

**UNIVERSIDADE DE SANTA CRUZ DO SUL
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA E FARMÁCIA
CURSO DE FARMÁCIA**

Jéssica Bernhard

**ALTERAÇÕES CITOPATOLÓGICAS EM EXAMES DE PAPANICOLAOU NA
CIDADE DE SANTA CRUZ DO SUL**

Santa Cruz do Sul

2018

Jéssica Bernhard

**ALTERAÇÕES CITOPATOLÓGICAS EM EXAMES DE PAPANICOLAOU NA
CIDADE DE SANTA CRUZ DO SUL**

Trabalho de Conclusão apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade de Santa Cruz para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Dr^a Jane Dagmar Pollo Renner
Coorientador: Dr^a Aline Daniele Schuster

Santa Cruz do Sul
2018

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família, meus pais Simoni e Milton e ao meu padrasto Paulo por sempre me apoiarem, acreditarem em mim e incentivarem a seguir a diante.

Aos meus amigos e colegas, Daniela, Catiane, Elisa e Harley que me forneceram bons momentos e acreditaram no meu potencial nessa conquista.

Aos professores do curso, que foram muito importantes na construção do conhecimento. Em especial à minha orientadora Jane Dagmar Pollo Renner e minha coorientadora Aline Daniele Schuster, pela sabedoria transmitida e pelo encorajamento na realização deste trabalho.

A todos que tiveram alguma participação nessa conquista, Muito Obrigada!

*“A vida me ensinou a nunca desistir. Nem ganhar, nem perder,
mas procurar evoluir.”*

Charlie Brown Jr.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ANVISA** – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- ASC** – Célula Escamosa Atípica
- ASCH** – Célula Escamosa Atípica, não podendo descartar lesão de alto grau
- ASCUS** – Células Escamosas Atípicas de Significância Indeterminada
- CAF** – Cirurgia de Alta Frequência
- CCU** – Câncer do Colo do Útero
- CEP** – Comitê de Ética em Pesquisa
- CNS** – Conselho Nacional de Saúde
- CP** – Citopatológico
- DNA** – Ácido Desoxirribonucleico
- HPV** – Papiloma Vírus Humano
- HSC** – Hospital Santa Cruz
- HSIL** – Lesão Intraepiteliais de Alto Grau
- INCA** – Instituto Nacional do Câncer
- IST** – Infecção sexualmente transmissível
- JEC** – Junção Escamocolunar
- LSIL** – Lesão intra-epitelial Escamosa de Baixo Grau
- NIC** – Neoplasia intraepitelial cervical
- OMS** – Organização Mundial de Saúde
- SIL** – Lesão Intraepitelial
- SISCAN** – Sistema de Informação do Câncer
- SISCOLO** – Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero
- SISMAMA** – Sistema de Informação do Câncer de Mama
- SPSS** – Statistical Package for the Social Sciences
- SUS** – Sistema Único de Saúde
- UNISC** – Universidade de Santa Cruz do Sul
- WHO** – World Health Organization

RESUMO

O câncer de colo uterino (CCU) é uma doença que apresenta alto potencial de prevenção e cura quando diagnosticado precocemente. Normalmente é assintomática e a sua evolução é lenta, havendo fases pré-clínicas detectáveis e curáveis. O CCU é o terceiro câncer mais frequente na população feminina e a quarta causa de morte de mulheres por neoplasia no Brasil. Desde a implantação do exame preventivo na década de 1990, houve um avanço no país na sua capacidade de realizar diagnóstico em que 70% dos casos diagnosticados, antes disto, era considerada uma doença invasiva. Diante do exposto, este estudo teve como objetivo determinar as alterações citopatológicas em mulheres que realizam exame de Papanicolaou pelo Sistema Único de Saúde em um laboratório da cidade de Santa Cruz do Sul/RS. Para isso, foram coletados dados de laudos citopatológicos no laboratório utilizando o acesso ao sistema de informação ao câncer para visualização dos laudos de exames realizados em 2017 no município de Santa Cruz do Sul. Foram selecionadas as variáveis referentes à idade e a alteração citopatológica. Os dados foram analisados por estatística descritiva no SPSS versão 25.0. Resultados: No ano de 2017, 6.332 mulheres realizaram o exame citopatológico onde 79 laudos apresentam alguma atipia celular, destas 32,9% obtinham somente o epitélio escamoso, 67,1% apresentavam epitélio escamoso e glandular. Das atipias celulares, a mais frequente foi em células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) em 38 laudos, as lesões de baixo grau (LSIL) foram mais prevalentes em mulheres com idade inferior a 25 anos, e as lesões de alto grau (HSIL) em mulheres com mais de 55 anos de idade. Em relação à idade das mulheres, observou-se maior frequência entre a faixa etária de 34 a 40 anos e a média de 39,7 anos. Conclusão: Foi possível observar que as atipias celulares mais frequentes foram em células escamosas atípicas de significado indeterminado, as LSIL foram mais prevalentes em mulheres com idade inferior a 25 anos, HSIL em mulheres com mais de 55 anos de idade. Assim ressalta a importância do exame de citopatológico, o qual pode diagnosticar precocemente as neoplasias cervicais, além da importância da coleta realizada corretamente por profissionais qualificados para garantir a qualidade dos resultados.

Palavras chave: Câncer do Colo do Útero. Papanicolaou. Lesões citopatológicas. Papilomavírus Humano.

ABSTRACT

Cervical cancer (UCC) is a disease that has a high potential for prevention and cure when diagnosed early. It is usually asymptomatic and its evolution is slow, with detectable and curable pre-clinical phases. The CCU is the third most frequent cancer in the female population and the fourth cause of death of women due to neoplasia in Brazil. Since the implantation of the preventive exam in the 1990s, there has been a breakthrough in the country in its ability to perform a diagnosis in which 70% of the cases diagnosed before this were considered an invasive disease. In view of the above, this study aimed to determine the cytopathological changes in women who underwent Papanicolaou examination by the Unified Health System in a laboratory in the city of Santa Cruz do Sul / RS. To do so, we collected data from cytopathological reports in the laboratory using the information system for cancer to view the results of the examinations carried out in 2017 in the city of Santa Cruz do Sul. The variables referring to age and cytopathological alteration were selected. Data were analyzed by descriptive statistics in SPSS version 25.0. Results: In 2017, 6,332 women underwent cytopathological examination, where 79 cases had some cellular atypia, 32.9% of which had scaly epithelium, 67.1% had squamous and glandular epithelium. Of the most common atypical squamous cells of unspecified significance (ASC-US) in 38 reports, low grade lesions (LSIL) were more prevalent in women younger than 25 years, and high grade lesions (HSIL) in women over 55 years of age. Regarding the age of the women, a higher frequency was observed between the age group of 34 to 40 years and the mean of 39.7 years. Conclusion: It was possible to observe that the most frequent atypical cells were atypical squamous cells of undetermined significance, LSIL were more prevalent in women younger than 25 years, HSIL in women over 55 years of age. Thus, the importance of cytopathological examination, which can diagnose cervical neoplasias early, and the importance of the collection performed correctly by qualified professionals to guarantee the quality of the results is highlighted.

Keywords: Cervical cancer; Papanicolaou; Cytopathologic lesions; Human papillomavirus.

SUMÁRIO

<u>1 INTRODUÇÃO</u>	8
<u>2 OBJETIVOS</u>	10
<u>2.1 Objetivo geral</u>	10
<u>2.2 Objetivos específicos</u>	10
<u>3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</u>	11
<u>3.1 Câncer do Colo do Útero</u>	11
<u>3.1.1 Epidemiologia</u>	12
<u>3.2 Papilomavírus Humano (HPV)</u>	13
<u>3.2.1 Característica do Vírus</u>	13
<u>3.2.2 Transmissão e Fatores de Risco</u>	15
<u>3.3 Citopatologia</u>	16
<u>3.3.1 Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado</u>	18
<u>3.3.2 Lesões Intraepitelial de Baixo Grau (LSIL)</u>	19
<u>3.3.3 Lesões Intraepitelial de Alto Grau (HSIL)</u>	20
<u>3.3.4 Carcinoma</u>	21
<u>3.4 Tratamento</u>	23
<u>4 MATERIAIS E MÉTODOS</u>	24
<u>4.1 Local da Pesquisa</u>	24
<u>4.2 População e Amostra</u>	24
<u>4.3 Delineamento da Pesquisa</u>	24
<u>4.4 Critérios de Inclusão e Exclusão</u>	24
<u>4.5 Critério de Ética em Pesquisa</u>	24
<u>4.6 Procedimentos Metodológicos</u>	25
<u>4.6.1 Técnica de Coleta</u>	25
<u>4.6.2 Análise de Dados</u>	25
<u>4.7 Divulgação dos Dados</u>	25
<u>4.8 Riscos e Benefícios</u>	25
<u>5 RESULTADOS</u>	26
<u>6 DISCUSSÕES</u>	28
<u>7 CONCLUSÃO</u>	30
<u>REFERÊNCIA</u>	31
<u>ANEXOS</u>	35
<u>Anexo A: Aprovação do Comitê de Ética da UNISC</u>	36
<u>Anexo B: Informações fornecidas nos laudos</u>	40

1 INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino (CCU) é uma doença que apresenta alto potencial de prevenção e cura quando diagnosticado precocemente. Normalmente é assintomática e a sua evolução é lenta, havendo fases pré-clínicas detectáveis e curáveis (MELO et al., 2017). O CCU é o terceiro câncer mais frequente na população feminina e a quarta causa de morte de mulheres por neoplasia no Brasil. Desde a implantação do exame preventivo na década de 1990, houve um avanço no país na sua capacidade de realizar diagnóstico em que 70% dos casos diagnosticados, antes disto, era considerada uma doença invasiva. Atualmente 44% dos casos são de lesão precursora do câncer, chamada *in situ* (INCA, 2018). Para o ano de 2018, no Brasil, a estimativa é de 16.370 novos casos de acordo com dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2018).

Essa neoplasia tem início na forma de uma lesão precursora, que pode ou não evoluir para um processo invasivo no decorrer de um período de 10 a 20 anos. Esse intervalo de tempo, relativamente longo, permite que ações preventivas sejam realizadas com o objetivo de romper a cadeia epidemiológica da doença. A redução substancial na incidência e mortalidade por câncer do colo do útero em alguns países tem sido associada à implementação de programas de rastreio de base populacional (DAMACENA; LUZ; MATTOS, 2017).

O CCU tem relação direta com a infecção por alguns tipos de HPV de alto risco (WHO, 2016). Os HPV causam uma gama diversificada de lesões epiteliais. Mais de 180 tipos diferentes de HPV foram identificados com base na análise da sequência de DNA, com cada um sendo associado com infecção em locais específicos do epitélio. (DOORBAR, 2006). Mais de 75 % dos casos de câncer são devidos à infecção pelo vírus Papilomavírus Humano (HPV) dos subtipos 16 e 18 de alto risco (CONSOLARO; ENGLER, 2014). O exame de Papanicolaou tem sido o método mais utilizado para rastrear as lesões cervicais, onde a efetividade de detecção associada ao tratamento do câncer em estágios iniciais mostra uma redução das taxas de incidência que chegam a 90% quando se apresenta boa cobertura de rastreamento, juntamente com a vacinação de crianças e adolescentes contra o HPV, poderá prevenir a maioria dos cânceres do colo do uterino (INCA, 2016; WHO, 2016).

Diante do exposto o objetivo do estudo foi determinar qual a prevalência de alterações citopatológicas em mulheres que realizam exame de Papanicolaou pelo Sistema Único de Saúde nas cidades de Santa Cruz do Sul.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Determinar qual a prevalência de alterações citopatológicas em mulheres que realizam exame de Papanicolaou pelo Sistema Único de Saúde nas cidades do Vale do Rio Pardo.

2.2 Objetivos específicos

- ✓ Analisar laudos citopatológicos e verificar as alterações celulares benignas, malignas das amostras de Papanicolaou através de consulta de dados no Sistema de Informação do Câncer (SISCAN) em um laboratório de referência em exames citopatológicos da cidade de Santa Cruz do Sul.
- ✓ Verificar a relação entre as lesões citopatológicas e a idade;
- ✓ Verificar a presença de alterações celulares a partir de infecções causadas por Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) como Herpes, HPV, *Chlamydia trachomatis* e *Trichomonas vaginalis*;
- ✓ Verificar a presença do epitélio escamoso e glandular nas amostras cervicovaginais;

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Câncer do Colo do Útero

O CCU é uma doença que apresenta alto potencial de prevenção e cura quando diagnosticado precocemente. Normalmente é assintomática e a sua evolução é lenta, havendo fases pré-clínicas detectáveis e curáveis (MELO et al., 2017). Em torno de 80% dos casos informados estão nos países em desenvolvimento com o nível socioeconômico baixo, o CCU ainda é um problema de saúde entre a população feminina, apresentando altas taxas de prevalência e mortalidade (MELO et al., 2009).

O CCU é uma das principais causas de morte em mulheres de todo o mundo. Estima-se que 500.000 novos casos ocorram anualmente. No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o CCU é o terceiro câncer mais comum em geral, e a quarta principal causa de morte por câncer em mulheres (ELEUTÉRIO et al., 2017).

Mais de 75 % dos casos de câncer são devidos à infecção pelo HPV dos subtipos 16 e 18 de alto risco. Embora exista mais de meio milhão de casos de HPV identificados anualmente, a maioria são infecções de baixo grau e se resolverão espontaneamente dentro de dois anos. A progressão de lesões de alto grau e câncer é vista na presença de outros fatores cancerígenos. As etapas envolvidas ao câncer cervical se iniciam com a transmissão do HPV, seguida da persistência de infecção viral de HPV de alto risco oncogênico, a progressão de um clone celular com infecção persistente a uma lesão pré-cancerosa e a invasão tumoral (Figura 1) (CONSOLARO; ENGLER, 2014).

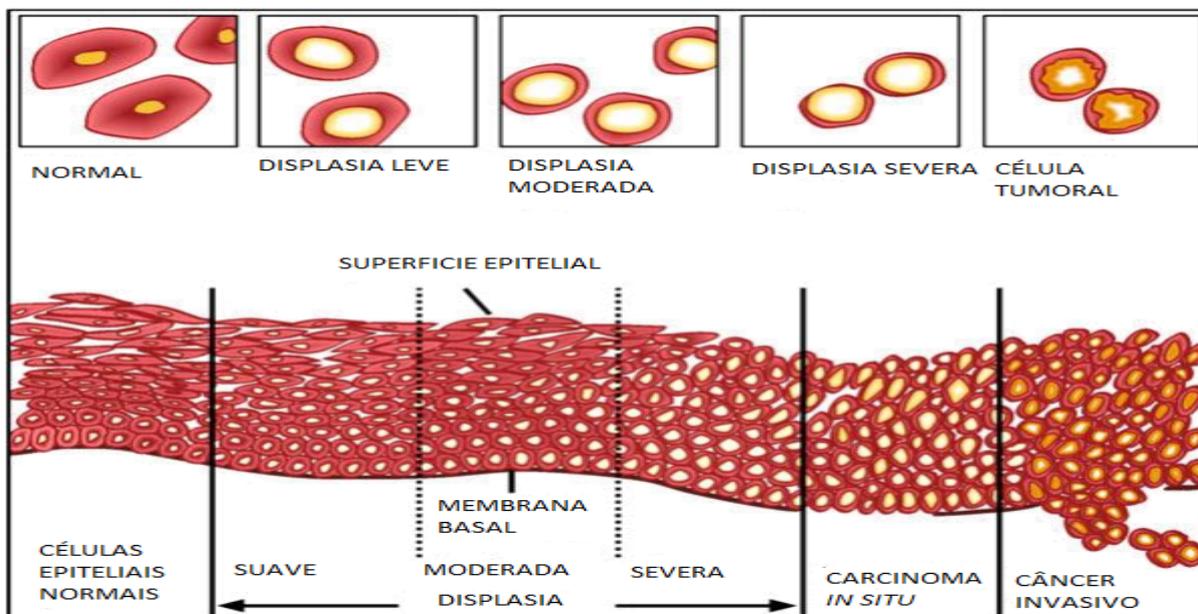


Figura 1: progressão do câncer cervical

Fonte: GAMA, 2010.

Essa neoplasia tem início na forma de uma lesão precursora, que pode ou não evoluir para um processo invasivo no decorrer de um período de 10 a 20 anos. Esse intervalo de tempo, relativamente longo, permite que ações preventivas sejam realizadas com o objetivo de romper a cadeia epidemiológica da doença. A redução substancial na incidência e mortalidade por câncer do colo do útero em alguns países tem sido associada à implementação de programas de rastreio de base populacional. O método convencional para rastreamento da neoplasia é o exame citopatológico do colo do útero, ou teste de Papanicolau, considerado de baixo custo, simples e de fácil execução (DAMACENA; LUZ; MATTOS, 2017).

3.1.1 Epidemiologia

Segundo o INCA (2018), avaliam para o Brasil cerca de 16.370 novos casos de câncer do colo do útero para o ano de 2018, tendo um risco considerado de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres, ocupando a terceira posição. Esta neoplasia ocupa o sétimo lugar no ranking mundial, sendo o quarto tipo mais comum na população feminina. As taxas de incidência mudam de Região para Região, indo de 9,9/100 mil nas Regiões com maior desenvolvimento para 15,7/100 mil nas áreas menor desenvolvimento (INCA, 2018).

Apesar do crescimento do número anual de casos, o CCU caiu do ranking de segunda neoplasia mais incidente no mundo, em 1975, para o sétimo lugar, em 2012, devido à diminuição da incidência nos países em processos de desenvolvimento econômico juntamente com a implantação dos programas de prevenção e controle efetivo (WHO, 2016).

3.2 Papilomavírus Humano (HPV)

No começo do século XX, iniciaram-se as pesquisas sobre o papilomavírus. Em 1933 o papilomavírus foi isolado como o possível agente etiológico de verrugas em colos uterinos. No ano de 1950, foi descoberto o potencial carcinogênico dos HPV em pacientes com epidermodisplasia verruciforme. Na década de 70 surgiu um gradual interesse pelo vírus e no início dos anos 1980 houve um rápido crescimento das pesquisas sobre os HPV 16 e 18, que foram identificados e comprovados sua relação com o câncer cervical (LETO et al., 2011).

Os HPVs causam uma gama diversificada de lesões epiteliais. Mais de 150 tipos diferentes de HPV foram identificados com base na análise da sequência de DNA, com cada um sendo associado com infecção em locais específicos do epitélio. Em um nível evolutivo, os HPVs se enquadram em vários grupos ou gêneros distintos, e as lesões que causam têm características diferentes (DOORBAR, 2006). O método convencional para rastreamento e detecção da neoplasia é o exame citopatológico do colo do útero, ou teste de Papanicolaou, considerado de baixo custo, simples e de fácil execução (DAMACENA; LUZ; MATTOS, 2017). Este método introduziu em 1949 antes que a causa do câncer do colo do útero fosse conhecida. Desde a sua introdução, o esfregaço de Papanicolaou ajudou a reduzir a incidência de câncer do colo do útero e as taxas de mortalidade em cerca de metade a dois terços (BURD, 2003).

3.2.1 Característica do Vírus

O HPV é um vírus da família *Papoviridae* - gênero *Papillomavirus*, que formam partículas virais icosaédricas sem envelope, com cerca de 55nm de

diâmetro. Possuem um DNA circular de fita dupla, medindo de 7500 a 8000pb. O HPV infecta células epiteliais mucosas e cutâneas do tecido epitelial pavimentoso estratificado e produz vírions na medida em que estas células se diferenciam. Por isso o ciclo de vida do HPV é designado ciclo viral dependente da diferenciação (SILVA et al., 2003). Seu genoma pode ser dividido em três regiões principais: uma região de controle (LCR-long control region), uma região “E” precoce (*E-early*) e uma região “L” tardia (*L-late*) (Figura 2). Os HPVs permanecem por longos períodos de vida em seu hospedeiro. Diversos tipos de HPVs podem ser encontrados em sítios aleatórios de pele normal em humanos e animais, o que aumenta o período de vida latente é uma característica presente nesse vírus (LETO et al., 2011).

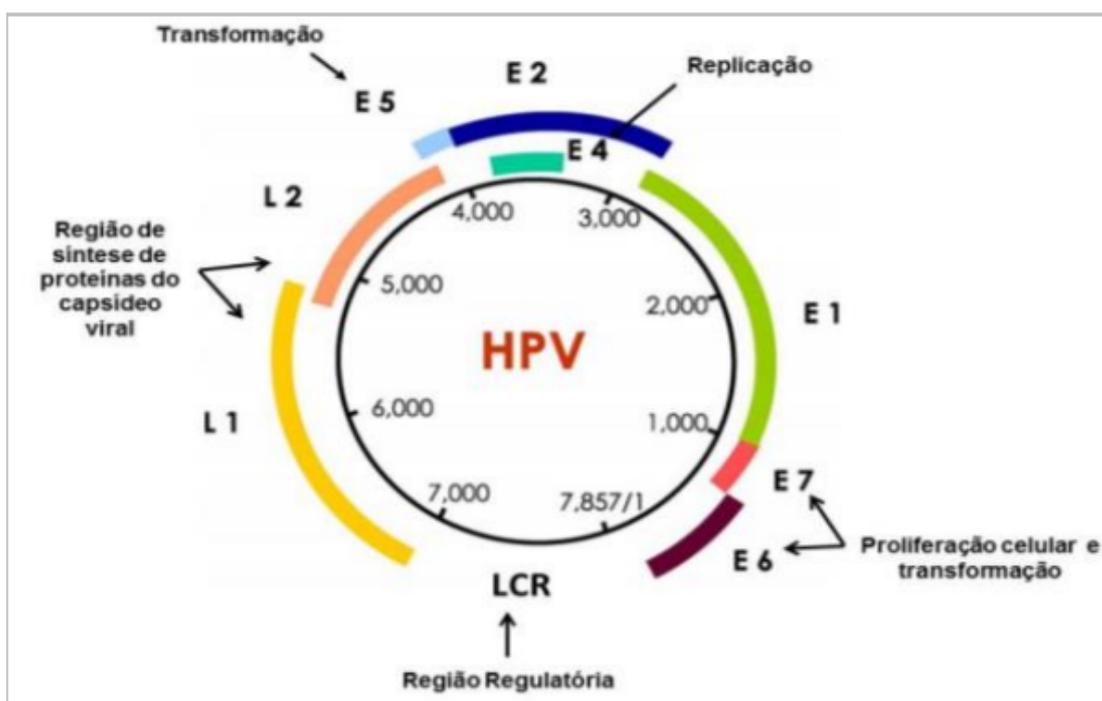


Figura 2: Representação esquemática do genoma do HPV. Regiões precoce (*Early*) e tardia (*Late*) e a LCR (*Long Control Region*), que corresponde à região regulatória.

Fonte: MUNHOZ, 2006

Atualmente existem mais de 150 genótipos diferentes de HPV e sendo divididos em baixo risco e alto risco. Os tipos de baixo risco estão relacionados ao surgimento de lesões benignas como verrugas (HPVs tipo 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81), e os de alto risco estão associados ao processo de carcinogênese (HPVs tipo 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82), sendo os

tipos HPV 16 e 18 relacionados a mais de 70% dos casos de câncer cervical (DIAS et al., 2014).

3.2.2 Transmissão e Fatores de Risco

A transmissão do HPV pode ocorrer pelo contato direto ou indireto com o indivíduo que tem a lesão. Disfunções na barreira epitelial por traumatismos, pequenas agressões ou macerações provocam perda de solução de continuidade na pele, possibilitando a infecção viral (CUBIE, 2013; LETO et al., 2011). Em torno de 40% das mulheres sexualmente ativas são infectadas pelo HPV (BERGAMO et al, 2004). Na maioria dos casos a transmissão do HPV se dá pela via sexual. Podendo também ocorrer transmissão não sexual, através de toalhas, roupas íntimas, transmissão vertical (gestacional) durante o parto vaginal se houver lesão no canal. Apesar de que, ainda não se saiba por quanto tempo o vírus resista fora do organismo, considera-se que a transmissão por fômites seja viável por um curto período de tempo. O vírus pode permanecer muito tempo em um estado de latência, podendo ser de três semanas a oito meses, com uma média de três meses quando contamina uma célula, na maioria dos casos o desenvolvimento está relacionado com o sistema imunológico de cada pessoa (FREDIZZI et al., 2008).

Alguns dos fatores de risco envolvidos nesse processo neoplásico, o HPV é apontado como principal, porém admite-se que outros cofatores estão associados no desenvolvimento neoplásico do CCU, como a multiplicidade de parceiros sexuais, início precoce da atividade sexual, histórico de IST, tabagismo, desnutrição, a situação socioeconômica, fragilidade das estratégias de saúde, higiene íntima inadequada, uso prolongado de contraceptivos orais, fatores imunológicos, hormonais e a baixa escolaridade. O vírus HPV ainda está relacionado com a ocorrência de cânceres nas regiões da vulva, pênis, ânus e de cabeça e pescoço (SANTOS; SOUZA, 2013).

Uma metanálise de CCU e contraceptivos hormonais salientou que o risco de câncer cervical aumenta conforme a duração do uso de anticoncepcionais orais, de modo que o uso de 10 anos está associado a uma duplicação do risco em relação a não usuárias. Os dados sugerem que esse risco diminui após a cessação do uso de anticoncepcionais orais, mas o risco ainda é significativamente elevado para uso que

cessou há mais de 8 anos atrás. A hipótese seria o estrogênio ou progestagênicos que aumentam a expressão do gene do HPV no colo do útero através de mecanismos de receptor de progesterona e elementos de resposta hormonal no genoma viral (MUNHOZ et al., 2006).

3.3 Citopatologia

Dr. George Papanicolaou em 1940 tentou classificar as células cervicais que observava, acreditando ser a representação de lesões neoplásicas, onde ocorreram diversas modificações que incorporaram progressivamente o conhecimento adquirido sobre a história natural dessas lesões, sempre na tentativa de melhorar a correlação cito-histológica. Criou uma nomenclatura que procurava expressar se as células observadas eram normais ou não. Assim falava-se em classes I, II, III, IV, e V, em que classe I indicava ausência de células atípicas ou anormais; a classe II, citologia atípica, mas sem evidências de malignidade; a classe III, citologia sugestiva, mas não conclusiva de malignidade; classe IV, citologia fortemente sugestiva de malignidade; e classe V, citologia conclusiva de malignidade (INCA, 2012).

Foi introduzido no ano de 1949 o exame de Papanicolaou ou pré-câncer, que é um método manual realizado por profissionais que permite a identificação de células sugestivas de pré-invasão até lesões malignas, através de coloração multicrômica de lâminas contendo células cervicais esfoliadas. O exame Papanicolaou deve ser oferecido às mulheres entre 25 e 65 anos e às que iniciaram a atividade sexual antes dessa faixa etária, se o resultado for negativo, um exame deverá ser feito novamente após 3 anos. Caso sejam encontradas lesões pré-cancerosas nos esfregaços, elas podem ser tratadas e curadas antes da progressão ao câncer, com isso, é possível a detecção do câncer com maior frequência e as taxas de incidência e mortalidade da doença vêm baixando até os dias de hoje (CORRÊA et al., 2017; DAHER; HODA, 2017; INCA, 2011; JORGE et al., 2011).

A colposcopia é um exame complementar a técnica de Papanicolaou que auxilia no rastreamento do câncer de colo do útero e no diagnóstico do HPV, ou seja, o exame direciona o local adequado para a coleta do material. Este exame é indicado nas situações de existência de lesões do colo do útero perceptíveis no

exame ginecológico de rotina ou quando são observadas alterações celulares através do exame Papanicolaou (GAMA, 2010). O exame colpocitológico é um método acessível e rápido que pode ser utilizado no rastreamento da infecção, no colo do útero, e permite localizar as lesões pré-malignas e o carcinoma invasivo inicial em mulheres com citologia anormal (PINHEIROS et al., 2013).

A coleta de uma amostra citopatológica requer um espéculo e iluminação adequada para visualizar toda a superfície do colo do útero, os materiais utilizados na coleta cérvico-vaginal são: escova cilíndrica endocervical plástica ou de “nylon”, escova cônica ou espátula de Ayre. O profissional realiza a coleta de amostras da superfície do colo do útero, ectocérvice e da endocérvice com auxílio de uma espátula ou escova e transfere a amostra para uma lamina (Figura 3). A amostra deve ser identificada a lápis e transportada ao laboratório, onde é processada e interpretada por profissional capacitado (WHO, 2016).

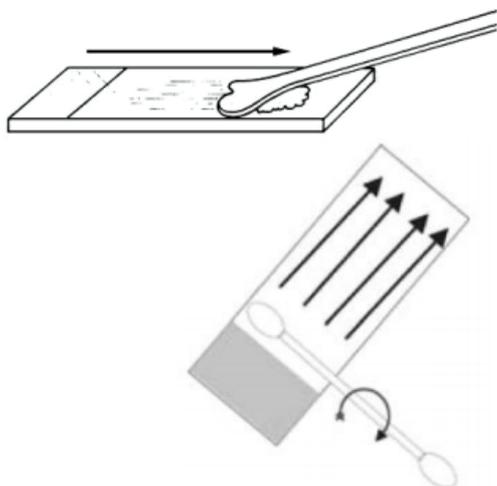


Figura 3: As amostras obtidas das regiões da ectocérvice e da endocérvice devem ser distribuídas na lâmina em sentidos opostos.

Fonte: GAMA, 2010.

No ano de 1988 foi introduzido o sistema de Bethesda, onde a citopatologia cervical passou a ser relatada com os princípios de terminologia, incluindo terminologia clara, uniforme e reprodutível, refletindo a compreensão mais atual da neoplasia cervical. Sua última versão atualizada ocorreu em 2014, que inclui uma avaliação da adequação do espécime, se há evidência de lesões e da gravidade das

lesões (MITTELDORF, 2016). O sistema Bethesda classificou as células em diferentes níveis, descritos a seguir.

3.3.1 Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado

A expressão precursora da nova categoria “Células escamosas atípicas – ASC” era a interpretação mais amplamente definida de células escamosas atípicas de significado indeterminado. ASC se refere a alterações citológicas sugestivas de lesão intraepitelial escamosa (SIL), mas insuficiente para seu diagnóstico definitivo (SALOMON, 2005). Esta categoria está subdividida em atipia de células escamosas de significado indeterminado (ASC-US), correspondendo à maioria dos casos e atipia de células escamosas, não sendo possível excluir lesão intraepitelial escamosa de alto grau (ASC-H) (LIMA, 2012).

As atipias de células escamosas de significado indeterminado representam 90 a 95% dos casos, e as atipias de células escamosas em que não é possível descartar uma lesão de alto grau, 5 a 10%. As células com ASCUS (Figura 4) possuem leve aumento na relação núcleo-citoplasma, seus núcleos são aumentados em até 3 vezes a área da célula intermediária, apresentam paraqueratose com crescimento nuclear leve e irregularidades de membrana nuclear. A categoria de atipia de células escamosas em que não é possível descartar uma lesão de alto grau (ASC-H) é utilizada em citologias que lembram algumas lesões intraepitelial de alto grau (HSIL). Em estudos tem-se encontrado entre 37 a 60% portadores de HSIL em casos de HPV de alto risco (GUAJARDO, 2013).

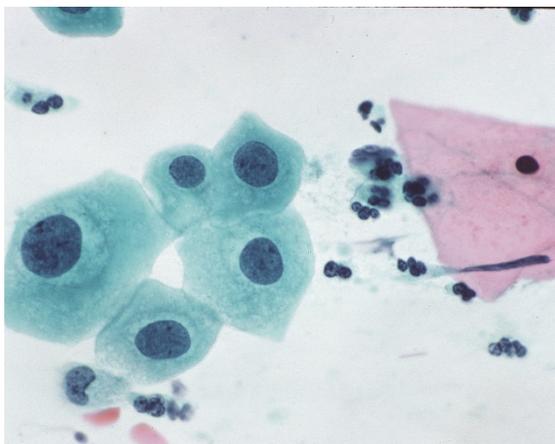


Figura 4: Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) vs. intra-escamosas de baixo grau.

Fonte: BETHESDA, 2014.

3.3.2 Lesões Intraepitelial de Baixo Grau (LSIL)

As alterações de células escamosas associadas à infecção pelo HPV abrangem displasias leves, condilomas planos e NIC 1 (SALOMON, 2005). A LSIL representa a manifestação citológica da infecção causada pelo HPV, altamente prevalente e com potencial de regressão frequente, especialmente em mulheres com menos de 30 anos. A prevalência de LSIL foi de 0,8% de todos os exames citopatológicos realizados no Brasil, em 2013 (INCA, 2016).

Segundo KOSS e GOMPEL (2006), a origem da maioria destas lesões seria o epitélio escamoso maduro da cérvix, e, devido à área estar exposta ao meio externo, supõe-se a alta taxa de regressão espontânea dessas lesões. A Figura 5 representa a LSIL, onde se observam células de núcleo aumentada. Além disso, o quadro citológico é formado por células isoladas e em grupos com citoplasma maduro, coilócitos e disqueratócitos na superfície do epitélio (GAJARDO, 2013; KOSS; GOMPEL, 2006).

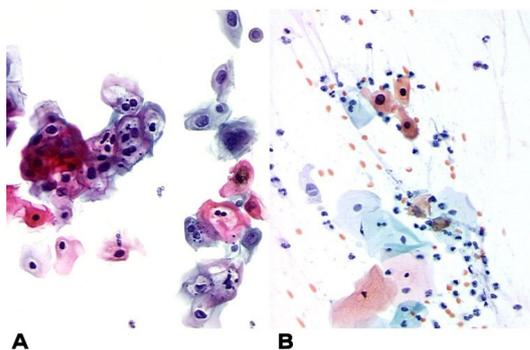


Figura 5: A e B Lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL)

Fonte: IARC, 2004

3.3.3 Lesões Intraepitelial de Alto Grau (HSIL)

Com a introdução da terminologia Bethesda, se uniram três categorias; displasia moderada (NIC 2), displasia acentuada (NIC 3), e carcinoma *in situ* em uma única categoria chamada lesão intraepitelial de alto grau (HSIL). As lesões são caracterizadas células redondas ou ovais, com epitélio reestruturado, podendo variar tamanho das células e grau de alteração do núcleo (Figura 6). As células são escamosas, imaturas e menores que na LSIL, e o núcleo é geralmente aumentado, mas pode ser pequeno. Algumas das lesões podem possuir células com citoplasma abundante e anormalmente queratinizado, com núcleos grandes e hiper cromáticos, cromatina borrada, pleomorfismo, anisocariose e hiper cromasia (KOSS; GOMPEL, 2006; WRIGHT, 2005).

A prevalência desse diagnóstico citopatológico no Brasil foi de 0,26% de todos os exames realizados e de 9,1% de todos os exames alterados em 2013. Cerca de 70% a 75% das mulheres com laudo citopatológico de HSIL apresentam confirmação histopatológica desse grau de doença e em 1% a 2%, de carcinoma invasor (INCA, 2016). A maioria das mulheres com resultado citopatológico de HSIL vai apresentar NIC 2 ou NIC 3 confirmada por biópsia, identificada durante a colposcopia. Consequentemente se a NIC confirmada por biópsia não foi identificada na colposcopia em uma mulher com interpretação citopatológica de HSIL, todo o material citológico e histológico deve ser revisto (SALOMON, 2005).

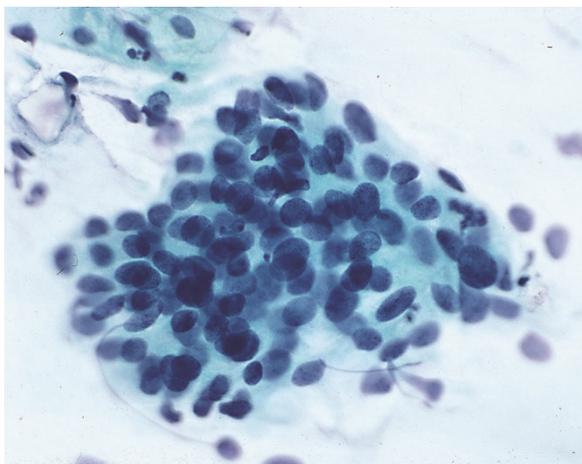


Figura 6: Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) forma frequentemente aglomerados hipercromáticos.

Fonte: BETHESDA, 2014.

3.3.4 Carcinoma

O carcinoma escamoso invasivo compreende aproximadamente 75% dos tumores malignos do colo uterino. Sua evolução ocorre a partir de etapas precursoras, as chamadas lesões pré-cancerosas, as lesões de baixo grau e as células neoplásicas podem romper a membrana basal invadindo o estroma subjacente com capacidade de metástase, não sendo obrigatório este caminho, o carcinoma pode evoluir de uma HSIL sem a progressão a partir de LSIL (CONSOLARO; ENGLER, 2014; LIMA, 2012; WRIGHT, 2005).

O carcinoma é dividido em três tipos histológicos: o carcinoma queratinizante, carcinoma não queratinizante e carcinoma de pequenas células. As células anormais geralmente são visualizadas nos esfregaços em maior quantidade de citoplasma (com exceção do carcinoma de pequenas células) que as células das HSIL. A cromatina irregularmente distribuída e o frequente nucléolo de tamanho e forma variados são comuns nas células (CONSOLARO; ENGLER, 2014; KOSS; GOMPEL, 2006; LIMA, 2012;).

O carcinoma de células escamosas queratinizante (figura 7) é diferenciado por ser um tumor rico em queratina, costumam originar-se no epitélio escamoso da ectocérvice e por produzirem verrugas (KOSS; GOMPEL, 2006). Atingindo em torno de 10 a 15% do total de carcinomas, as células se apresentam isoladas, em pouca quantidade, sendo típico haver uma variação no tamanho e a forma é típica, com

células caudadas e fusiformes. Os núcleos variam muito de tamanho com cromatina granular (WRIGHT, 2005).

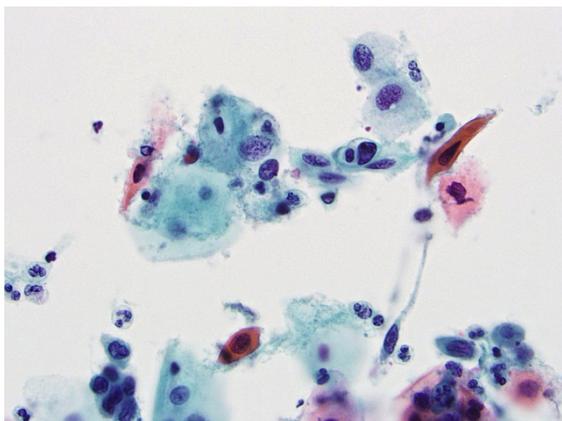


Figura 7: Carcinoma de células escamosas, queratinizantes.

Fonte: BETHESDA, 2014.

O tipo mais frequente é o carcinoma de células escamosa não queratinizante (figura 8), originado na junção escamocolunar (JEC) que é uma linha que pode estar tanto na ecto como na endocérvice, dependendo da situação hormonal da mulher, onde as células aparecem isoladas ou em agregados, as diferenças na forma se tornam menos evidentes e o núcleo é grande, irregular e hipercromático. Apresenta frequente diátese tumoral (CONSOLARO; ENGLER, 2014; LIMA, 2012).

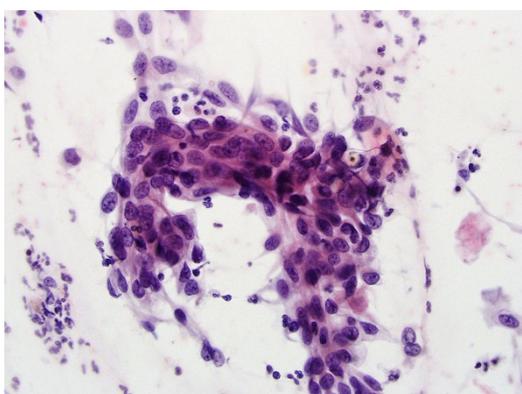


Figura 8: Carcinoma de células escamosas não queratinizante

Fonte: BETHESDA, 2014.

O tipo um pouco mais raro de tumor é o carcinoma de células pequenas, sendo frequente em 5 a 10% dos casos. É localizado na endocérvice e composto por pequenas células, as quais apresentam citoplasma escasso e núcleos de

formato redondo ou ovoide, hipercrômico, com cromatina densa (CONSOLARO; ENGLER, 2014; KOSS; GOMPEL, 2006).

3.4 Tratamento

O tratamento adequado deve ser feito em mulheres com lesões precursoras, com profissionais capacitados. O objetivo é destruir ou eliminar as regiões do colo do útero identificadas como precursoras. O processo envolve destruição de tecidos anormais por cauterização ou congelamento ou ainda a retirada cirúrgica de tecidos anormais (WHO, 2016). Os tratamentos ablativos e por excisão constituem duas formas de tratamento cirúrgico ambulatorial da neoplasia intraepitelial cervical (NIC). A crioterapia, a eletrocoagulação, a coagulação fria e a ablação a laser são métodos de tratamentos ablativos da SIL. A cirurgia de alta frequência (CAF) com eletrodos de alça fina e a excisão eletrocirúrgica cilíndrica com eletrodos de agulha longa são as principais formas de tratamento ambulatorial por ablação de pacientes com SIL, a principal vantagem da CAF com relação à crioterapia é que ela faz a excisão do epitélio comprometido em vez de destruí-lo, o que permite o exame histológico (SELLORS; SANKARANARAYANAN).

A imunização antes da exposição ao HPV resulta em proteção durável tanto para mulheres quanto para homens (OSIS; DUARTE; SOUSA, 2014). Para o controle do HPV, foram desenvolvidas vacinas profiláticas capazes de prevenir a infecção por HPV, a vacina bivalente ajuda a proteger o organismo contra a infecção pelos tipos 16 e 18, que, juntos, são responsáveis por aproximadamente 70% dos tumores de colo de útero, já a vacina quadrivalente protege o organismo contra a infecção pelos tipos 6, 11, 16 e 18 de HPV onde os tipos 6 e 11 de HPV, são causadores de 90% das verrugas anogenitais ou condilomas. (CONSOLARO; ENGLER, 2014; INCA, 2012). As duas vacinas (quadrivalente, aprovada em 2006 e bivalente, aprovada em 2008) estavam, até 2013, disponíveis apenas no setor privado de saúde no Brasil. A Sociedade Brasileira de Imunização recomenda que as vacinas sejam ministradas entre nove e vinte e seis anos de idade (OSIS; DUARTE; SOUSA, 2014).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Local da Pesquisa

O estudo foi realizado no Laboratório Santa Cruz pertencente ao Hospital Santa Cruz – HSC, localizado na cidade de Santa Cruz do Sul – RS. O Laboratório Santa Cruz tem sua data de fundação no ano de 1932 e seu início faz parte da configuração e necessidades do Hospital Santa Cruz, inicialmente administrado pela Congregação das Irmãs São Francisco de Assis até o ano de 1996.

Atualmente o Laboratório Santa Cruz tem oito unidades, para atender as oito unidades o Laboratório Santa Cruz conta com um quadro de funcionários treinados, sendo formado por bioquímicos e biomédicos para realização e análise dos exames, coletoras, área de atendimento ao público com atendentes que se dividem em turnos e equipe de *back office* dando apoio na área administrativa.

4.2 População e Amostra

Foi realizado um estudo dos laudos citopatológicos de mulheres que realizaram o exame Papanicolaou no Laboratório Santa Cruz através de consulta de dados no Sistema de Informações do Câncer (SISCAN). Foram avaliados laudos citopatológicos das mulheres das cidades de Santa Cruz do Sul, no período de 2017.

4.3 Delineamento da Pesquisa

Foi realizado um estudo descritivo retrospectivo transversal e observacional, onde serão analisados laudos citopatológicos de mulheres das atendidas na cidade de Santa Cruz do Sul no período de 2017.

4.4 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos no estudo todos os laudos de mulheres que realizaram o exame de Papanicolaou no período de 2017, não sendo excluído nenhum.

4.5 Critério de Ética em Pesquisa

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC) para apreciação, a fim de obedecer devidamente aos aspectos éticos da pesquisa que será executada, conforme a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Foi aprovado com o parecer 2.809.304 (ANEXO A)

4.6 Procedimentos Metodológicos

Os laboratórios que realizam a análise das amostras do exame Papanicolau pelo SUS têm implantado um sistema de informação do CCU. O SISCOLO foi desenvolvido pelo INCA, juntamente com o Departamento de Informática do SUS (Datusus), onde se possibilita acesso a informações de perfil das pacientes e as lesões que acometem, além da qualidade dos exames, entre outros (ANEXO B). Atualmente o sistema utilizado é o SISCAN, uma versão em plataforma web que integra o SISCOLO e o SISMAMA (INCA, 2005).

4.6.1 Técnica de Coleta

Os dados foram coletados de laudos citopatológicos no Laboratório Santa Cruz. Para isso foi utilizado o acesso ao sistema SISCAN para visualização dos laudos de exames realizados em 2017 no município de Santa Cruz do Sul. Foram selecionadas as variáveis referentes a lesões citopatológicas, idade das mulheres, início da atividade sexual, paridade, uso de anticoncepcional, quantidade de parceiros, outras infecções ginecológicas.

4.6.2 Análise de Dados

Os dados foram plotados no programa Microsoft Office Excel e analisados no SPSS versão 25.0. Foram realizadas estatísticas descritivas das variáveis, em que se avaliarão as frequências, médias e desvio padrão.

4.7 Divulgação dos Dados

Os dados da pesquisa serão apresentados na disciplina de conclusão de curso e posteriormente apresentado ao laboratório Santa Cruz e em qualquer outro tipo de trabalho científico.

4.8 Riscos e Benefícios

Não houve nenhum risco para as mulheres participantes do projeto, já que foram coletados somente dados clínico-epidemiológicos. Os benefícios foram apresentar a epidemiologia de lesões devido ao HPV para a equipe de saúde do local e para a Vigilância Epidemiológica de Santa Cruz do Sul.

5 RESULTADOS

Foram avaliados 6.332 laudos de exame citopatológico (CP), em que 79 laudos apresentam atipias celulares. A média de idade das mulheres foi de entre 39,70 anos e a faixa etária mais frequente foi entre 34 a 40 anos (22,78%) (Tabela1). Os epitélios encontrados nos laudos mostram que 32,9% obtinham somente o epitélio escamoso, 67,1% apresentavam epitélio escamoso e glandular.

Tabela 1: Idade e diagnóstico descritivo do exame citopatológico no ano de 2017, no Laboratório Santa Cruz.

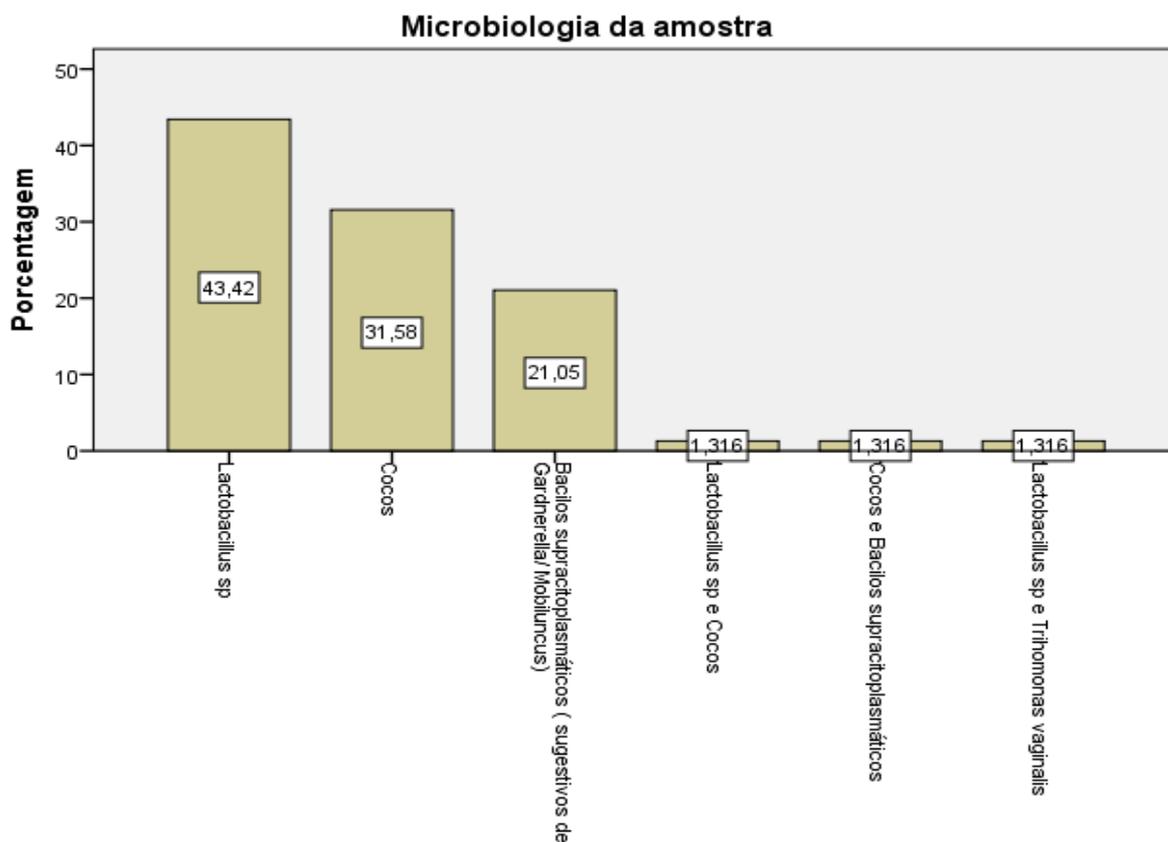
Variáveis	N (%)
Idade	
Inferior a 25 anos	13 (16,5)
26-33	11 (3,9)
34-40	18 (22,8)
41-47	15 (19,0)
48-54	12 (15,2)
Mais que 55 anos	10 (12,7)
Epitélios Representados na Amostra	
Escamoso	26 (32,9)
Glandular	0 (0,0)
Metaplásico	0 (0,0)
Escamoso e glandular	53 (67,1)
Alterações Celulares	
Normal	70 (88,6)
Inflamação	6 (7,6)
Atrofia com inflamação	3 (3,8)
Radiação	0 (0,0)
Atipias Celulares	
ASC-US	38 (48,1)
ASC-H	12 (15,2)
LSIL	17 (21,5)
HSIL	12 (15,2)
Total	79

Legenda: ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado; ASC-H: células escamosas atípicas: não é possível excluir lesão intraepitelial escamosa de alto grau; LSIL: lesão intraepitelial de baixo grau; HSIL: lesão intraepitelial de alto grau.

O que prevaleceu foram os laudos normais, com 70 (88,6%) casos. Das alterações celulares, 7,6% foram inflamação e 3,8% atrofia com inflamação (Tabela 1). Das atipias celulares, a mais frequente foi em células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) em 38 laudos (48,1%) (Tabela 1).

Nos laudos analisados quando a microbiologia, observa-se na figura 1 que *Lactobacillus sp* (33) apresenta maior ocorrência, seguido por Cocos (24) (Tabela 1).

Figura 1: Microrganismos encontrados nos exames citopatológicos no laboratório Santa Cruz, no ano de 2017.



A Tabela 2 expressa a relação entre a faixa etária e as atipias celulares encontrados nos resultados dos exames de Papanicolaou. As LSIL foram mais prevalentes em mulheres com idade inferior a 25 anos, e HSIL em mulheres com mais de 55 anos de idade.

Tabela 2: Comparação da idade com as atipias celulares nos laudos citopatológicos, no Laboratório Santa Cruz no ano de 2017.

Idade	ASC-US (%)	ASC-H (%)	LSIL (%)	HSIL
Inferior a 25 anos	3 (3,8%)	2 (2,5%)	6 (7,6%)	2 (2,5%)
26 – 33	7 (8,9%)	0 (0,0%)	2 (2,5%)	2 (2,5%)
34 – 40	11 (13,9%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)
41 – 47	7 (8,9%)	4 (5,1%)	2 (2,5%)	2 (2,5%)
48 – 54	8 (10,1%)	3 (3,8%)	1 (1,3%)	1 (1,3%)
Mais que 55 anos	1 (1,3%)	2 (2,5%)	4 (5,1%)	4 (5,1%)
Total	37 (46,8)	12 (15,2%)	18 (22,8%)	12 (15,2%)

Legenda: ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado; ASC-H: células escamosas atípicas: não é possível excluir lesão intraepitelial escamosa de alto grau; LSIL: lesão intraepitelial de baixo grau; HSIL: lesão intraepitelial de alto grau.

6 DISCUSSÕES

A prevalência da infecção pelo HPV é mais alta em mulheres com menos de 34 anos de idade, diminuindo no grupo dos 35 a 44 anos. Um aumento na prevalência é encontrado na faixa etária dos 45 aos 54 anos (PINHEIROS, 2013). Já os resultados do presente estudo, revelam predomínio em mulheres submetidas ao exame de Papanicolaou com idade entre 34 e 40 anos. Sousa et al. (2017) tiveram resultados semelhantes entre a faixa etária das mulheres de 35 a 44 anos.

Para o rastreamento do CCU o Ministério da Saúde recomenda o exame citopatológico em mulheres de 25 aos 64 anos de idade (BRASIL, 2013). Com relação à média de idade do presente estudo, encontrou-se o valor de 39,7 anos. Em outros estudos, os valores encontrados foram divergentes, Reis et al. (2013) encontraram uma média de 31,4 e Olivera et al. (2013) uma média de 32,7 anos.

Referente ao epitélio, 39,2% apresentavam somente o epitélio escamoso e 67,1% apresentam epitélio escamoso e glandular. A presença de células metaplásicas ou células endocervicais, representativas da junção escamocolunar (JEC), tem sido considerada como indicador da qualidade da coleta, pelo fato de essa coleta objetivar a obtenção de elementos celulares representativos do local onde se situa a quase totalidade dos cânceres do colo do útero (BRASIL, 2013).

Os testes de Papanicolaou têm sido utilizados secundariamente na detecção de microrganismos. Normalmente a microbiota vaginal é composta predominantemente por *Lactobacillus sp*, mas o ambiente ácido da vagina, reconhecido como importante mecanismo de defesa contra a proliferação de patógenos, pode ser mantido por outros microrganismos, podendo ser isolados na vagina de mulheres saudáveis. Os achados microbiológicos compatíveis com Cocos e outros Bacilos são considerados normais, pois também fazem parte da flora vaginal e não caracterizam infecções que necessitem de tratamento. Assim como espécies de *Gardnerella* e o fungo *Cândida* que podem existir em 50% das mulheres sem necessariamente causar infecção, podendo levar um resultado de falso-positivo (LEVI et al., 2011; LINHARES, GIRALDO, BARACAT, 2010).

Com relação à frequência de microrganismos no material cérvico-vaginal coletado, verificou-se que 43,4% obtinham *Lactobacillus sp*, seguido de 31,6% apresentavam Cocos e 21% continham bacilus supracitoplasmáticos (*Gardnerella/Mobiluncus*). Um estudo na unidade Básica de Saúde (USB) em Curitiba, apresentou 49,2% de cocos seguido de bacilos que demonstraram uma

ocorrência de 41,6% e 9,2% de *Lactobacillus sp.*, embora sejam caracterizados como microbiota fisiológica prevalente na região genital feminina, foram menos prevalentes (BRINGEL, 2012). No estudo de Sousa et al. (2017) os agentes microbiológicos com maior frequência encontrados no colo uterino foram cocos com 60,67%, os lactobacilos 27,42%, além dos outros bacilos com 6,54%.

Ao avaliar as alterações do colo do útero, observou-se maior frequência de ASC-US com 48,1%, LSIL com 21,5%. Essas alterações (ASC-US) foram mais prevalentes nas mulheres com uma faixa etária entre 34-40 anos. Já a LSIL está mais presente em mulheres com menos de 25 anos, seguido de ASC-H e HSIL com 15,2% dos laudos. Stroher et al. (2012) mostram que, em relação aos laudos com alterações citológicas, foram observados predomínios de ASC-US (50,28%) e LSIL (35,28%), essas alterações foram mais prevalentes nas mulheres mais jovens, com maior número de casos em pacientes com menos de 25 anos. Sousa et al. (2017) observaram a categoria ASC-US com 59,4% dos exames analisados e as ASC-H com 13,6%, as LSIL, que compreendem o efeito citopático pelo HPV e neoplasia intraepitelial cervical grau I, com 18,8% e HSIL, compreendendo neoplasias intraepiteliais cervicais grau II e III, com 6,6% (SOUSA et al., 2017).

As alterações de células escamosas, de acordo com a Classificação Citológica Brasileira foram divididas em duas categorias, ASC-US e ASC-H. A frequência do diagnóstico citológico de ASC-US varia de 1,6 a 9% e é recomendável que esse valor não ultrapasse duas ou três vezes a frequência de LSIL (LODI et al., 2012). Segundo Junior et al. (2017) cerca de 20 a 40% das pacientes com diagnóstico de ASC-US terão alguma neoplasia associada, sendo que em 5 a 15% das vezes essa associação será com a lesão de alto grau. Embora seja evento raro, o esfregaço com diagnóstico de ASC-US pode estar associado à presença de um câncer oculto em cerca de 0.1% das vezes (JUNIOR et al., 2017).

O HPV é principal fator de desenvolvimento para o câncer cervical sendo encontrado em mais de 85% das neoplasias intraepiteliais cervicais de alto grau, consideradas precursoras do câncer do colo do útero. Para os casos de adenocarcinoma, a prevalência do HPV é em torno de 90% (MENETRIER; BOING; MEDEIROS, 2016). Nos resultados obtidos no estudo se evidenciou 12 casos das lesões de alto grau e 18 casos de lesão de baixo grau.

7 CONCLUSÃO

Conclui-se que através de consulta de dados no Sistema de Informação do Câncer, verificamos que de 6.332 laudos de exames citopatológico (CP), 79 laudos apresentaram atipias celulares. Das atipias celulares a mais frequente foi em células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US). As LSIL foram mais prevalentes em mulheres com idade inferior a 25 anos, HSIL em mulheres com mais de 55 anos de idade.

Nos laudos analisados quanto à microbiologia, observamos que *Lactobacillus sp* apresentou maior ocorrência, seguido por cocos. A maioria dos epitélios encontrados nas amostras cervico-vaginais apresentavam o epitélio escamoso e glandular. Assim ressalta a importância do exame de citopatológico, o qual pode diagnosticar precocemente as neoplasias cervicais, além da importância da coleta realizada corretamente por profissionais qualificados para garantir a qualidade dos resultados.

REFERÊNCIA

BERGAMO, A. M. et al. Frequência de Anormalidades nos Exames de Papanicolaou em Usuárias do Sistema Único de Saúde em Criciúma – 2004. *Revista Arquivos Catarinenses de Medicina*, v. 38, n. 3, p. 52-58, 2009 (B2).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Controle dos cânceres do colo do útero e da mama. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde. 2013; p.55. Disponível em: <http://dab.saude.gov.br/portaldab/biblioteca.php?conteudo=publicacoes/cab13>

BRINGEL, A.P.V.; RODRIGUES, M.P.F.; VIDAL, E.C.F. Análise dos laudos de papanicolaou realizados em uma unidade básica de saúde. *Cogitare Enfermagem*, Curitiba/PR, vol. 17, n. 4, p. 745-751, 2012.

BURD, E. M. Papilomavírus Humano e Câncer Cervical. *Microbiologia Clínica*, v. 16, n. 1, p. 1-17, 2003 (A1).

CONSOLARO, M.; ENGLER, S. Citologia clínica cérvico-vaginal: texto e atlas. São Paulo: Roca, 1 edição, 2014.

CORRÊA, C. S. L et al. 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). *Caderno de Saúde Coletiva*, v.25, n.3, p 315-323, 2017 (B1).

CUBIE, H. A. Diseases Associated With Human Papillomavirus Infection. *Virology*, v. 455, p. 21-34, 2013.

DAHER, G. A. G; HODA, R. S. George Nicholas Papanicolaou. Barueri, SP: Manole, 2017.

DAMACENA, LUZ E MATTOS. Rastreamento do câncer do colo do útero em Teresina, Piauí: estudo avaliativo dos dados do Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero, 2006-2013. *Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 26, n. 1, p. 71-80, 2017 (B1).

DIAS, I. C. C. et al. Câncer de Colo do útero, Genotipagem do Papilomavírus Humana (HPV) em Mulheres Quilombolas de um Município Brasileiro: Aceitabilidade da Vacina. *Caderno de Pesquisa (São Luis)*, v. 21, p. 01-11, 2014 (B2).

DOORBAR, John. Biologia Molecular da Infecção pelo Papilomavírus Humano e Câncer Cervical. *Ciência Clínica*, Londres, v. 110, n. 5, p. 525-541, 2006. (A1)

ELEUTÉRIO, JR et al. Immunohistochemical Expression of the Tumor Suppressor Protein p16INK4a in Cervical Adenocarcinoma. *Brazilian Journal of Gynecology and Obstetrics*, v. 39, p. 21-25, 2017 (B1).

FEDRIZZI, E. N. et al. Infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) em Mulheres de Florianópolis, Santa Catarina. *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis – DST*, v. 20, n. 2, p. 73-79, 2008 (B3).

GAMA, A. P., Apostila de Citologia Clínica. Minas Gerais. 1 edição, 2010.

GUAJARDO, R. G. Alterações morfológicas benignas. Atipia de células escamosas. Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LIEBG). In: GAMBONI, M.; MIZIARA, E. F. Manual de Citopatologia Diagnóstica. Barueri, SP: Ed. Manole, 1 edição, p. 89-114, 2013.

INCA (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. *Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero*. – 2. ed. rev. atual. – Rio de Janeiro: INCA, 2016.

INCA (Brasil). Ministério da Saúde. Controle do Câncer do Colo do Útero. Histórico das Ações. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_nacional_controle_cancer_colo_uterio/historico_acoes> Acesso em: 13 de abril 2018.

INCA (Brasil). Ministério da Saúde. Tipos de câncer. Colo do Útero. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio> Acesso em: 19 de março de 2018.

INCA (Brasil). Ministério da Saúde/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais*. Rio de Janeiro: INCA, 3 ed, 23p., 2012.

JORGE R. J. B. et al., Exame Papanicolaou: sentimentos relatados por profissionais de enfermagem ao se submeterem a esse exame. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 16 n. 5, p. 2443-2451, 2011 (B1).

JUNIOR, C.A.S.; LIMA, L.R.; SILVA, I.L.C. Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado: revisão da literatura. *Revista Interdisciplinar Ciências e Saúde*, v.4, n.1, 2017

KOSS, L.; GOMPEL, C. Introdução à citopatologia com correlações histológicas e clínicas. São Paulo: Roca, 1 edição, 2006.

LETO, M. G. P. et al. Human Papillomavirus Infection: Etiopathogenesis, Molecular Biology and Clinical Manifestations. *Brazilian Annals of Dermatology*, São Paulo, v. 86, n.2, p. 306- 317, 2011 (B3).

LEVI, A.W.; HARIGOPAL, M.; HUI, P.; SCHOFIELD, K.; CHHIENG, D.C. Comparison of Affirm VPIII and Papanicolaou Tests in the Detection of Infectious Vaginitis. *American Journal of Clinical Pathology*, v.135, p.442-447, 2011.

LIMA, D. N. O. Atlas de citopatologia ginecológica. Brasília: Ministério da Saúde; CEPESC: Rio de Janeiro, 2012.

LINHARES, I.M.; GIRALDO, P.C.; BARACAT, E.C. Novos conhecimentos sobre a flora bacteriana vaginal. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 56, n.3, p.370-374, 2010.

LODI, C.T.C.; LIMA, M.I.M.; MEIRA, H.R.C. et al. Células escamosas atípicas cervicais: conduta clínica. *Revista FEMINA*, v.40, n. 1, 2012

MELO, S. C. C. S. et al. Alterações Citopatológicas e Fatores de Risco para a Ocorrência do Câncer de Colo Uterino. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, v. 30, n.4, p. 602-608, 2009 (B1).

MELO, W. A. et al. Factors Associated With Abnormalities of the Cytopathological Uterine Cervix Test in South of Brazil. *Brazilian Journal of Mother and Child Health*, v. 17, n. 4, p. 637-643, 2017 (B1).

MENETRIER, J.V.; BOING, A.; MEDEIROS, K.A. Alterações citopatológicas do colo uterino em mulheres atendidas na 8ª Regional de Saúde do Paraná no ano de 2014. *Revista de saúde pública do Paraná*, Londrina, v.17, n.2, p. 169-177, 2016.

MITTELDORF, C. A. T. S. Cervical cancer screening from Pap smear to future strategies. *Brazilian Journal of Pathology and Laboratory Medicine*, São Paulo, v. 52, n. 4, p. 238-245, 2016 (B1).

MUNHOZ, N. et al. Chapter 1: HPV in the etiology of human câncer. *Vaccine*, v. 24, n. 3, p. 3/1-3/10, 2006 (A2).

OLIVEIRA GR; CALDEIRA TDM; BARRAL MFM; DÖWICH V; SOARES MA; CONÇALVES CV; MARTINEZ AMB. Fatores de risco e prevalência da infecção pelo HPV em pacientes de Unidades Básicas de Saúde e de um Hospital Universitário do Sul do Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet*; v. 35. n. 5. P. 226-32, 2013.

OSIS M. J. D.; DUARTE G. A.; SOUSA M. H. SUS users' knowledge of and attitude to HPV virus and vaccines available in Brazil. *Journal of Public Health*, v 48, n. 1, p 1-10. (B1).

PINHEIRO, M. M. et al., HPV e o Desenvolvimento de Neoplasias: uma revisão integrativa de literatura. *Revista de Ciências da Saúde*, v.15, n. 1, p. 19-27, 2013 (B4).

REIS, N.R.O.G.; COSTA, A.M.C.; MADI, R.R.; MELO, C.M. Perfil microbiológico e alterações citológicas associadas em material cérvico-vaginal coletado em consultório de enfermagem, de 2009 a 2011 em Aracaju/SE. *Scientia plena*, v. 9, n.5, 2013

SANTOS, U. M.; SOUZA, S. E. B. Papanicolaou: Diagnóstico Precoce ou Prevenção do Câncer Cervical Uterino?. *Revista Baiana de Saúde Pública*, v. 37, n. 4, p. 941-951, 2013 (B3).

SELLORS J. W.; SANKARANARAYANAN R. Colposcopia e tratamento da neoplasia intraepitelial cervical. *Manual para principiantes*. 2003.

SILVA, A. M. T. C. et al. Genotipagem de Papiloma Vírus Humano em paciente com papilomatose laríngea recorrente. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v.49, n. 3, p. 167-174, 2003 (B4).

SOLOMON, Diane; NAYAR, Ritu. Sistema Bethesda para citopatologia cervicovaginal: definições, critérios e notas explicativas. 2 edição. Rio de Janeiro. p. 192, 2005.

SOUSA, A.C.O.; PASSOS, F.F.B.; COSTA, G.S.; OLIVEIRA, F.P.; RODRIGUES, T.S. Análise das alterações citopatológicas registradas no sistema de informação do câncer de colo do útero em Teresina. *Revista Interdisciplinar*, v. 10, n. 4, p. 21-30, 2017.

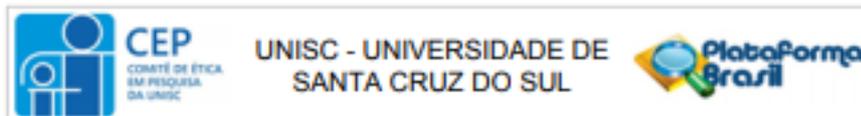
STHOHER, D.J.; ARAMBURU, T.D.B.; ABAD, M.A.S.; NUNES, V.T.; MANFREDINI, V. Perfil citopatológico de mulheres atendidas nas unidades básicas do município de Uruguaiana, RS. *Jornal brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*, v.24, n.3, p.167-170, 2012.

WHO (World Health Organization) / Pan American Health Organization. Essential work guide. Washington, DC: PAHO, 2016.

WRIGHT, T. C. et al. Anormalidades Epiteliais: Escamosas. In: SOLOMON, D.; NAYAR R. Sistema Bethesda para Citopatologia Cervicovaginal – Definições, critérios e notas explicativas. Revinter. 2ª edição, p.89-119. 2005.

ANEXOS

Anexo A: Aprovação do Comitê de Ética da UNISC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ALTERAÇÕES CITOPATOLÓGICAS EM EXAMES DE PAPANICOLAOU NA REGIÃO DO VALE DO RIO PARDO

Pesquisador: JANE DAGMAR POLLO RENNER

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 94872318.1.0000.5343

Instituição Proponente: Universidade de Santa Cruz do Sul - UNISC

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.809.304

Apresentação do Projeto:

O projeto ALTERAÇÕES CITOPATOLÓGICAS EM EXAMES DE PAPANICOLAOU NA REGIÃO DO VALE DO RIO PARDO, apresentado pela professora Jane Dagmar Pollo Renner e pela acadêmica Jéssica Bernhard, tem como co-orientadora Aline Daniele Schuster. Esse projeto é apresentado a disciplina de Trabalho de Curso I, do Curso de Farmácia da Universidade de Santa Cruz do Sul. Sendo assim, o objetivo deste estudo é determinar quais as alterações citopatológicas são mais frequentes em mulheres que realizam exame de Papanicolaou pelo Sistema Único de Saúde nas cidades do Vale do Rio Pardo. Será realizado um estudo descritivo retrospectivo transversal e observacional, em que serão analisados laudos citopatológicos de mulheres da região do Vale do Rio Pardo, no período de 2017. A coleta de dados será no Laboratório Santa Cruz através de consultadas de dados no Sistema de Informações do câncer (SISCAN).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Determinar a prevalência de alterações citopatológicas em mulheres que realizam exame de Papanicolaou pelo Sistema Único de Saúde nas cidades do Vale do Rio Pardo.

Objetivo Secundário:

Analisar laudos citopatológicos e verificar as alterações celulares benignas, malignas das amostras de Papanicolaou através de consulta de dados no Sistema de Informação do câncer (SISCAN) em

Endereço: Av. Independência, nº 2293 -Bloco 6, sala 603
Bairro: Universitário **CEP:** 96.815-000
UF: RS **Município:** SANTA CRUZ DO SUL
Telefone: (51)3717-7680 **E-mail:** cep@unisc.br



Continuação do Parecer: 2.809.354

um laboratório de referência em exames citopatológicos da cidade de Santa Cruz do Sul.

Verificar a relação entre as lesões citopatológicas e a idade;

Verificar atipias celulares na região e em diferentes cidades do Vale do Rio Pardo. Verificar a presença de alterações celulares a partir de infecções causadas por Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) como Herpes, HPV, Chlamydia trachomatis e Trichomonas vaginalis;

Verificar a presença do epitélio escamoso e glandular nas amostras cervicovaginais.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não há nenhum risco para as mulheres participantes do projeto, já que é uma pesquisa retrospectiva. As dificuldades previstas serão para a análise dos laudos, visto que a pesquisadora terá que seguir a rotina do laboratório, que poderá atrasar a pesquisa.

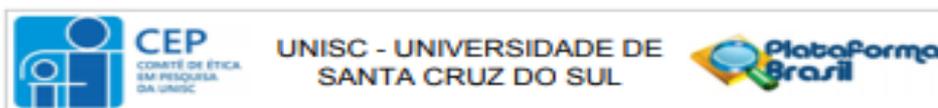
Benefícios:

Os benefícios serão apresentar a epidemiologia de lesões cervicais para a equipe de saúde local e para a Vigilância Epidemiológica de Santa Cruz do Sul.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O objetivo deste estudo é determinar quais as alterações citopatológicas são mais frequentes em mulheres que realizam exame de Papanicolaou pelo Sistema Único de Saúde nas cidades do Vale do Rio Pardo. Será realizado um estudo descritivo retrospectivo transversal e observacional, em que serão analisados laudos citopatológicos de mulheres da região do Vale do Rio Pardo, no período de 2017. A coleta de dados será no Laboratório Santa Cruz através de consultas de dados no Sistema de Informações do câncer (SISCAN). O estudo será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC) para apreciação, a fim de obedecer devidamente aos aspectos éticos da pesquisa que será executada, conforme a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). O estudo dos laudos será realizado somente após consentimento do proprietário do Laboratório Santa Cruz. A identidade dos indivíduos participantes do estudo será tratada de acordo com os padrões profissionais de sigilo. Os nomes dos participantes não serão liberados sem permissão por escrito, exceto se exigidos pela lei. Os participantes não serão identificados em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Os dados serão plotados no programa Microsoft Office Excel e analisados no SPSS versão 22.0. Serão realizadas estatísticas descritivas das variáveis, em que se avaliarão as frequências, médias e desvio padrão. As associações entre as variáveis categóricas serão avaliadas pelo teste de Qui Quadrado ou teste exato de Fischer. Um valor de p menor que 0,05 será considerado significativo. Os resultados esperados serão verificar a frequência de lesões citopatológicas nas mulheres que

Endereço: Av. Independência, nº 2293 -Bloco 6, sala 603
Bairro: Universitário **CEP:** 96.815-900
UF: RS **Município:** SANTA CRUZ DO SUL
Telefone: (51) 3717-7680 **E-mail:** cep@unisc.br



Continuação do Parecer: 2.809.304

fazem o exame de Papanicolau na região do Vale do Rio Pardo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Projeto completo: está presente.

Dispensa de TCLE: ok

Folha de rosto: ok

Orçamento: ok

Carta de aceite de instituição parceira: ok

Cronograma: previsto para início da coleta de dados em 10.09.2018. Ok

Recomendações:

Não tem.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto apresenta todos os documentos necessários, podendo ser aplicado.

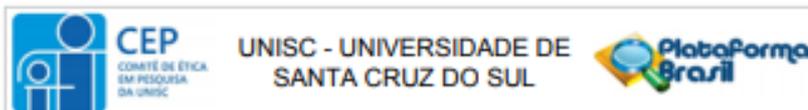
Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto aprovado e em condições de ser executado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1148424.pdf	01/08/2018 07:52:07		Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARTA1.pdf	01/08/2018 07:47:39	JANE DAGMAR POLLO RENNER	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	fernando.pdf	01/08/2018 07:47:13	JANE DAGMAR POLLO RENNER	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	01/08/2018 07:44:14	JANE DAGMAR POLLO RENNER	Aceito
Folha de Rosto	folha.pdf	09/07/2018 11:01:35	JANE DAGMAR POLLO RENNER	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	jessica_Bernhard.pdf	07/07/2018 11:21:37	JANE DAGMAR POLLO RENNER	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Justificativa.pdf	07/07/2018 11:20:00	JANE DAGMAR POLLO RENNER	Aceito

Endereço: Av. Independência, nº 2293 - Bloco 6, sala 603
 Bairro: Universitário CEP: 96.815-900
 UF: RS Município: SANTA CRUZ DO SUL
 Telefone: (51)3717-7690 E-mail: cep@unisc.br



Continuação do Parecer: 2.809.364

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SANTA CRUZ DO SUL, 09 de Agosto de 2018

Assinado por:
Renato Nunes
(Coordenador)

Endereço: Av. Independência, nº 2293 -Bloco 6, sala 603
Bairro: Universitário **CEP:** 96.815-900
UF: RS **Município:** SANTA CRUZ DO SUL
Telefone: (51)3717-7680 **E-mail:** cep@unisc.br

Anexo B: Informações fornecidas nos laudos

DADOS PESSOAIS:

Número: _____
 Data de nascimento: _____
 Idade: _____
 Endereço: _____
 Número: _____
 Complemento: _____
 Bairro: _____
 UF: _____
 Escolaridade: () Analfabeto () Ensino Fundamental Incompleto () Ensino Médio Incompleto
 () Ensino Médio Completo () Ensino Superior Completo
 Naturalidade: _____
 Cor de pele: () Branco () Pardo () Negro () Amarelo () Indígena

DADOS DA ANAMNESE

1- Motivo do exame

- () Rastreamento
 () Repetição (exame alterado ASCUS/ Baixo grau)
 () Seguimento (pós diagnóstico colposcópico/ tratamento)

2- Fez o exame preventivo (Papanicolaou) alguma vez?

- () Sim. Último exame (ano): _____
 () Não () Não sabe

3- Usa DIU?

- () Sim () Não () Não sabe

4- Esta grávida?

- () Sim () Não () Não sabe

5- Usa pílula anticoncepcional?

- () Sim () Não () Não sabe

6- Usa hormônio/ remédio para tratar a menopausa?

- () Sim () Não () Não sabe

7- Já fez tratamento por radioterapia?

- () Sim () Não () Não sabe

8- Dia da última menstruação/ regra? ___/___/___

- () Não sabe

9- Tem ou teve algum sangramento após relações sexuais?

- () Sim () Não, não sabe, não lembra

10- Tem ou teve algum sangramento após a menopausa?

- () Sim () Não, não sabe, não lembra, não está na menopausa

11- Inspeção do colo

- Normal Ausente (anomalias congênitas ou retirado cirurgicamente)
 Alterado Colo não visualizado

12- Sinais sugestivos de doenças sexualmente transmissíveis?

- Sim Não

AVALIAÇÃO PRÉ-ANALÍTICA

- Amostra rejeitada por:

- Ausência ou erro na identificação da lâmina, franco ou formulário
 Lâmina danificada ou ausente
 Causas alheias ao laboratório, especificar _____
 Outras causas, especificar _____

- epitélios representados na amostra:

- escamoso
 glandular
 metaplásico

ADEQUABILIDADE DO MATERIAL

- Satisfatória

Insatisfatória para avaliação oncótica a:

- Material acelular ou hipocelular em menos de 10% do esfregaço
 Sangue em mais de 75% do esfregaço
 Piócitos em mais de 75% ,do esfregaço
 Artefatos de dessecação em mais de 75% do esfregaço
 Contaminantes externos em mais de 75% do esfregaço
 Intensa superposição celular em mais de 75% do esfregaço
 Outros, especificar _____

DIAGNÓSTICO DESCRITIVO

- Dentro dos limites da normalidade no material examinado?

- Sim Não

- Alterações celulares benignas reativas ou reparativas

- Inflamação
 Metaplasia escamosa imatura
 Reparação
 Atrofia com inflamação
 Radiação _____
 Outros, especificar: _____

MICROBIOLOGIA

- Lactobacillus sp
 Cocos
 Sugestivo de Chlamydia sp
 Actinomyce ssp
 Candida sp
 Trihomonas vaginalis
 Efeito citopático compatível com vírus do grupo herpes
 Bacilos supracitoplasmáticos (sugestivos de Gardnerella/ Mobiluncus)
 outros bacilos _____

Outros, especificar _____

CELULAS ATIPICAS DE SIGNIFIADOS INDETERMINADO

Escamosas:

- Possivelmente não neoplásicas (ASC –US)
- Não se pode afastar lesão de alto grau (ASC- H)

Glandulares:

- Possivelmente não neoplásicas
- Não se pode afastar lesão de alto

De origem indefinida:

- Possivelmente não neoplásicas
- Não se pode afastar lesão de alto

ATIPIAS EM CÉLULAS ESCAMOSAS

- Lesão intraepitelial de baixo grau (compreendendo efeito citopático pelo HPV e neoplasia cervical grau I)
- Lesão intraepitelial de alto grau (compreendendo neoplasias intraepitelial cervicais graus II e III)
- Lesão intraepitelial de alto grau, não podendo excluir microinvasão
- Carcinoma epidermóide invasor

ATIPIAS EM CÉLULAS GLANDULARES

Adenocarcinoma “in situ”

Adenocarcinoma invasor: Cervical

Endometrial

Sem outras especificações

Outras neoplasias malignas _____

Presença de células endometriais (na pós-menopausa ou acima de 40 anos, fora do período menstrual

Obs.:
