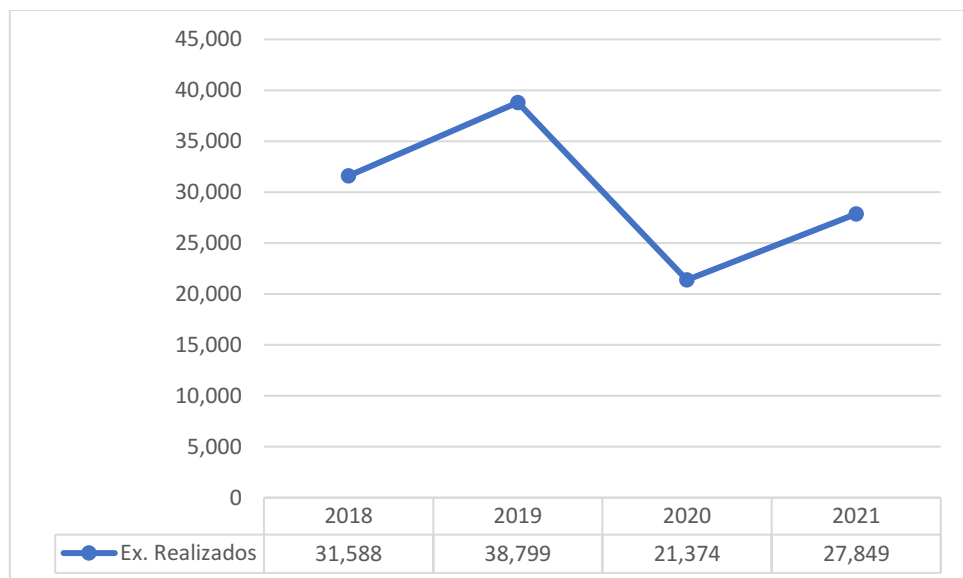
analítico baseado na utilização de informações secundárias de domínio público sem a identificação dos participantes, segue a Resolução 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde, a qual disserta sobre a abonação da avaliação pelo Comitê de Ética e Pesquisa (BRASIL, 2016).

## 6 RESULTADOS

No período de janeiro de 2018 a dezembro de 2021, de acordo com os registros disponíveis na Plataforma DATASUS, foram considerados adequados para a análise 484.736 exames de Colpocitologia Oncótica no estado do Pará, dos quais 119.610 realizados na cidade de Belém. Na capital do estado, mulheres com faixa etária entre 40-59 anos representaram o grupo com o maior número de exames realizados 53.134 (44,42%), seguido pelo grupo etário de 20-39 anos 44.210 (36,96%). Os extremos de idade, menores que 20 anos e maiores que 60 anos, corresponderam, respectivamente, a 4.515 (3,77%) e 17.750 (8,89%) da amostra.

No biênio 2018-2019, período pré-pandemia de SARS-CoV-2 (Covid-19), foram realizados 70.387 exames. Por sua vez, nos anos de 2020 e 2021, durante o curso pandêmico, 49.223 laudos foram registrados no sistema. Havendo, portanto, entre os anos de 2019 (38.799) e 2020 (21.374), uma redução de 45% na realização de Testes Preventivos do Câncer de Colo do Útero.

**Gráfico 1 - Quantitativo de exames realizados no período de 2018 a 2021**

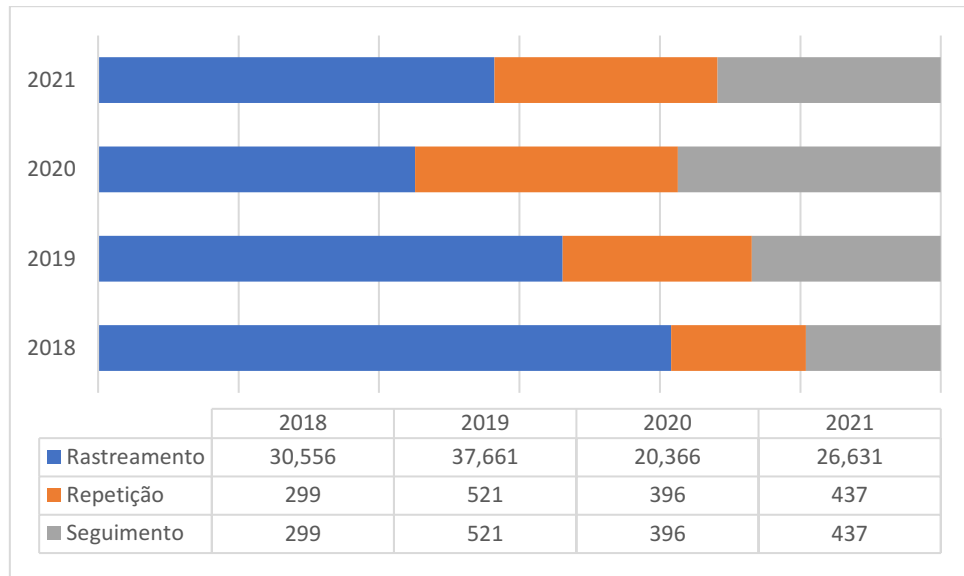


Fonte: Elaborado pelos autores. Dados extraídos da Plataforma DATASUS.

Ainda assim, o principal motivo identificado para a realização dos exames foi o rastreamento de lesões precursoras do CCU. Contudo, notou-se uma mudança nesse padrão nos

anos de 2020 e 2021, havendo um aumento percentual nas categorias de “Repetição” do teste (Exame Alterado ASCUS/Baixo Grau) e “Seguimento”, e um decaimento estatístico do “Rastreamento Oportunístico”. Como demonstrado no gráfico a seguir:

**Gráfico 2 - Razão para a busca e realização dos exames de PCCU, no período de 2018 a 2021**

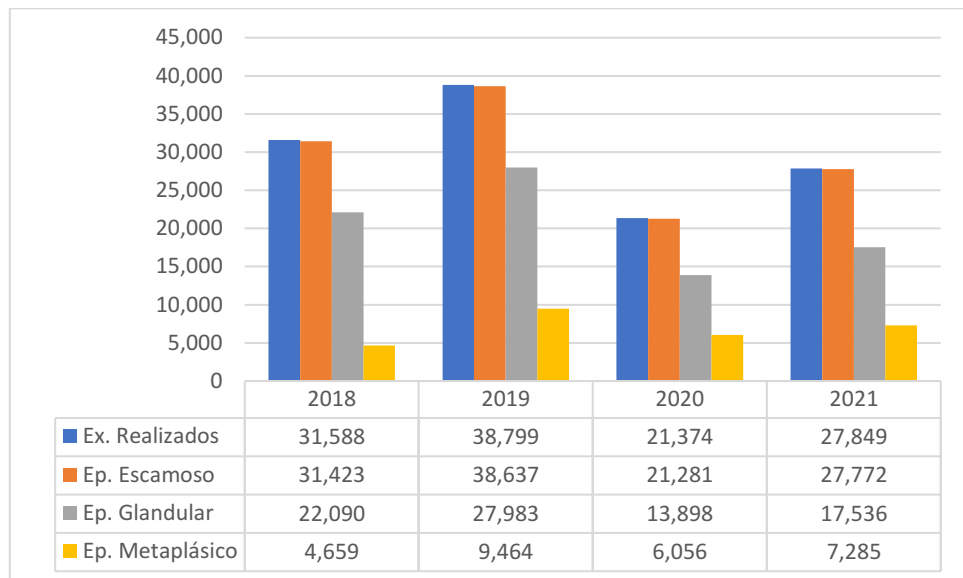


Fonte: Elaborado pelos autores. Dados extraídos da Plataforma DATASUS.

A frequência da representatividade dos Epitélios Escamoso, Glandular e/ou Metaplásico e da Zona de Transformação fora observada de acordo com o ano de realização do exame (Gráfico 3). A distribuição da Representatividade Glandular deu-se da seguinte forma: 2018 - 69,93%, 2019 - 72,12%, 2020 - 65,02% e 2021 - 62,96%, dos PCCUs com detecção da presença de Células Endocervicais. Por sua vez, a existência de elementos da ZT na amostragem total de testes foi a seguinte: 2018 - 71,92%, 2019 - 78,11%, 2020 - 74,47% e 2021-71,61%, com média do período de presença em 74,31% das lâminas.

Ao estudar a relação entre a representatividade epitelial e a faixa etária das pacientes (Gráfico 4), conclui-se que o grupo com maior expressão foi o que englobava indivíduos com menos de 20 anos até os 39 anos, nos quais foram realizados 48.725, com presença de elementos endocervicais em 77,14% (37.590).

**Gráfico 3 - Representatividade dos Epitélios Escamoso, Glandular e/ou Metaplásico de acordo com o ano de realização do exame**



Fonte: Elaborado pelos autores. Dados extraídos da Plataforma DATASUS.

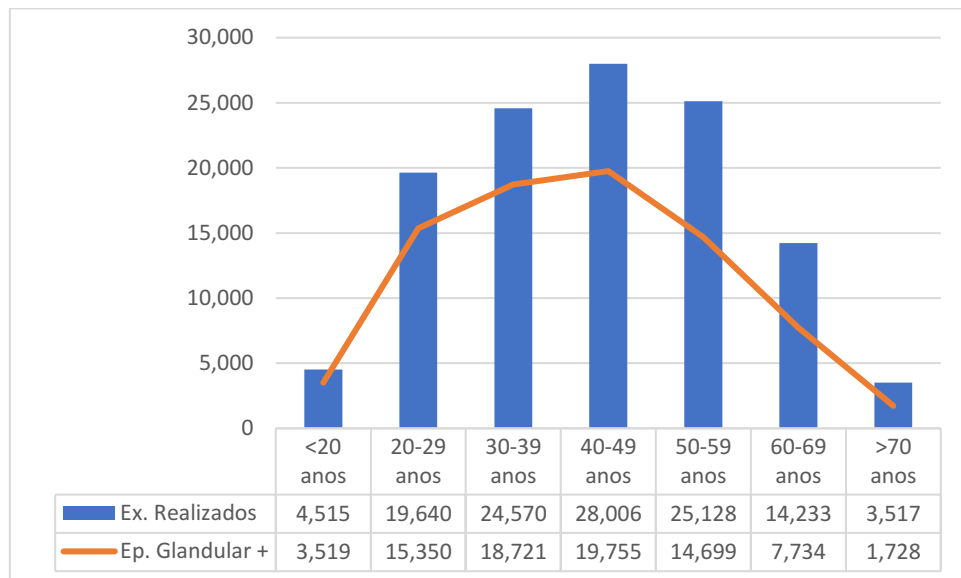
De modo oposto, o conjunto com mais de 50 anos constituiu-se nas menores taxas percentuais, com a presença detectada em, apenas, 56,34% (24.161) dos 42.878 Exames de Papanicolaou realizados no período. A série com idade entre 40-49 anos, fisiologicamente característica do momento de transição entre o Menacme e a Menopausa, apresentou Representatividade Glandular em 19.755 (70,5%) das 28.006 amostras referenciadas.

Estatisticamente, portanto, ao realizar o Teste Qui-quadrado, observou-se associação significativa entre a presença de Epitélio Glandular e o grupo etário das pacientes ( $p < 0,0001$ ). Sendo a diferença observada nos grupos 50-60 anos, com mais expressividade a partir de 60 anos e acima de 70 anos.

Das 119.610 Colpocitologias Oncóticas realizadas no referido período, 11.044 (9,23%) laudos exibiram alterações condizentes com lesões precursoras do CCU. Dessas, 9667 (87,5%) apresentavam epitélio característico do Canal Endocervical, de tal modo que 1377 (12,5%) eram constituídas apenas de Epitélio Escamoso.

Ao Teste de Qui-quadrado, concluiu-se que há relação significativa ( $p < 0,0001$ ) entre o quantitativo de exames positivos para alterações precursoras do Câncer de Colo Uterino e a representatividade amostral de Epitélio Glandular.

**Gráfico 4 - Distribuição por faixa etária da Representatividade do Epitélio Glandular nos exames de Colpocitologia Oncótica do período de 2018 a 2021**



Fonte: Elaborado pelos autores. Dados extraídos da Plataforma DATASUS.

Do quantitativo alterado, o tipo citológico mais frequente foram as “Atípicas em Células Escamosas”, perfazendo 62,9% (6957) dos exames; 5,8% do total realizado no período. Em tal grupamento, as Células Glandulares e a Zona de Transformação (ZT) estiveram presentes, respectivamente, em 6454 (92,7%) e em 6567 (94,4%) das amostras (Gráfico 5). Dentro desse subgrupo, as LSIL representaram 79,7% (5550), as HSIL 15,7% (1091), as HSIL-MI 2,6% (184), e, Carcinoma Epidermóide Invasor 1,9% (132).

**Tabela 1 - Diagnósticos de Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau (HSIL) por faixa etária em Belém-PA nos anos de 2018 a 2021**

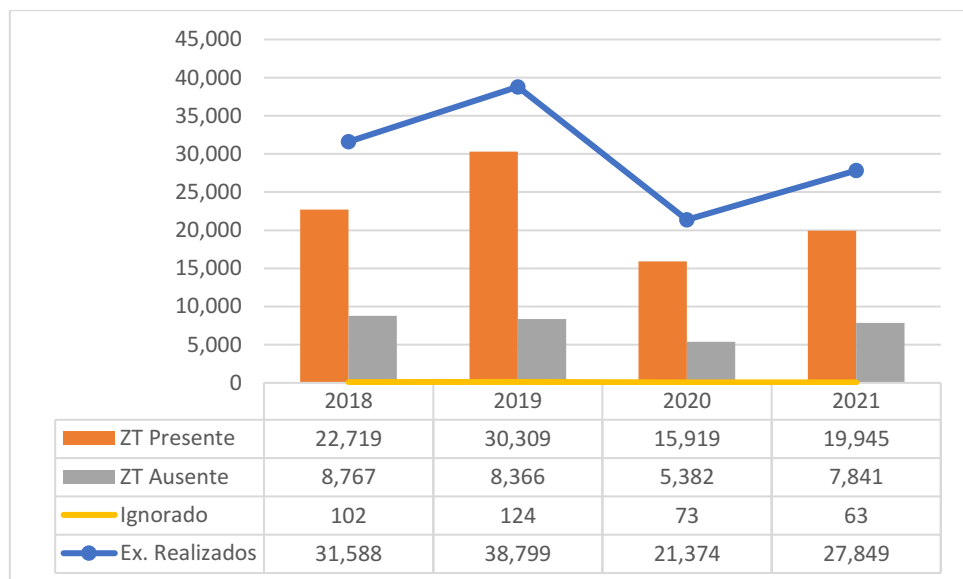
Ano/Idade	<20 anos	20-29 anos	30-39 anos	40-49 anos	50-59 anos	60-69 anos	>70 anos	Total
<b>2018</b>	3	33	39	46	27	24	4	<b>176</b>
<b>2019</b>	5	48	54	60	58	51	7	<b>283</b>
<b>2020</b>	3	27	32	43	59	24	12	<b>200</b>
<b>2021</b>	7	48	56	73	148	78	22	<b>432</b>
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>156</b>	<b>181</b>	<b>222</b>	<b>292</b>	<b>177</b>	<b>45</b>	<b>1091</b>

Fonte: Elaborado pelos autores. Dados extraídos da Plataforma DATASUS.

Os intervalos etários (Tabela 1) mais atingidos pelas Lesões Escamosas de Alto Grau (HSIL), as quais constituem as verdadeiras precursoras das alterações celulares pré-malignas e malignas relacionadas ao CCU, foram: 50-59 anos com 292 diagnósticos (26,76%), 40-49 anos com 222 exames (20,34%), seguidos por dois grupos com equivalência percentual, 30-39 anos (181) e 60-69 anos (177), respectivamente, referentes a 16,59% e 16,22% das amostras relativas a tal alteração citológica. Relata-se que no ano de 2020, houve um registro de HSIL em uma paciente com idade entre 10-14 anos.

As alterações condizentes com “Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado (ASC)” foram exibidas em 3636 lâminas (32,9%). No conjunto das ASCs, os resultados subdividiram-se em: ASC-US 2826 (77,7%) e ASC-H 810 (22,3%) das amostras em pauta. No total, o Epitélio Glandular esteve detectável em somente 75,6% (2749) e a ZT em apenas 80,4% (2925) dos casos (Gráfico 6).

**Gráfico 5 - Frequência de representatividade da Zona de Transformação (ZT) por exames realizados no período de 2018 a 2021**



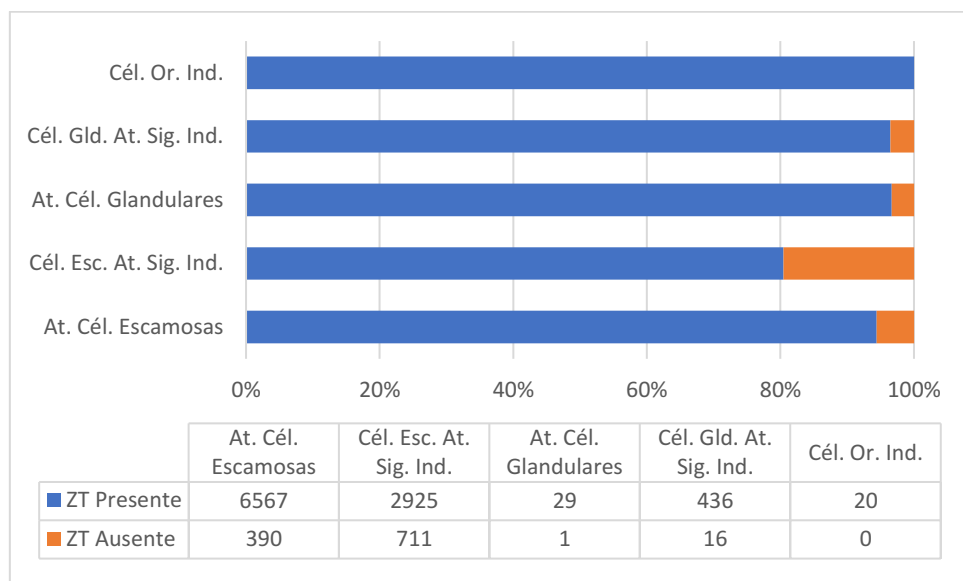
Fonte: Elaborado pelos autores. Dados extraídos da Plataforma DATASUS.

O terceiro grupo mais representativo foram as “Células Glandulares Atípicas de Significado Indeterminado (AGC)”, representadas em 452 (4,09%); 0,4% do total de exames. Ramificando-se em: 349 (77,2%) AGC-US e 103 (22,8%) AGC-H, com presença de representatividade da ZT em 96,4% e de células endocervicais em 93,14% (421) das espécimes (Gráfico 6).

Por sua vez, as “Atípias em Células Glandulares” estiveram presentes em 30 PCCUs (0,28%), com 17 diagnósticos de Adenocarcinoma in situ (AIS) e 13 laudos referente a Adenocarcinoma Invasor (Adeno). Tal grupamento foi o responsável pela maior taxa de exibição do Epitélio Glandular e da ZT: 96,6%, referente a 29 amostras (Gráfico 6).

Finalmente, as “Células Atípicas de Significado Indeterminado e de Origem Indefinida (AOI)” foram encontradas em 20 pacientes (0,18%) (Gráfico 6), divididas igualmente em “Possivelmente Não Neoplásicas” em 10 exames e “Não Podendo Afastar Lesões de Alto Grau” em outros 10 casos. Apresentando representatividade celular da Endocérvice em apenas 70% (14) das lâminas, a menor quota percentual do período. Porém, com 100% de representatividade relacionada à Zona de Transformação.

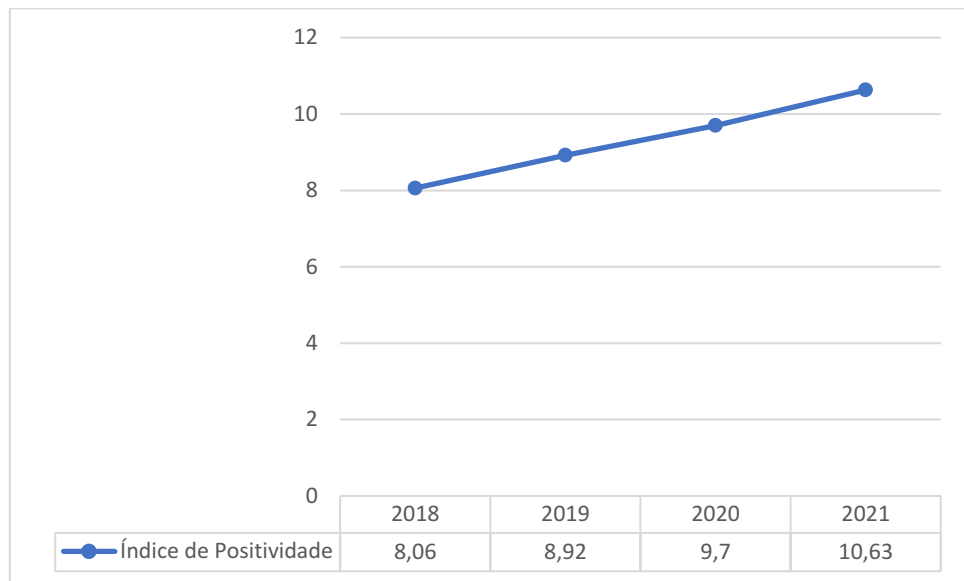
**Gráfico 6: Frequência de lesões precursoras do Câncer de Colo Uterino de acordo com a presença de elementos da Zona de Transformação (ZT)**



Fonte: Elaborado pelos autores. Dados extraídos da Plataforma DATASUS.

Isso posto, ao se calcular o Índice de Positividade (IP), marcador preconizado pelo Ministério da Saúde para a apreciação da prevalência de alterações celulares nos exames e da sensibilidade do processo de rastreamento e de detecção de lesões na população em estudo, percebe-se que o município de Belém se enquadrrou como “Esperado” nos anos de 2018 (8,06%), 2019 (8,92) e 2020 (9,70); e, “Acima do esperado” no ano de 2021 (10,63%), com taxa de detecção superior a 10% (Gráfico 7).

**Gráfico 7: Índice de Positividade (IP) para a detecção de lesões precursoras do Câncer de Colo do Útero em Belém-PA, entre os anos de 2018 e 2021**



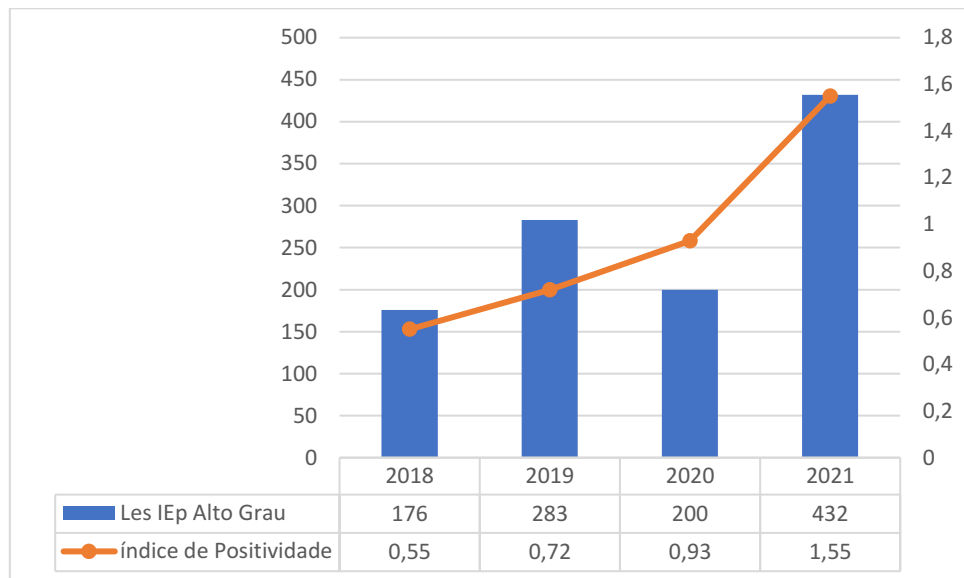
Fonte: Elaborado pelos autores. Dados extraídos da Plataforma DATASUS.

Outro indicador preconizado pelo MS para a verificação da efetividade de detecção das ações de rastreamento e de prevenção ao Câncer Cervical é a mensuração do “Percentual de Exames Compatíveis com Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau (HSIL)”, as quais constituem as verdadeiras precursoras das alterações celulares pré-malignas e malignas relacionadas ao CCU.

De acordo com o referencial teórico adotado no Brasil, estabeleceu-se que tal parâmetro deve ser considerado satisfatório quando  $\geq 0,4\%$ , visando uma evolução quantitativa progressiva a cada ano. No município de Belém, no período em voga, 1091 lesões condizentes com HSIL foram diagnosticadas, de modo que o Índice de Positividade Médio nos anos de 2018 a 2021 para a detecção dessas alterações foi de 0,91%.

Quando analisados separadamente os anos (Gráfico 8), percebe-se que houve progressão diagnóstica na série histórica, de tal forma que, em 2018, o Percentual de Exames Compatíveis com HSIL era de 0,55% e ao final do contexto analisado: 1,55%. Portanto, sempre se apresentando dentro dos limites recomendados pelo Ministério da Saúde.

**Gráfico 8: Percentual de Exames Compatíveis com Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau (HSIL) de acordo com os anos de 2018 a 2021**



Fonte: Elaborado pelos autores. Dados extraídos da Plataforma DATASUS.

## 7 DISCUSSÃO

A relação entre o HPV e o Câncer de Colo do Útero (CCU) foi esclarecida na década de 1980, por meio das pesquisas do virologista alemão Harald zur Hausen. Mais recentemente, vários estudos com técnicas moleculares e epidemiológicas atestaram que a infecção por certos grupos de Papilomavírus Humano faz-se o principal fator de risco para a gênese das neoplasias do Colo Uterino (GOODMAN, 2007; CORRÊA, 2017; GUERREIRO, 2021).

O Câncer de Colo do Útero necessita de 15 a 20 anos de infecção ativa para se desenvolver em mulheres com o sistema imunológico competente. Em pacientes com deficiências imunológicas esse tempo diminui para uma média de 5 a 10 anos. Tal fato embasa as técnicas de rastreamento atualmente preconizadas no Brasil, uma vez que permite que ações de detecção precoce sejam fomentadas (GAMARRA & VALENTE, 2010; VIEIRA et al., 2015; ROCHA et al., 2016).

No município de Belém, no período de 2018 a 2021, de acordo com os registros disponíveis na Plataforma DATASUS e considerados adequados para a análise os exames de Colpocitologia Oncótica apresentaram que mulheres com faixa etária entre 40-59 anos representaram o grupo com o maior número de exames realizados, seguida pelo grupo etário de 20-39 anos. Todavia, fez-se constante a realização de exames fora da faixa etária preconizada pelo Ministério da Saúde (25-64 anos), fato ocasionado pelo modelo de rastreamento adotado no país, considerado “Oportunístico”. Isso gera uma sobrecarga no sistema, uma vez que,

estima-se que 20%-25% dos exames realizados em solo nacional são em indivíduos que não se enquadram nas recomendações (Diretrizes Brasileiras de Rastreamento do Câncer de Colo Uterino / INCA, 2016).

O rastreio de lesões precursoras em mulheres com idade inferior a 25 anos, em conformidade com os estudos da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC, 1986), não tem impacto na redução da incidência ou da mortalidade por CCU. Concluiu-se que ao iniciar a busca ativa por alterações celulares aos 25 anos de idade, e não aos 20 anos, perder-se-á, apenas, 1% de redução da incidência cumulativa da Neoplasia Cervical (Diretrizes Brasileiras de Rastreamento do Câncer de Colo Uterino / INCA, 2016).

De acordo os estudos de Collaço et al. (2005) e de Tavares et al. (2007), o Exame de Papanicolaou é passível de críticas, uma vez que, para a devida análise citológica há o envolvimento de uma série de processos com forte componente de subjetividade, resultando em variabilidade diagnóstica. As principais causas de resultado falso-negativo estão relacionadas aos erros durante os momentos de coleta do material, de análise prévia minuciosa (Escrutínio) e de interpretação dos resultados citopatológicos.

Segundo Demay (1997), os erros básicos de coleta consistem na ausência de representatividade de células do Epitélio Glandular/Metaplásico, da Junção Escamocolunar (JEC), da escassez de células neoplásicas, das necroses e das inflamações presentes nos esfregaços. De tal modo a prejudicar a qualidade da análise citológica e a colocar em dúvidas a confiabilidade dos laudos e, portanto, do rastreio efetivo das lesões precursoras do Câncer de Colo do Útero. Relatam Amaral et al. (2008) que, aproximadamente, 60% dos resultados falso-negativos são decorrentes de imperfeições técnicas no momento da coleta, acarretando atrasos no diagnóstico e no manejo.

As Diretrizes Brasileiras de Rastreamento do Câncer de Colo Uterino (2016) versam que a presença de Epitélio Metaplásico e/ou Células Endocervicais, representativas da Junção Escamocolunar (JEC), conhecida como Zona de Transformação (ZT), são interpretadas como indicador da qualidade da coleta, devido ao fato de essa amostra objetivar a obtenção de elementos celulares representativos do local onde se situa a quase totalidade dos cânceres do colo do útero, uma vez que, as células metaplásicas imaturas são mais suscetíveis a carcinógenos, especialmente o Papilomavírus Humano (CORRÊA, 2017; DAMASCENO, 2020).

Nesse contexto, no período analisado, a distribuição da Representatividade Glandular deu-se da seguinte forma: 2018 - 69,93%, 2019 - 72,12%, 2020 - 65,02% e 2021 - 62,96%, dos PCCUs com detecção da presença de Células Endocervicais. Por sua vez, a existência de

elementos da ZT na amostragem total de testes foi a seguinte: 2018 - 71,92%, 2019 - 78,11%, 2020 - 74,47% e 2021-71,61%, com média do período de presença em 74,31% das lâminas. Quando analisadas, exclusivamente, as amostras com alterações celulares, a taxa de representação endocervical subiu para 87,5%.

Machado et al. (2018), em ensaio na cidade de Ponta Grossa-PR, observaram 49% de representatividade celular. Dessa feita, sugerindo que o desprovimento das células da endocérvice foi um fator limitante mais recorrente encontrado para o reconhecimento de alterações precursoras do CCU, uma vez que, estiveram presentes em 83,5% dos PCCUs com alterações citológicas. Abreu et al. (2020) referiram células do Canal Endocervical em 77,2% das amostras alteradas em uma UBS de São Paulo-SP.

Por sua vez, Damasceno (2020) relatou em seu estudo no município de Altamira-PA a representatividade de tais grupamentos celulares em 55,3% das amostras examinadas. Ademais, dissertou que a possibilidade de se encontrar alterações pré-malignas aumenta quando há Epitélio Glandular e/ou Metaplásico, de tal forma que, dentre as amostras alteradas, os elementos da endocérvice estavam presentes em 81% dos casos. Em consonância com os relatos de Silva et al. (2013), os quais apontam um aumento de 43% na sensibilidade para a detecção de atipias celulares quando na presença de elemento da Zona de Transformação.

Jakobczynski et al. (2018) na cidade de Videira-SC, visando analisar a qualidade da amostra, realizaram ciclos de capacitação com os profissionais responsáveis pela coleta das Colpocitologias. Os resultados apontaram um aumento nas habilidades técnicas e, portanto, eficácia, posto que, na amostragem anterior ao processo de qualificação, a representatividade glandular era de 55,4%, com Índice de Positividade de aproximadamente 3% para o rastreio de lesões pré-malignas. Posteriormente, a presença de Epitélio Glandular alcançou 85% das coletas, com Índice de Positividade atingindo 6,6%. À vista disso, tal ensaio reforça o fato de que a não representatividade endocervical pode resultar em laudos com resultados erroneamente falso-negativos, como defendido por Demay (1997).

Os dados referentes à Belém apontam que a representatividade epitelial apresentou maior expressão nos exames realizados no grupo que englobava indivíduos com menos de 20 anos até os 39 anos, com presença considerável de elementos endocervicais. De modo oposto, o conjunto com mais de 50 anos constituiu-se nas menores taxas percentuais, com a presença detectada em, apenas, metade dos 42.878 Exames de Papanicolaou realizados no período. A série com idade entre 40-49 anos, fisiologicamente característica do momento de transição entre o Menacme e a Menopausa, apresentou elevada Representatividade Glandular das 28.006 amostras referenciadas.

Os resultados apresentados por Damasceno (2020) foram semelhantes. O autor versa que o maior percentual de coleta do material endocervical e a identificação de células glandulares fez-se em idades mais jovens, estando presentes em 59,9% das amostras coletadas em mulheres abaixo de 40 anos; em 56,3% na faixa etária de 40 a 49 anos. Observando-se uma diminuição gradativa a cada década etária.

Discorrem Gauza et al. (2010) que com a presença do Epitélio Glandular e/ou Metaplásico durante a análise, aumenta-se em três vezes a viabilidade de identificação de afecções citológicas, sendo esse grupamento celular mais abundante no grupo etário de 30-59 anos, ocorrendo redução significativa após os 60 anos. Em suas análises descreveram a representatividade em 96,6% dos Exames de Papanicolaou com características alterações predecessoras do Câncer Cervical.

Tal fato ocorre devido alterações hormonais femininas (Hipoestrogenismo), ocasionando uma espécie de inversão do Orifício Cervical Externo em direção ao Canal Endocervical. Logo, havendo dificuldade para a realização da coleta desse material; explicando a menor representatividade desse grupamento celular na faixa etária em pauta (JUNQUEIRA, 2013; VIEIRA et al., 2015, DAMASCENO, 2020).

O Índice de Positividade (IP), marcador preconizado pelo Ministério da Saúde para a apreciação da prevalência de alterações celulares nos exames e da sensibilidade do processo de rastreamento e de detecção de lesões na população em estudo, para o município de Belém enquadrou-se na categoria “Esperado” nos anos de 2018 (8,06%), 2019 (8,92) e 2020 (9,70); e na categoria “Acima do esperado” no ano de 2021 (10,63%).

No estudo envolvendo o município de Altamira-PA, Damasceno (2020) deparou-se com valores de Índice de Positividade entre as categorias “Baixo” e “Muito Baixo”, ao realizar uma avaliação individual dos estabelecimentos de saúde, nos anos de 2014 a 2018. Quando efetuou uma análise geral do município, concluiu não haver uma uniformização na capacidade de detecção de afecções precursoras do CCU, julgando tal fato com um ponto que pode resultar em comprometimento das ações de rastreio.

As alterações condizentes com “Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado (ASC)” enquadraram-se nas Diretrizes do MS, as quais sugerem que esse tipo histológico não ultrapasse 5% dos diagnósticos. Do quantitativo alterado, o tipo citológico mais frequente foram as “Atipias em Células Escamosas” e em tal grupamento, as Células Glandulares e a Zona de Transformação (ZT) estiveram significativamente presentes.

Outro indicador preconizado pelo MS para a verificação da efetividade de detecção das ações de rastreio e de prevenção ao Câncer Cervical é a mensuração do “Percentual de Exames

Compatíveis com Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau (HSIL)”, as quais constituem as verdadeiras precursoras das alterações celulares pré-malignas e malignas relacionadas ao CCU. De acordo com o referencial teórico adotado no Brasil, estabeleceu-se que tal parâmetro deve ser considerado satisfatório quando  $\geq 0,4\%$ , visando uma evolução quantitativa progressiva a cada ano. Os intervalos etários mais atingidos pelas Lesões Escamosas de Alto Grau (HSIL), as quais constituem as verdadeiras precursoras das alterações celulares pré-malignas e malignas relacionadas ao CCU, foram: 50-59 anos, 40-49 anos, seguidos por dois grupos, 30-39 anos e 60-69 anos. Relata-se que no ano de 2020, houve um registro de HSIL em uma paciente com idade entre 10-14 anos.

No município de Belém, no período em voga, o Índice de Positividade Médio nos anos de 2018 a 2021 teve progressão diagnóstica na série histórica, sempre se apresentando dentro dos limites recomendados pelo Ministério da Saúde.

Nos anos de 2020 e 2021, os procedimentos ambulatoriais, como é o caso do Programa de Prevenção e Combate ao Câncer de Colo do Útero, foram enormemente impactados pela pandemia de SARS-CoV-2 (Covid-19). A população fora orientada por órgãos como o Conselho Federal de Medicina (CFM), a Agência Nacional de Saúde (ANS) e o Instituto Nacional do Câncer), de modo geral, a não procura dos serviços de coleta e a remarcação da realização dos PCCUs para um momento futuro. Dessa feita, em Belém-PA, houve, entre os anos de 2019 e 2020, uma redução de 45% na realização de Testes Preventivos do Câncer de Colo do Útero. Fato, também, demonstrado no estudo de Machado et al. (2018), o qual apontou uma redução de 74,25% no número de exames, quando comparados ao período pré-pandêmico e no de Miller et al. (2021), que detectou uma regressão de 82% nos métodos de rastreio no grupo de 30 a 65 anos durante o período de restrição de circulação (Lockdown).

O contexto histórico foi responsável pela mudança no padrão realização dos exames busca por lesões precursoras do CCU, tradicionalmente baseado no Rastreamento Oportunístico. No biênio 2020-2021, percebeu-se um aumento percentual das consultas com finalidade para “Repetição do Teste” e “Seguimento devido lesões prévias”, e diminuição do rastreio em população sem alterações diagnosticadas. Fato esse o provável responsável pela “seleção de exames alterados” e, conseqüentemente, pelo aumento vertiginoso para “Acima do esperado” do Índice de Positividade.

Em síntese, visando a maior efetividade das medidas de prevenção ao Câncer de Colo do Útero, faz-se necessário garantir uma boa qualidade de coleta, por meio de profissionais capacitados e com habilidade para a identificação das corretas regiões anatômicas, de modo a propiciar uma maior probabilidade de representatividade os Epitélios Glandular e/ou

Metaplásico, conseqüentemente ocasionando maior viabilidade de detecções das lesões precursoras do Câncer de Colo do Útero.

## 8 CONCLUSÃO

A realização do rastreio de lesões pré-malignas e malignas para o CCU, em larga escala na população, por meio do exame de Colpocitologia Oncótica é componente imperioso ao combate do Câncer de Colo de Útero. Sendo assim, a conscientização da população alvo, associada à melhoria dos postos de coleta do Exame Preventivo do Câncer do Colo do Útero e à qualificação das equipes de saúde da Atenção Primária fazem-se de suma importância.

Portanto, é de fundamental importância que medidas de educação em saúde sejam instituídas, de modo a incentivar o público alvo a procurar os serviços de saúde com o intuito de realizar o exame de Colpocitologia Oncótica Cervical de modo periódico, visando o diagnóstico precoce e a redução da mortalidade advinda dos casos de Câncer de Colo do Útero. Cabe a ressalva de que se faz necessário que os profissionais de saúde sejam capacitados para realizar a coleta e que estejam munidos dos materiais adequados para tal, como forma de garantir a melhor coleta, armazenamento e análise do material obtido.

## 9 REFERÊNCIAS

- ABREU, Keite C. A. Cerqueira de. Avaliação da adequabilidade da amostra sobre a detecção das lesões precursoras do câncer do colo do útero em uma unidade básica de saúde. Dissertação (Programa de Mestrado Profissional em Administração - Gestão em Sistemas de Saúde), Universidade Nove de Julho: São Paulo, 2020.
- AGUIAR, L.S. Avaliação crítica das nomenclaturas diagnósticas dos exames citopatológicos cervicais utilizadas no Sistema Único de Saúde (SUS). *Rev Bras Ginecol Obstet*; 33(3):144-9 1. 2011.
- AMARAL, Rita Goreti et al. Influência da adequabilidade da amostra sobre a detecção das lesões precursoras do câncer cervical. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v.30, n.11, p.556-60, 2008.
- ARAÚJO, FFB de. A Utilização de Vacinas Contra o HPV. (Monografia) Faculdade Boa Viagem e Centro de Consultoria Educacional. Recife, 2014.
- BERGERON, Christine. The 2001 Bethesda System. *Salud Publica de México*. México: vol. 45. 2003.

BORSATTO A. Z, VIDAL M. L. B, ROCHA R. C. N. P. Vacina contra o HPV e a Prevenção do Câncer do Colo do Útero: Subsídios para a Prática. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 57(1), p. 67-74, 2011.

BOTEGA, Gianna Chiemi Noguchi et al. A extensão universitária na prevenção do câncer de colo do útero em comunidades ribeirinhas no estado do Pará. *Revista Ciência em Extensão*, v. 12, n. 3, p. 22-36, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de vigilância das doenças transmissíveis. Coordenação geral do Programa Nacional de Imunizações. Informe técnico sobre a vacina contra o papilomavírus humano (HPV). Brasília: Dez 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de vigilância das doenças transmissíveis. Coordenação geral do Programa Nacional de Imunizações. Informe técnico sobre a vacina contra o papilomavírus humano (HPV) 6, 11, 16 E 18 (Recombinante). Brasília: Fev 2015.

BRASIL. Resolução nº 510 de 07 de abril de 2016. Disponível em: <https://priscilato.jusbrasil.com.br/artigos/782491193/precaucoes-na-pesquisa-em-ciencias-sociais-e-humanas-na-resolucao-n-510-2016-do-conselho-nacional-de-saude>

BUENO, K. S. Atipias escamosas de significado indeterminado: novas qualificações e importância na conduta clínica. *RBAC*, v. 40, n. 2, p. 121-128, 2008

CASARIN, MR; PICCOLI JCE. Educação em Saúde para Prevenção do Câncer de Colo do Útero em Mulheres do Município de Santo Ângelo/RS. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro, 2011 v. 16, n. 9, p. 3925-3932.

COLLAÇO, L. M. et al. Quality control in cervical cancer screening: Brazilian experience. *Acta Cytologica*, Chicago, v. 49, n. 6, p. 694-696, 2005.

CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. Vacina contra HPV na prevenção de câncer de colo de útero. Ministério da Saúde, 2013.

CONSOLARO, Márcia., MARIA-ENGLER, Silvy, Evolução das classificações para diagnóstico citológico. In: *Citologia Clínica Cérvico-Vaginal*. 1. ed. São Paulo: Roca. cap 10, p. 133-141. 2012

CORRÊA, C. S. L. Rastreamento do câncer do colo do útero em Minas Gerais: avaliação a partir de dados do Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO). *Cad. saúde colet.* 25 (3) . Jul-Sep 2017. <https://doi.org/10.1590/1414-462X201700030201>

DAMASCENO, H. C. Avaliação da qualidade da coleta em exames colpocitopatológicos com relação a presença do epitélio glandular/metaplásico para detecção de lesões precursoras do

câncer de colo uterino. *International Journal of Development Research*, Vol. 10, Issue, 12, pp. 42797-42802, December, 2020.

DEMAY, R. M. Common problems in Papanicolaou smear interpretation. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, Chicago, v. 121, n. 3, p. 229-238, 1997.

Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero / Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. – 2. ed. ver. Atual. - Rio de Janeiro: INCA, 2016.

GAMARRA, C., & VALENTE, J. Correção da magnitude da mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil. *Rev Saúde Pública* v. 44, n. 4, p. 629-38, 2010.

GAUZA, José Eduardo; POPE, Leonora Zozula Blind et al. A importância da amostra citológica adequada na detecção de lesões precursoras do câncer cérvico uterino. The magnitude of appropriate cytologic sample in the detection of precedent wounds of the uterine cervical cancer. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, v. 39, n. 4, 2010.

GOODMAN, A. Screening for cervical cancer: The current approach. 2007. Fonte: Family Practice Certification: <http://www.fpronline.com/article.cfm?ID=327>.

GUERREIRO, RN. Avaliação de dados epidemiológicos e colpocitológicos anormais coletados em Unidades de Saúde de município da região amazônica brasileira nos anos de 2018 – 2019. *Anais SANARCON*, 2021. Editora Sanar. Salvador, Bahia.

IBGE .Estimativas da população residente no Brasil e Unidades da Federação com data de referência em 1º de julho de 2021 (PDF). Disponível em: [www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br)

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero. Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica, abril de 2011. Disponível em: [http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/PROGRAMA\\_UTERO\\_internet.PDF](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/PROGRAMA_UTERO_internet.PDF). Acesso em março/ 2020.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Atlas da Mortalidade. Acesso em: 10/03/2021.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020. Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2020.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf> Acesso em: 28 maio 2021.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais. 3ª Ed. Rio de Janeiro: 2012.

INTERNATIONAL AGENCY OF RESEARCH ON CANCER. IARC Working Group on Evaluation of Cervical Cancer Screening Programmes. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. *British Medical Journal*, v. 293, n. 6548, p. 659-664, 1986.

JAKOBCZYNSKI, Juliana et al. Capacitação dos profissionais de saúde e seu impacto no rastreamento de lesões precursoras do câncer de colo uterino. *RBAC*, v. 50, n. 1, p. 80-5, 2018.

JUNQUEIRA, L.C. *Histologia Básica* [12 ed.]. - Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2013.

LEONG et al. Immunohistology Past, Present, and Future. *Adv Anato.Pathol*. Volume 17, Number 6, November 2010.

LETO MGP, Santos Jr GF, Porro AM, Tomimori J Infecção pelo papilomavírus humano: etiopatogenia, biologia molecular e manifestações clínicas. *An Bras Dermatol*. 2011;86(2):306-17.

MACHADO, Edinéia et al. Abordagem interdisciplinar: qualidade da coleta cervicovaginal na prevenção do câncer de colo uterino. *Revista Extensão em Foco*, nº 16, Jul./ Set., p. 12-25, 2018.

MALUF, M. Epidemiologia do HPV. In: P. E. LUCON A. M., HPV na Prática Clínica. São Paulo: ATHENEU RIO, p. 285, 2005.

Manual de gestão da qualidade para laboratório de Citopatologia / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância, Divisão de Detecção Precoce e Apoio a Organização de Rede. – 2. ed. rev. ampl. – Rio de Janeiro: 2016.

MAYO CLINIC. Pap smear. Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/pap-smear/about/pac-20394841>

MENDONÇA, Vilma. Mortalidade por câncer de colo do útero na cidade do Recife: Tendência temporal e perfil sócio-demográfico. 2006. 115 f. Tese (Mestrado em Saúde Materno Infantil) – Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira, Recife, 2006.

MILLER, M. J., Xu, L., Qin, J., Hahn, E. E., Ngo-Metzger, Q., Mittman, B., Tewari, D., Hodeib, M., Wride, P., Saraiya, M., & Chao, C. R. (2021). Impact of COVID-19 on Cervical Cancer Screening Rates Among Women Aged 21–65 Years in a Large Integrated Health Care System — Southern California, January 1–September 30, 2019, and January 1–September 30, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70(4), 109–113. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7004a1>.

- Nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos cervicais / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação-Geral de Prevenção e Vigilância, Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. – 3. ed. – Rio de Janeiro : Inca, 2012.
- NORONHA et al. Papilomavírus Humano (HPV) em Mulheres Submetidas a Rastreamento para Câncer de Cérvix Uterina, Belém – Pará – Brasil. DST - J bras Doenças Sex Transm 2011; 23(1): 5-11.
- OLIVER, CONSTANCE AND JAMUR, MARIA CÉLIA. Immunocytochemical Methods and Protocols. Third Edition. Human Press. 2010.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>. Acesso em: 26 de maio de 2021.
- PEDROSA, Michele Lopes. Perfil epidemiológico de mulheres portadoras de atipias escamosas de significado indeterminado atendidas pelo programa de controle do câncer de colo uterino no município do Rio de Janeiro. 199 f. Tese (Mestrado em Saúde Pública) - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2003.
- PONTES, Catharine de Araújo Crisóstomo. A evolução das nomenclaturas para laudos cervicovaginais Monografia (Lato Sensu) - Instituto Nacional de Ensino e Pesquisa; Curso de Citologia Clínica, Recife, 2014.
- RABIU KA, NZERIBE-ABANGWU UO, AKINLUSI FM, ALAUSA TG, DUROJAIYE IA. Comparison of Papanicolaou Smear Quality with the Anatomical Spatula and the Cytobrush-Spatula: A Single-Blind Clinical Trial. Niger Med J. 2019;60(3):126-132. doi:10.4103/nmj.NMJ\_49\_19
- ROCHA SMM, et al. Perfil dos exames citopatológicos do colo do útero. Rev Pan-Amaz Saude 2016; 7(3):51-55.
- RUSSOMANO, Fábio; MONTEIRO, A. C. Sampaio; MOUSINHO, R. Osta. O diagnóstico de células escamosas atípicas: uma avaliação crítica das recomendações diagnósticas. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 30, nº 11, p. 573-82, 2008.
- SILVA, Mariá Gonçalves Pereira da; ALMEIDA, Rosimary Terezinha de et al. Determinantes da detecção de atipias celulares no programa de rastreamento do câncer do colo do útero no Rio de Janeiro, Brasil. Revista Panamericana de Salud Pública, v. 34, p. 107-113, 2013. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/rpsp/2013.v34n2/107-113/#ModalArticles>
- SOLOMON, D., NAYAR, R. Sistema Bethesda para Citopatologia Cervicovaginal: Definições, Critérios e Notas Explicativas. 2ªEd. Rio de Janeiro: Revinter; 2005

SOUSA MS, et al. Perfil dos exames citológicos do colo do útero realizados no Laboratório Central do Estado do Pará. *Rev Pan-Amaz Saude* 2011; 2(2):27-32.

TAVARES, Suelene Brito do Nascimento et al. Controle da qualidade em citopatologia cervical: revisão da literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*, Rio de Janeiro, v. 53, n. 3, p. 355-364, 2007.

TRAESEL, DBO. Aplicação de marcadores imunológicos no prognóstico do câncer de colo de útero: o que há na atualidade. *Revista Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior*. Vol.4 nº3. 2020.

UGHINI, Sílvia Fischmann Osorio. Importância da qualidade da coleta do exame preventivo para o diagnóstico das neoplasias glandulares endocervicais e endometriais. UFRGS – Porto Alegre, RS, Brasil. Disponível em: [http://sbac.org.br/rbac/wp-content/uploads/2016/05/ARTIGO-7\\_RBAC-48-1-2016-ref.-434.pdf](http://sbac.org.br/rbac/wp-content/uploads/2016/05/ARTIGO-7_RBAC-48-1-2016-ref.-434.pdf). Acesso em: 28 jun. 2021.

VIEIRA et al. *Infectious Agents and Cancer* (2015) 10:21. DOI 10.1186/s13027-015-0017-x.

ZUR HAUSEN, H. Papillomaviruses Causing Cancer: Evasion From Host-Cell Control in Early Events in Carcinogenesis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 92, Issue 9, 3 May 200, Pages 690-698. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.9.690>