

REVISTA BRASILEIRA DE

PATOLOGIA DO

TRATO

GENITAL

INFERIOR



ABPTGIC
Associação Brasileira de
Patologia do Trato Genital
Inferior e Colposcopia

ISSN 2237-4574

VOL. 5 | Nº 1 | Jan. a Jun. | 2021



CONCURSO PARA A OBTENÇÃO do Título de Qualificação em Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia



**Associação Brasileira de Patologia
do Trato Genital Inferior e Colposcopia**

Seja bem vindo a Brasília

Walquíria Quida Salles P. Primo
Editora da RBPTGI 2015-2020
Diretora Científica da ABPTGIC-DF

Em primeiro lugar agradeço a todos que me ajudaram na construção da nossa revista nesses anos e cumprimento a atual Editora, a Dra. Ana Katherine da Silveira Gonçalves. Desejo-lhe sucesso nesse novo projeto, sempre contando com a nossa colaboração. Aproveito a oportunidade para convidá-los a olhar a capital federal do Brasil, que tem a honra de sediar o XXIII CONGRESSO BRASILEIRO DE PATOLOGIA DO TRATO GENITAL INFERIOR E COLPOSCOLPIA. A Dra. Isabella Paolilo

Calazans é a presidente do evento e nós aguardamos você com muito carinho e atenção. Esse congresso é o maior evento nacional da especialidade que será um marco de retorno dos grandes congressos presenciais, onde professores nacionais e internacionais e renomados pesquisadores da área, vão expor os mais recentes conhecimentos científicos e inovações sobre o tema.

Sejam Bem vindos a Brasília!



REVISTA BRASILEIRA DE PATOLOGIA DO TRATO GENITAL INFERIOR

Diretoria da Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia 2021 - 2023

Presidente:

José Humberto Belmino Chaves (AL)

Vice-Presidente:

Márcia Fuzaro Terra Cardial (SP)

Secretária Geral:

Adriana Bittencourt Campaner (SP)

Secretária Adjunto:

Nilma Antas Neves (BA)

Tesoureiro:

Aristóteles Maurício Garcia Ramos (ES)

2º Tesoureira:

Silvia Lima Farias (PA)

Coord. Ética e Valorização Profissional:

Maria Carolina Pessoa Valença (PE)

Coordenadora Científica:

Neila Maria de Góis Speck (SP)

Editora da Revista:

Ana Katherine da Silveira Gonçalves (RN)

Website:

Márcia Farina Kamilos (SP)

Comissão para Título:

José Eleutério Junior (CE)

Newton Sérgio Carvalho (PR)

Isabel Cristina Chulvis do Val Guimarães (RJ)

Wanuzia Keila Miranda (PB)

Walquiria Quida Salles Pereira Primo (DF)

Conselho Fiscal Efetivos:

Gutemberg Leão de Almeida Filho (RJ)

Maria Inês de Miranda Lima (MG)

Yoshiko Aihara Yoneda (SP)

Comissão de Temas Livres:

Yara Lucia Mendes Furtado de Melo (RJ)

Conselho Fiscal Suplentes:

Angelina Farias Maia (PE)

Vera Lúcia Mota da Fonseca (RJ)

Isabella Paolilo Calazans (DF)

Conselho Fiscal Suplentes:

Angelina Farias Maia (PE)

Vera Lúcia Mota da Fonseca (RJ)

Isabella Paolilo Calazans (DF)

Conselho Editorial

Adriana Bittencourt Campaner (São Paulo/SP)

Ana Katherine da S. Gonçalves (Natal/RN)

Aristóteles Maurício Garcia Ramos (Vitória/ES)

Claudia Marcia de Azevedo Jacyntho (Rio de Janeiro/RJ)

Elsa Aida Gay de Pereyra (São Paulo/SP)

Garibalde Mortoza Jr. (Belo Horizonte/MG)

Gutemberg Leão de Almeida Filho (Rio de Janeiro/RJ)

Isabel Cristina Chulvis do Val Guimarães (Rio de Janeiro/RJ)

Jefferson Elias Cordeiro Valença (Recife/PE)

José Eleutério Júnior (Fortaleza/CE)

José Humberto Belmino Chaves (Maceió/AL)

Luiz Carlos Zeferino (Campinas/SP)

Manoel A. Guimarães Gonçalves (Porto Alegre/RS)

Maria Inês de Miranda Lima (Belo Horizonte/MG)

Maricy Tacla Alves Barbosa (São Paulo/SP)

Neide Aparecida T. Boldrini (Vitória/ES)

Nelson Valente Martins (São Paulo/SP)

Newton Sergio de Carvalho (Curitiba/PR)

Nilma Antas Neves (Salvador/BA)

Paula Ribeiro de Miranda Maldonado (Rio de Janeiro/RJ)

Paulo César Giraldo (Campinas/SP)

Rita Maira Zanine (Curitiba/PR)

Sophie Françoise Mauricette Derchain (Campinas/SP)

Susana Cristina Aidé Viviani Fialho (Rio de Janeiro/RJ)

Walquiria Quida Salles Pereira Primo (Brasília/DF)

Wanuzia Keyla Miranda (João Pessoa/PB)

Yara Lúcia Furtado de Melo (Rio de Janeiro/RJ)



ABPTGIC

Associação Brasileira de
Patologia do Trato Genital
Inferior e Colposcopia

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA

OBJETIVO E POLÍTICA

A Revista Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior, ISSN 2237- 4574, é órgão oficial de Divulgação Científica da Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia (ABPTGIC). É periódico trimestral ou semestral com revisão de pareceristas e apresenta versões impressa e online, sendo distribuída para associados e principais instituições do Brasil. Tem o propósito de publicar contribuições que versem sobre temas relevantes no campo da patologia do trato genital inferior e colposcopia e áreas correlatas e é aberta a contribuições nacionais e internacionais.

Todos os manuscritos, após análise inicial pelo Conselho Editorial, serão avaliados por revisores qualificados, sendo o anonimato garantido em todo o processo de julgamento. O manuscrito enviado para publicação não deve ter sido publicado anteriormente ou submetido para publicação em outros periódicos. Os artigos podem ser submetidos em português, espanhol ou inglês. Os manuscritos que não se enquadram na política editorial e nas normas para publicação da Rev Bras Patol Trato Genit Infer serão devolvidos aos autores para as devidas adaptações antes da avaliação pelos revisores. O autor principal será informado, por e-mail, do número de protocolo do recebimento de seu trabalho e das modificações necessárias a serem efetuadas no processo de revisão e edição.

O conceito e declarações contidas nos trabalhos são de responsabilidade dos autores. Por motivos editoriais, os Editores reservam o direito de realizar modificações gráficas ou de palavras no texto, sem interferir com seu conteúdo. Somente a Rev Bras Patol Trato Genit Infer poderá autorizar a reprodução dos artigos nelas contidos. Os casos omissos serão resolvidos pelos editores desta revista. Os artigos enviados passarão a ser propriedade da ABPTGIC. Este periódico segue as normas estabelecidas pelo The Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal Editors – “Vancouver Group” – disponível no endereço eletrônico <http://www.icmje.org/>.

A Rev Bras Patol Trato Genit Infer apóia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de

informações sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, somente serão aceitos para publicação ensaios clínicos que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE. O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

APRESENTAÇÃO E SUBMISSÃO DOS MANUSCRITOS

Os trabalhos devem ser obrigatoriamente encaminhados ao e-mail scientifica@colposcopia.org.br. Em anexo também deve ser enviada declaração assinada por todos os autores, onde deve ficar explícita a concordância com as normas editoriais, com o processo de revisão, transferência de copyright para a ABPTGI e a inexistência ou existência de conflitos de interesse dos autores. Trabalhos originais devem encaminhar cópia da aprovação do Comitê de Ética da Instituição onde foi realizado o mesmo. O número de autores de cada manuscrito fica limitado a sete. Trabalhos de autoria coletiva (institucionais) deverão ter os responsáveis especificados. Trabalhos do tipo colaborativo e estudos multicêntricos deverão ter como autores os investigadores responsáveis pelos protocolos aplicados (no máximo cinco). Os demais colaboradores poderão ser citados na seção de agradecimentos ou como “Informações Adicionais sobre Autoria”, no fim do artigo. Os Conflitos de interesse dos autores devem ser mencionados nas situações que poderiam influenciar de forma inadequada o desenvolvimento ou as conclusões do trabalho. São consideradas fontes de conflito os auxílios recebidos, as relações de subordinação no trabalho, consultorias etc.

PREPARAÇÃO DOS MANUSCRITOS

Os manuscritos devem se enquadrar em uma das seguintes categorias:

Artigos originais: O texto deve ter entre 2000 e 3000 palavras, excluindo referências e tabelas. Deve conter no máximo 5 tabelas e/ou figuras. O número de referências bibliográficas não deve exceder 30. A sua estrutura deve conter as seguintes partes: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão e Referências. A seção Métodos deverá conter menção a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, ou pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais, ligados à Instituição onde o projeto foi desenvolvido. Se a pesquisa foi realizada em seres humanos, a



declaração de que os participantes assinaram o termo de consentimento livre e informado deve ser incluída.

Revisões e Atualizações: Serão realizadas a convite do Conselho Editorial que, excepcionalmente, também poderá aceitar trabalhos que considerar de interesse. O texto não deve ultrapassar 5000 palavras, excluindo referências e tabelas. O número total de ilustrações e tabelas não deve ser superior a 5. O número de referências bibliográficas deve se limitar a 50.

Relatos de Casos: O texto não deve ultrapassar 1500 palavras, excluindo as referências e figuras. Deve ser composto por Introdução, Relato do Caso, Discussão e Referências. O número total de ilustrações e/ou tabelas não deve ser superior a 3 e o limite de referências bibliográficas é 20. Quando o número de casos exceder 3, o manuscrito será classificado como Série de Casos, e serão aplicadas as regras de um artigo original.

Resumos de Teses: apresentadas e aprovadas nos últimos 12 meses da data do envio do resumo. Devem conter até 250 palavras, título em português e inglês e palavras-chave. Informar nome completo do autor, participantes da banca, data e local onde foi realizada e apresentada a tese.

Cartas ao Editor: Devem ser redigidas de forma sucinta, não ultrapassando 500 palavras e não relacionando mais do que 5 referências. Serão consideradas para publicação contribuições originais, comentários e sugestões relacionadas a artigo publicado ou a algum tema médico relevante. Quando a carta incluir críticas, os autores do artigo original citado serão convidados a responder.

Os manuscritos devem conter: Página de rosto; Resumo e palavras-chave; Abstract e keywords; Texto; Referências; Tabelas (cada uma com título e legenda); Gráficos (cada um com título e legenda) e Figuras. As siglas e abreviaturas devem ser descritas na primeira vez que aparecem no texto e não devem ser separadas por pontos (exemplo: neoplasia intraepitelial cervical (NIC)).

Página de rosto: Deve apresentar o título conciso e descritivo do artigo em português e em inglês; nomes completos dos autores sem abreviaturas e com respectivos títulos acadêmicos; nome da Instituição onde o trabalho foi desenvolvido, afiliação institucional dos autores, informações sobre auxílios recebidos sob forma de financiamento, equipamentos ou fornecimento de drogas, e presença ou não de conflito de interesse de todos os autores. Indicar o nome, endereço,

telefone e e-mail do autor correspondente. O título não deve conter abreviaturas, exceto as internacionalmente conhecidas.

Resumo: Deve conter informações facilmente compreendidas, sem necessidade de recorrer-se ao texto, não excedendo 250 palavras. Deve ser feito na forma estruturada com: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Quando tratar-se de artigos de Revisão, atualização e Relatos de Casos, o Resumo não deve ser estruturado e será limitado a 200 palavras. As palavras-chave ou unitermos devem ser inseridas logo abaixo do resumo, em número de 3 a 5 (deverão ser baseados no DeCS - Descritores em Ciências da Saúde - disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>).

Abstract e keywords: Uma versão em língua inglesa, correspondente ao conteúdo do Resumo deve ser fornecida.

Introdução: A introdução mostra a situação atual do tema, descreve o racional para o estudo, justificando com base na literatura médica, porém sem revisão extensa da literatura. Os objetivos do trabalho devem estar claramente mencionados.

Métodos: Esta seção apresenta o desenho do estudo, como foi feita a seleção da amostra, sua composição e perdas amostrais. Deve-se descrever com clareza o processo de coleta de dados, os instrumentos e/ou equipamentos utilizados (nome do fabricante e/ou origem do material em parênteses) e como foi feita a análise estatística. No caso de estudo com medicamentos, a marca e o fabricante deverão ser citados apenas nesta seção, reservando-se, nas demais seções, a utilização da denominação comum brasileira do fármaco, que pode ser averiguada no site <http://www.anvisa.gov.br>. No caso de estudos em humanos, indicar a aprovação do estudo (incluindo o número de aprovação do projeto) pelo Comitê de Ética e se os pacientes assinaram o consentimento informado.

Resultados: Os resultados devem ser apresentados em sequência lógica, de forma clara, evitando a repetição dos dados mostrados em tabelas ou figuras. Deve-se expor os resultados que são relevantes para o(s) objetivo(s) do trabalho.

Discussão: Deve estar diretamente relacionada ao tópico e fundamentada pela literatura. Esta seção comenta sobre os aspectos novos e significativos do estudo, suas implicações e limitações e realiza comparações com outros estudos. Evitar repetir os resultados ou informações já apresentadas em outras seções. As conclusões devem ser baseadas



nos achados dos estudos e ser incluídas no último parágrafo dessa seção. O último parágrafo também deve expressar, se pertinente, recomendações e implicações clínicas.

Agradecimentos: Os agradecimentos devem aparecer após o texto e são dirigidos às pessoas que contribuíram intelectualmente (mas que não justifica autoria) ou com apoio técnico, financeiro ou material, incluindo assistência governamental e/ou assistência de laboratórios farmacêuticos.

Tabelas, gráficos e figuras (fotografias e ilustrações): Tabelas e gráficos devem ser apresentados em preto e branco, com legendas e respectivas numerações impressas ao pé de cada ilustração. Somente serão aceitas ilustrações que permitam boa reprodução. As figuras (fotografias) devem ser enviadas no formato JPG com resolução mínima de 300 DPI.

Referências: As referências devem ser citadas no texto de acordo com o sistema numérico (número arábico) e numeradas consecutivamente na ordem de aparecimento no texto, utilizando-se o sistema Vancouver <http://www.library.uq.edu.au/training/citation/vancouv.pdf>. Até 6 autores listar todos; para 7 ou mais autores, listar os primeiros 6 seguido de “et al.”.

EXEMPLOS DE REFERÊNCIAS

- Artigos regulares Teixeira J C, Derchain S F M, Teixeira, LC, Santos CC, Panetta K, Zeferino LC. Avaliação do parceiro sexual e risco de recidivas em mulheres tratadas por lesões genitais induzidas por Papilomavírus Humano (HPV). BRGO. 2002;24(5):315-20.

- Capítulos de livros Hofmeyr G J, Neilson J P, Alfirevic Z, Crowther CA, Gulmezoglu AM, Hodnett ED et al. A Cochrane pocketbook: Pregnancy and childbirth. Chichester, West Sussex, England: John Wiley & Sons Ltd; 2008.
- Teses Rosa M I. O papiloma vírus humano e lesões do colo uterino. [tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2007.
- Artigos publicados na internet Fletcher D, Wagstaff CRD. Organisational psychology in elite sport: its emergence, application and future. Psychol Sport Exerc. 2009;10(4):427-34. DOI: 10.1016/j.psychsport.2009.03.009. Shaw KA, O'Rourke P, Del Mar C, Kenardy J. Psychological interventions for overweight or obesity. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet] 2005 [cited 2010 Apr 10]. Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD003818/frame.html>.
- Homepages/endereços eletrônicos The family impact of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) [Internet] 2009 Nov 1 [updated 2010 Jan 1; cited 2010 Apr 8]. Available from: <http://www.virtualmedicalcentre.com.au/healthandlifestyle.asp?sid=192&title=The-FamilyImpact-of-Attention-Deficit-Hyperactivity-Disorder-%28ADHD%29&page=2>.

Outras situações: Situações não contempladas pelas Instruções aos Autores deverão seguir as recomendações contidas em International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Updated February 2006. Disponível em <http://www.icmje.org/>.



Sumário

Editorial **7**

Mensagem dos Editores **8**

Descrição do “Novo” laudo citopatológico **9**

Interpretação e conduta em laudos citológicos de lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) **11**

Interpretação e conduta em laudos citológicos de lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) **14**

Células escamosas atípicas, de significado indeterminado (ASC-US) e não podendo excluir HSIL (ASC-H) **17**

Interpretação e conduta em laudos histopatológicos de lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) **20**

Câncer invasivo do colo uterino **23**

Interpretação e conduta em laudos citológicos/histopatológicos de células glandulares atípicas e adenocarcinoma **26**

Interpretação do laudo histopatológico de biópsia do colo uterino **29**

Princípios e tipos dos testes de DNA-HPV **32**

Indicações e interpretação de resultado de testes de DNA-HPV **35**

Indicações e interpretação de resultados de testes de RNA-HPV **38**



Editorial

José Humberto Belmino Chaves

Novo ciclo, novas travessias e novas metas

Enquanto o mundo vive grandes mudanças sociais, comportamentais, econômicas e institucionais em razão da grave pandemia de covid-19, a Revista da Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia, chega ao ano de 2021 com o desafio de internacionalização.

Para isto, o periódico conta agora com a inestimável colaboração da nova editora científica, professora doutora Ana Katherine Gonçalves, passando também a integrar a equipe o professor doutor José Eleutério Júnior, que reservarão para esse número temáticas variadas que permitem refletir acerca de pontos importantes quanto a Conduta em laudos citológicos e histológicos atípicos e interpretação de testes de DNA.

Anseios, dúvidas e dilemas em patologia do trato genital inferior se tornam cada vez mais evidentes. Daí o empenho em trabalhamos juntos para prevenir, identificar, proteger e vacinar as mulheres brasileiras.

O mundo se viu devastado pelo Sars-CoV-2, desde que declarada pandemia pela Organização Mundial da Saúde em 11 de março de 2020. Por outro lado, atravessado um ano do início da pandemia, ainda não houve tempo suficiente para desenvolver medicamentos e vacinas que cumpram o rigoroso protocolo habitual.

Nesse íterim, continuamos a trabalhar como sociedades e operários da medicina para compartilhar conhecimento. Mantenho-me, deslumbrando com os eventos virtuais que os nossos confrades proporcionam em adequação as exigências do isolamento social.

A necessidade premente dessas soluções devem fazer repensar a vida como ela é, para tanto, encontros presenciais entre seres humanos, nessa modalidade de cuidados e entre médicos já vacinados servirá como um laboratório de expectativas e esperanças no XXIII Congresso Brasileiro de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia agendado para o início do mês de novembro do ano corrente na Capital Federal, Brasília.

Penso que até nos encontrarmos novamente, continuem a apoiar, orientar e cuidar de seus pacientes, de suas famílias e de vocês mesmos. Por enquanto mantenham a estratégia do conhecimento atualizado através do nosso site e participem dos eventos na modalidade on-line. Este é um momento em que o virtual é uma vantagem, pois podemos nos beneficiar de palestrantes nacionais e internacionais dentro das nossas próprias casas. De fato, somos abençoados em existe e por ter um ao outro.

Tenham todos uma excelente leitura.
Saudações associativas.





Mensagem dos Editores

Ana Katherine Goncalves | Editora

José Eleutério Jr. | Editor Associado

Marcia Farina Kamilos | Editora Associada



O mundo mudou, e aquele mundo (de antes do coronavírus) não existe mais. A pandemia acelerou mudanças, tais como; o trabalho remoto, a educação a distância e a busca por sustentabilidade.

Nos dias atuais, faz-se necessário pensar no valor concedido às pessoas, na geração de um impacto positivo na sociedade, no bem estar das pessoas e na construção do conhecimento. Neste novo mundo em constante e rápida transformação, atualizar seus conhecimentos é questão de sobrevivência no mercado. As incertezas da pandemia aguçou a necessidade de

conhecimento, de ter mais contato com cursos online com o objetivo de aprender coisas novas, se divertir e/ou se preparar para o mundo pós-pandemia.

Afinal, muitos empregos estão sendo fechados, algumas atividades perdem espaço enquanto outros serviços ganham mercado. Faz-se necessário olhar definitivamente com confiança para os colaboradores já que o home office deixou de ser uma alternativa para ser uma necessidade. Faz-se necessário repensar a sociedade do consumo e refletir o que é essencial.



ABPTGIC

Associação Brasileira de
Patologia do Trato Genital
Inferior e Colposcopia

Descrição do “Novo” laudo citopatológico

Wanuzia Keyla Miranda



Membro da diretoria da Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia (ABPTGIC).
Membro da diretoria da Sociedade Brasileira de Citopatologia, SBC, Brasil.

Declaro não ter conflito de interesses no assunto abordado.

Palavras chaves: Câncer, Citologia, Colo uterino, rastreamento

Após dezoito anos utilizando uma nomenclatura contendo termos em desuso e classificações inadequadas, a Sociedade Brasileira de Citopatologia – SBC assume a terminologia de Bethesda, mundialmente consensual, extensiva às amostras do trato ano-genital, pondo término as várias nomenclaturas já destinadas à citopatologia ginecológica.¹⁻³

A nomenclatura de Bethesda viabiliza um melhor entendimento entre escrutinador e clínico, impraticável mediante às intrigantes classificações celulares da nomenclatura anterior, à exemplo das atipias glandulares e células de origem indefinida. ¹⁻³

As ATIPIAS EM CÉLULAS GLANDULARES (AGC) passam a ser identificadas conforme a origem em ENDOCERVICE, ENDOMETRIO ou GLANDULAR SOE, permitindo uma abordagem investigativa e terapêutica

específica e ressalta o encontro insidioso das células endometriais, as únicas a não recebem o adicional “favorecendo neoplasia”. ¹⁻³

As atipias em células de origem indefinida caíram com o item OUTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS referindo-se à tumores frequentemente uterinos de linhagem epitelial ou não o que norteia uma investigação prioritária para o útero e a indicação de testes adjuvantes. ¹⁻³

Em ORGANISMOS estão elencados os capazes de suscitar queixas e manejo terapêutico. ¹⁻³

Na categoria OUTRO temos células que não evidenciam anormalidades mas não descartam malignidade à exemplo das endometriais cuja menção é obrigatória em mulheres de 45 anos ou mais. ¹⁻³

Em OBSERVAÇÕES estão as NOTAS EDUCATIVAS, EXPLICATIVAS, sugestão



de TESTES IMUNOHISTOQUÍMICOS, IMUNOCITOQUÍMICA e BIOLOGIA MOLECULAR PARA HPV, por anos sem aval do ministério da saúde no país. Em 16 de dezembro de 2019, a CONITEC, conforme Portaria nº 63, publicada no Diário Oficial da União nº 242, seção 1, página 420, finalmente decidiu incorporar a citologia em base líquida ao Sistema Único de Saúde - SUS, abrindo precedente para os testes de biologia molecular. Contudo, recomendações formais para o uso destes testes no Brasil, precisam ser elaboradas. Desde já, amostras obtidas com o único fim de genotipar HPV, não serão contempladas no serviço público. 1-3

A possibilidade da Extensão da nomenclatura às amostras cito e histopatológicas do trato ano-genital de lesões induzidas pelo Papilomavírus humano – HPV segue o preconizado desde 2012, na nomenclatura LAST. 4

Mesmo atrasados, assumir Bethesda nivelou a linguagem da citopatologia ginecológica brasileira com o resto do mundo. Contudo, mudanças trazem incômodos cujas soluções mostram distanciamento do entendimento em questão. A carência de um sistema para compilar dados de amostras obtidas em outras áreas do trato genital inferior foi suficiente para que os laudos CITOPATOLÓGICOS no SUS se voltassem apenas para amostras do colo do útero, desconsiderando as da VAGINA (histerectomizadas), do CANAL ENDOCERVICAL e CANAL ANAL. 4

Entraves e posturas à parte, deixamos o nosso incentivo para a não aceitação de laudos citopatológicos onde constem nomenclaturas anteriores à atual e o desuso do termo neoplasia intraepitelial, substituindo o mesmo por lesão intraepitelial escamosa de alto ou baixo grau seguindo-se o local de obtenção da amostra. 1-3

Referências

1. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective. *Acta Cytol.* 2017;61(4-5):359-372. doi: 10.1159/000477556. Epub 2017 Jul 11. PMID: 28693017.
2. Wilbur DC, Nayar R. Bethesda 2014: improving on a paradigm shift. *Cytopathology.* 2015 Dec;26(6):339-42. doi: 10.1111/cyt.12300. PMID: 26767599.
3. Long HJ 3rd, Laack NN, Gostout BS. Prevention, diagnosis, and treatment of cervical cancer. *Mayo Clin Proc.* 2007 Dec;82(12):1566-74. doi: 10.1016/S0025-6196(11)61104-X. PMID: 18053467.
4. Yang EJ. Human Papilloma Virus-Associated Squamous Neoplasia of the Lower Anogenital Tract. *Surg Pathol Clin.* 2019 Jun;12(2):263-279. doi: 10.1016/j.path.2019.02.001. PMID: 31097104.



Interpretação e conduta em laudos citológicos de lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL)

Neide Aparecida Tosato Boldrini (ORCID: 0000-0003-1140-5057)



Professora adjunta do departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFES, Coordenadora do programa de Residência médica de GO da UFES. Chefe da Unidade de atenção à mulher do HUCAM/UFES/EBSERH. Presidente do capítulo ES, da ABPTGIC

Declaro não ter conflito de interesses no assunto abordado

Palavras chaves rastreamento de câncer, citologia de Papanicolaou, colposcopia, Lesões intraepiteliais escamosas

O objetivo do rastreamento do câncer de colo uterino é identificar as mulheres com risco de lesões cervicais pré-invasivas. Entre os métodos de rastreamento disponíveis, citamos a citologia cervical que pode ser convencional ou em base líquida e os testes de pesquisa do DNA de HPV. 1

As lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL - Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion) (Figura 1), são alterações citológicas compatíveis com lesão intraepitelial escamosa de baixo grau histológica e constituem a manifestação citológica da infecção por Papillomavírus humano (HPV), mas alguns casos podem representar subdiagnóstico de lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL). A confiabilidade do exame citológico precisa estar garantida, uma vez que LSIL diagnosticado no exame de Papanicolaou pode estar associado a um risco significativo

de HSIL dentro de 2 anos, demonstrando que possivelmente a maioria dessas lesões já existia previamente. 2, 3

Lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau tem prevalência viral e remissão espontânea elevadas, principalmente, nas mulheres com idade inferior a 30 anos. 2

O advento do teste de DNA-HPV permitiu uma maior estratificação de risco em pacientes com LSIL. A detecção do DNA-HPV de alto risco em casos de citologia LSIL está associado ao risco de HSIL em biópsia. 4

A coleta, o preparo e a interpretação da lâmina devem obedecer aos critérios de qualidade e à classificação vigente. No Brasil adotamos a nomenclatura Internacional de Bethesda revisada em 2015, como nomenclatura oficial. 3, 5

A colposcopia está indicada, a partir de anormalidade citológica de baixo grau



persistente, dois ou mais testes com resultado positivo (LSIL), segundo as “diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero” (2016), se apenas um exame for positivo para lesão de baixo grau, está indicado a repetição do exame citopatológico em 6 meses.^{1, 2}

Quando dois exames consecutivos estiverem negativos, recomenda-se o retorno para o rastreamento trienal. Caso a nova citologia esteja alterada, a colposcopia está indicada, e biópsia dirigida apenas para os achados colposcópicos anormais. 1.

Na ausência de achados colposcópicos alterados, pode-se dispensar a biópsia e repete-se a citologia em 12 meses até dois exames negativos. Se a colposcopia não identificar lesões no colo e na vagina, orienta-se repetir a citologia em 6 meses na mulher com idade superior a 30 anos, se inferior a 30 anos repetir em 12 meses. Na persistência de LSIL histológico por 2 anos, pode-se optar por seguimento ou tratamento, dependendo da capacidade da paciente em realizar o acompanhamento. Se a opção for tratamento, pode ser destrutivo (eletrocauterização ou vaporização por laser) ou excisional, o tratamento com substâncias cáusticas é inaceitável. 1

• Situações especiais 1

Mulher até 24 anos: repetir a citologia (Papanicolaou) após 3 anos. Na persistência, deverá manter o seguimento trienal até completar 25 anos. A exérese da lesão está contraindicada.

Gestantes: a repetição dos exames está indicada somente após 3 meses do parto.

Mulheres pós-menopausa: realizar estrogênio terapia prévia antes de realizar a repetição da amostra.

Imunossuprimidas: devem realizar colposcopia no primeiro exame alterado e, se indicado tratamento, a conduta terapêutica será excisional.

As Diretrizes do Consenso de Gestão Baseada em Risco da Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical (ASCCP) 2019 para testes de triagem de câncer cervical anormal e precursores do câncer foram lançadas em abril de 2020, e preconiza considerar status do DNA-HPV, idade do paciente, além de outros fatores de risco tais como: imunossupressão e resultados prévios de citologia e/ou biópsia alterados. 4

As recomendações internacionais para a conduta de pacientes com diagnóstico citopatológicos de LSIL variam entre o encaminhamento imediato para a colposcopia, a repetição da citologia em intervalos variáveis, ou encaminhamento para colposcopia, caso o resultado subsequente mantenha LSIL ou apresente outras atipias, e a realização do teste de detecção de DNA-HPV, com encaminhamento para colposcopia caso o resultado seja positivo.

Referências

1. BRASIL. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização

- de Rede. – 2. ed. rev. atual. – Rio de Janeiro: INCA, 2016.114p.
2. FEBRASGO, 2017. Rastreamento, diagnóstico e tratamento do câncer de colo de útero. -- São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia . v. 1, n. 2, jan. 2016. ISSN 2525-6416.
 3. Nayar R, Wilbur D, C: The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: definitions, Criteria and Explanatory notes. Third. Ed. Cham, Switzerland: Springer, 2015. ISBN 978-3-319-11073-8.
 4. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, Huh WK, Kim JJ, Moscicki AB, Nayar R, Saraiya M, Sawaya GF, Wentzensen N, Schiffman M; 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Committee. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2020 Apr;24(2):102-131. doi: 10.1097/LGT.0000000000000525. Erratum in: *J Low Genit Tract Dis.* 2020 Oct;24(4):427. PMID: 32243307; PMCID: PMC7147428.
 5. Queiroz Filho J, de Oliveira Crispim Freitas JC, Caldas Pessoa D, Eleutério Júnior J, Giraldo PC, Gonçalves AK. Assessment of 100% Rapid Review as an Effective Tool for Internal Quality Control in Cytopathological Services. *Acta Cytol.* 2017;61(3):207-213. doi: 10.1159/000475833. Epub 2017 May 19. PMID: 28521328.





Interpretação e conduta em laudos citológicos de lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL)

Yara Lucia Mendes Furtado de Melo

Professora adjunta de ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Declaro não ter conflito de interesses no assunto abordado.

Palavras chaves: Citologia, conduta, rastreamento

O uso da citologia como método de rastreio para cancer do colo uterino data de 1942, com a citologia descrita por Papanicolaou.¹ Desde esta época foram criadas terminologias para compor laudos citológicos, que devem ser interpretados pelos ginecologistas e condutas devem nascer desta interpretação.

As alterações citológicas são definidas por mudança na morfologia celular, por produto da interação do Papilomavírus humano (HPV) com epitélio escamoso². Estas alterações podem seguir em duas vias: a primeira via se caracteriza por alterações em camadas mais profundas do epitélio (células bi ou multinucleadas, aumento do núcleo em três vezes o tamanho do núcleo normal e cromatina bem distribuída)³, que permite ao epitélio ainda sofrer maturação, e foi chamada de neoplasia intraepitelial cervical grau I (NIC 1) por

Richart em 1968 e no Sistema Bethesda de lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (do inglês low-grade squamous intraepithelial lesion – LSIL); e a segunda via se caracteriza por alterações em 2/3 ou mais do epitélio (ocorre aumento nuclear com área citoplasmática bem diminuída, cromatina finamente ou grosseiramente granular, células podem aparecer isoladas, em grupos ou agregadas)³, tendo sido chamada por Richart de NIC 2 e NIC 3 e no Sistema Bethesda de lesão intraepitelial escamosa de alto grau (high-grade squamous intraepithelial lesion – HSIL). As verdadeiras lesões precursoras do cancer são as HSIL, com maior chance de progressão para o carcinoma invasor aquela lesão chamada por Richart de NIC 3.2 A terminologia brasileira para laudos citopatológicos adotou o Sistema Bethesda tendo sido sua revisão e última publicação em 2020. 2



ABPTGIC

Associação Brasileira de
Patologia do Trato Genital
Inferior e Colposcopia

Do ponto de vista clínico, as citologias com resultado de HSIL devem ter conduta recomendadas por diretrizes, por serem os resultados que objetivamente buscamos diagnosticar no rastreio. Quando mulheres com diagnóstico de HSIL são tratadas, ocorre diminuição da chance de progressão para carcinoma invasor, gerando com isso um impacto importante na incidência e na mortalidade do cancer do colo uterino.¹ Em 70 a 75% dos casos da citologia com laudo de HSIL vamos realmente encontrar a lesão esperada ou em 1 a 2% vamos nos deparar com a lesão já invasora. Desta forma, com este resultado a conduta nunca poderá ser expectante, sempre encaminhar para colposcopia, e com a magnificação da imagem podermos realizar o “ver e tratar” ou biopsia para confirmar o laudo e indicar procedimento em centro cirúrgico (como uma incisão tipo 3, nossa conhecida conização).¹ (Fluxograma1).

O atual guideline da Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical 2019 (ASCCP), publicada em 2020, onde se indica o rastreio com co-teste (usando teste de HPV de alto risco e citologia), mostrou que a estimativa de risco com o resultado HPV positivo e citologia HSIL é muito alta para NIC III, recomendando-se colposcopia e tratamento imediato.

Após o tratamento, a cuidadosa avaliação histológica da peça cirúrgica vai nos orientar da conduta de seguimento. Na dependência de doença nas margens da peça cirúrgica ou não, devemos seguir com rigor (usando colposcopia, citologia

ou teste de HPV),^{1,2} pois independente do status da margem, toda HSIL tratada tem chance de recidivar em 5 a 15% nos 2 primeiros anos pós-tratamento, além de 16% dos carcinomas invasores se originarem dessas lesões já tratadas.²

A importância da conduta diante de um diagnóstico de HSIL foi claramente definida pela Organização Mundial de Saúde nas metas de eliminação do cancer do colo uterino no mundo, como um grave problema de saúde pública, envolvem principalmente países de baixa e média rendas. Entre as metas descritas foi preconizado que até 2030, 90% das mulheres com lesões precursoras que foram identificadas devem ser tratadas.⁵

Referencias

1. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer Diretrizes Brasileiras para Rastreamento do Cancer do Colo Uterino [internet]. Brasil; 2020. [Acesso em: 6/11/2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/diretrizes-brasileiras-para-o-rastreamento-do-cancer-do-colo-do-utero>
2. Darragh TM; Colgan TJ; Cox JT, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: Background and Consensus Recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Arch Pathol Lab Med 2012;136:1266-97



3. Kurman & Solomon O sistema Bethesda para relato de diagnóstico citológico cervicovaginal. In: parte 2 diagnóstico descritivo. 1997. Revinter.
4. Egemen D, Cheung LC, Chen X, et al. Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. J Lower Genital Tract Disease. 2020;24(2):132-43.
5. Brisson M, Kim JJ, Canfell K, et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 lower-income and lower-middle income countries. Lancet. 2020;395:575-90



Células escamosas atípicas, de significado indeterminado (ASC-US) e não podendo excluir HSIL (ASC-H)

Ana Katherine Goncalves (ORCID: 0000-0002-8351-5119)



Professora Titular do Departamento Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Editora do Jornal Brasileiro de Patologia do Trato Genital e Colposcopia

Declaro não ter conflito de interesses no assunto abordado

Palavras-chaves: citologia, colo uterino, rastreamento

ASCUS (Atypical squamous cells of undetermined significance) ou células escamosas atípicas de significado indeterminado foi a princípio definido pela presença de alterações celulares insuficientes para o diagnóstico de lesão intraepitelial, porém mais significativas do que as encontradas em processos inflamatórios. Devido às limitações para se distinguir estas alterações das neoplásicas, essa categoria foi reclassificada em células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) e células escamosas atípicas de significado indeterminado não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H).^{1,2,3}

• **ASC-US:** Caracteriza-se pela presença de alterações celulares insuficientes para o diagnóstico de lesão intraepitelial escamosa, porém, mais significativas do que as encontradas em processos inflamatórios. ^{1,2,3} Lesão

intraepitelial escamosa (LSIL) e ASC-US têm riscos semelhantes de diagnóstico histopatológico de lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) e podem ser gerenciadas de forma análoga.³

- Recomendações:

Em pacientes com menos de 25 anos com LSIL, ASC-US HPV-positivo ou ASC-US sem teste de HPV, é preferível repetir a citologia em 1 ano e se o resultado for Negativo /ASC-US/ LSIL, é recomendado repetir a citologia em 1 ano, depois disso, se o resultado for negativo, triagem de rotina.

Se o teste de HPV for negativo, não haverá necessidade de repetir a citologia e a paciente retorna ao rastreamento.

A colposcopia é indicada se a primeira repetição de citologia em um ano mostrar HSIL/ASC-H/AGC (células glandulares atípicas) /AIS (adenocarcinoma in situ) e

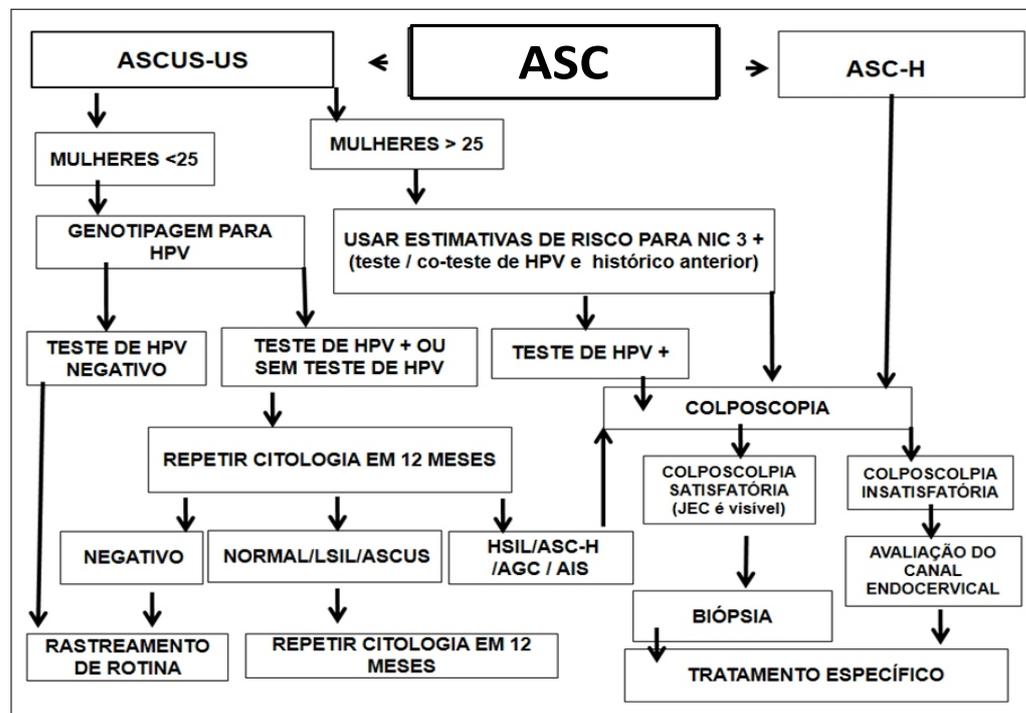


também quando a segunda repetição de citologia de um ano mostrar ASC-US ou lesões mais graves.1,3,4,5.

De acordo com as novas diretrizes (2020) da Sociedade Americana de Patologia Cervical e Colposcopia (ASCCP)3, a partir dos 25 anos, deve-se usar estimativas de risco para NIC3+ (teste / co-teste para HPV e histórico). A colposcopia pode ser adiada caso o risco de NIC3 + seja baixo, por exemplo teste HPV + com anormalidades citológicas de baixo grau (LSIL /ASC-US).

No caso de colposcopia em que a junção escamo-colunar (JEC) não for completamente visível e sem achados anormais, recomenda-se a avaliação do canal endocervical. Caso negativa ou o escovado endocervical mantenha ASC-US, exames citopatológicos a cada seis meses (>25) ou anual (<25), até dois exames consecutivos negativos, quando deverá retornar ao rastreamento trienal, ou até que surja um diagnóstico citológico diferente que direcione para outra conduta. (Figura 1).3-5

Figura 1 – Fluxograma de manejo do ASC-US / ASC-H



AGC: células glandulares atípicas; AIS: adenocarcinoma in situ; ASC: células escamosas atípicas; ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado; ASC-H: células escamosas atípicas não podendo excluir lesão intra-epitelial escamosa de alto grau; Coteste: simultâneo uso de teste de HPV e citologia; HSIL: lesão intra-epitelial escamosa de alto grau; JEC: junção escamo-colunar; LSIL: lesão intraepitelial escamosa de baixo grau; NIC3: neoplasia intraepitelial escamosa grau 3

•ASC-H- Células escamosas atípicas de significado indeterminado não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H). HSIL e ASC-H podem ter riscos semelhantes para um diagnóstico histológico de HSIL. Por isso diretrizes2,3

recomendam o encaminhamento para a colposcopia, considerando o maior risco de presença de lesões intraepiteliais ou mesmo invasora. O uso do teste de DNA-HPV pode contribuir na avaliação das mulheres com colposcopia sem achados anormais ou com achados anormais menores. 3-5

Todas as mulheres com laudo citopatológico de ASC-H devem ser encaminhadas para colposcopia. Nos casos de colposcopia satisfatória (JEC visível) e achados anormais maiores, deve ser realizada a biópsia. Na presença de achados colposcópicos anormais, sem visão da JEC deve-se proceder à biópsia e avaliação do canal. Nos casos em que a JEC não é visível ou parcialmente visível e a colposcopia não revela achados anormais, também deverá ser investigado o canal. (Figura 1). 3-5

Considerações Finais

- As novas diretrizes da ASCCP recomendam usar estimativas de risco para HSIL +.
- O diagnóstico de ASC-US possui mais significado clínico quando é associado a um diagnóstico positivo de HPV de alto risco (hrHPV).
- O significado variável de um diagnóstico de ASC-US representa um desafio para a conduta.
- Existe a possibilidade de tratamento excessivo e, ao mesmo tempo, o risco de um câncer invasivo histopatológico com tratamento conservador, especialmente se o acompanhamento rigoroso não for realizado.

Referências

1. Ndifon CO, Al-Eyd G. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance. 2020 Dec 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32491671.
2. BRASIL. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. – 2. ed. rev. atual. – Rio de Janeiro: INCA, 2016.114p.
3. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Committee 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors, Journal of Lower Genital Tract Disease: 2020 April;24(2):102-131.
4. ASCUS-LSIL Traige Study (ALTS) Group. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. Am J Obstet Gynecol. 2003 Jun; 188(6):1393-400.
5. Egemen D, Cheung LC, Chen X, Demarco M, Perkins RB, Kinney W, Poitras N, Befano B, Locke A, Guido RS, Wiser AL, Gage JC, Katki HA, Wentzensen N, Castle PE, Schiffman M, Lorey TS. Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. J Low Genit Tract Dis. 2020 Apr;24(2):132-143.





Interpretação e conduta em laudos histopatológicos de lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL)

Márcia Farina Kamilos (ORCID: 0000-0003-2558-3997)

Responsável pelo setor de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do Hospital Heliópolis, UGA 1, São Paulo
Presidente do Capítulo de São Paulo da Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia

Declaro não ter conflito de interesses no assunto abordado

Palavras-chave: Neoplasia intraepitelial cervical, Câncer, Colo uterino, Tratamento, radiofrequência

O carcinoma escamoso in situ, ou lesão intraepitelial escamosa de alto grau, é o real precursor do carcinoma escamoso do colo uterino, relacionado à infecção persistente por alguns tipos do Papilomavirus humano (HPV).¹

A Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais foi atualizada em 2020 com a finalidade de melhora da qualidade e reprodutibilidade, adotando o uso da nomenclatura de Bethesda (2015). Desde 2006 os achados citopatológicos de carcinoma escamoso in situ e neoplasia intraepitelial escamosa (NIC) de graus 2 e 3, foram reunidos em uma única nomenclatura de “Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau”, com o acrônimo em inglês HSIL. Ressalta-se a importância do resultado citológico de HSIL, uma vez que nestas paciente, 70-75 confirmam HSIL no exame histopatológico e 1-2% terão diagnóstico de carcinoma invasor.³

Quanto à nomenclatura histopatológica, apesar do consenso LAST - Lower Anogenital Squamous Terminology, 2012 – faça a sugestão de que o antigo NIC 1 seja definido como lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL), NIC 3 seja definido como HSIL, e NIC 2 seja submetido a imunohistoquímica para p16ink4a e em casos positivos seja classificada como HSIL, ao passo que casos negativos sejam classificados como LSIL, alguns patologista ainda têm preferido manter laudos com diagnósticos utilizando a terminologia antiga de NIC 1, NIC2 e NIC3/carcinoma in situ. A vantagem do uso da nomenclatura LAST está no auxílio a conduta clínica.⁴

Frente ao diagnóstico de HSIL (NIC3/ carcinoma escamoso in situ) o tratamento excisional está indicado com finalidade de afastar lesão invasora não detectada e servir de tratamento da lesão intraepitelial.³



O tratamento excisional ou excisão da zona de transformação, terá a profundidade no canal endocervical conforme a localização/extensão da lesão e tipo de zona de transformação (ZT): excisão do tipo 1 retira uma ZT1, totalmente ectocervical; excisão do tipo 2 retira ZT2, componente endocervical totalmente visível; e excisão tipo 3/conização retira uma ZT3, aquela com componente endocervical parcialmente visível ou não visível (nomenclatura da IFCCP—International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy).⁵

O método considerado de 1ª linha para a excisão é a cirurgia de alta frequência (CAF), utilizando alça diatérmica ou agulha, com vantagens de realização ambulatorial (em ambiente hospitalar) na maioria dos casos, sob anestesia local, com rápida execução e hemostasia, preferível em mulheres sem prole definida. Excisão com laser é uma opção com ótima cicatrização, porém com limitações de disponibilidade da aparelhagem e efeito hemostático limitado.⁵

A conização clássica com bisturi frio tem sido frequentemente substituída pela CAF, apesar das suas indicações primordiais nos casos de condições técnicas desfavoráveis do colo uterino; como lateralidade acentuada e incorporação às paredes vaginais, lesões glandulares, lesões escamosas altas no canal endocervical e idade acima de 50 anos. Este procedimento necessita internação e raquianestesia, apresenta maior incidência de complicações tardias como estenose cervical e incompetência istmo-cervical, aumentado até 3 vezes o risco de parto prematuro e rotura prematura de membranas. ⁵

É essencial o controle após tratamento, devido possibilidade de lesão residual e recidiva. Risco aproximado de recidivas: até 10-15% nas margens cirúrgicas livres, 18-30% em margem ectocervical comprometida, e de até 50% na margem endocervical comprometida, principalmente nas mulheres acima de 50 anos, onde se indica controle precoce em 4 meses ou até mesmo nova intervenção. Em geral, nas margens comprometidas por NIC3 indica-se controle cito/colposcópico semestral/2 anos (nas margens livres ou comprometidas por NIC1 pode ser citologia em 6 e 12 meses), citologia anual/3 anos, passando a trienal, se todos negativos, por 20-25 anos, devido ao maior risco de câncer de colo e vaginal em relação à população em geral.⁵

Referências:

1. 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: Editora do Ministério da Saúde; 2013. Disponível em: <<http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/cab13.pdf>>. Acesso em: 28 mar. 2021.
2. 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. Rio de Janeiro: Inca; 2016. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu>>.



- sti.inca.local/files//media/document//diretrizesparaoraostreamentodocancerdocolodoutero_2016_corrigeido.pdf>. Acesso em: 28 mar. 2021.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde. 2 ed. – Rio de Janeiro: INCA, 2006. 56p.
 4. Alan G. Waxman, MD, MPH, David Chelmow, MD, Teresa M. Darragh, MD, Herschel Lawson, MD, and Anna-Barbara Moscicki, MD. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* 2012;120:1465–71. DOI: <http://10.1097/AOG.0b013e31827001d5>.
 5. Terminologia colposcópica de 2011 da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia. Bornstein J et al. *Obstet Gynecol* 2012 Jul; 120 (1): 166-72.



Câncer invasivo do colo uterino

Walquíria Quida Salles Pereira Primo (ORCID: 0000-0002-3626-1128)

Ana Katherine Goncalves (ORCID: 0000-0002-8351-5119)²



¹ Professora Adjunta do Departamento de Ginecologia da Faculdade de Medicina na Universidade de Brasília (UnB). Presidente da Comissão Nacional de Ginecologia Oncológica da FEBRASGO. Membro da Diretoria da Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia (ABPTGIC).

² Professora Titular do Departamento Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Editora do Jornal Brasileiro de Patologia do Trato Genital e Colposcopia

Declaramos não ter conflito de interesses no assunto abordado

Palavras-chave: Câncer, Colo uterino, Tratamento.

O câncer de colo de útero é uma doença previsível e curável, a despeito da alta morbidade e mortalidade entre mulheres nos países sem programas de rastreamento organizados como no Brasil. 1,2.

O Papiloma Vírus Humano (HPV) está envolvido no desenvolvimento do câncer do colo do útero em cerca de até 99,7% dos casos. 3-4.

Várias estratégias de rastreamento do câncer do colo do útero foram encontradas como eficazes em ambientes variados. Os testes utilizados amplamente incluem a citologia convencional (exame de Papanicolaou), nos últimos anos a citologia em meio líquido (CML), os testes de biologia molecular para HPV e, em países de baixa e média renda, a inspeção

visual do colo do útero com ácido acético. Uma única modalidade de triagem nunca será universalmente aplicável, devido as questões econômicas de cada país. Enfim, a estratégia de rastreamento escolhida deve ser viável, simples, segura, precisa, aceitável e facilmente acessível às mulheres de maior risco 5.

Apesar da infecção pelo HPV ser essencial para o desenvolvimento do câncer invasivo, ela não é causa suficiente, sendo necessários outros fatores associados. Tem sido demonstrado que a quantidade de parceiros sexuais está mais relacionada com o risco de se infectar pelo HPV, ao passo que o início da atividade sexual precoce, o uso de contraceptivos hormonais, a paridade e



o tabagismo estariam associados com a persistência da infecção viral, ou seja, a persistência dos subtipos de HPV de alto risco, entre outros fatores, é a responsável pelo desenvolvimento, manutenção e progressão das lesões intraepiteliais escamosas para câncer no trato genital inferior 6.

O carcinoma de células escamosas (CEC) é responsável por 85% de todos os cânceres do colo do útero. Os outros tipos histológicos não-escamosos (adenocarcinoma, carcinoma adenoescamoso, carcinoma adenocístico, carcinoma indiferenciado, linfoma, dentre outros) são menos comuns (15%) e geralmente estão associados com pior prognóstico 7.

O tratamento depende do estadiamento, que nos estádios iniciais, conforme a idade da paciente, o desejo reprodutivo e o tipo histológico, pode-se indicar tratamento conservador. Nas fases mais avançadas da doença se preconiza cirurgia radical e/ou quimiorradioterapia concomitantes. 8,9.

O conhecimento dos padrões de disseminação do câncer do colo do útero invasivo facilita a compreensão do estadiamento. O câncer cervical progride por extensão direta (continuidade e contiguidade), disseminação linfática e raramente via sanguínea. A progressão do tumor por extensão direta envolve a parte superior da vagina, os ligamentos cardinais e os uterossacos, até a parede lateral da pelve. A disseminação linfática segue um padrão razoavelmente previsível e de uma maneira progressiva. As células malignas disseminam-se pelos vasos linfáticos

paracervicais até as cadeias de linfonodos pélvicos associados com os vasos obturador, ilíaco interno, ilíaco externo e ilíaca comum até para-aórticos 8,9.

Até 2018, o estadiamento do câncer do colo do útero era clínico e quando necessário, realizava-se urografia excretora, cistoscopia e retossigmoidoscopia. Contudo, o estadiamento de 2009 foi revisado pela FIGO (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia), permitindo atualmente o uso de qualquer uma das modalidades de exames de imagem e patológicos, quando disponíveis, para determinar o estágio da doença. Referente aos exames de imagem pode ser usado ultrassonografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética e tomografia por emissão de pósitrons (PET), para fornecer informações sobre tamanho do tumor, status nodal e disseminação local ou sistêmica. E, o estadiamento deve ser determinado após os exames de imagem e o estudo patológico estiverem disponíveis 9-10.

Enfim, como eliminar o câncer do colo do útero? A Organização Mundial de Saúde aprovou na 73ª Assembleia Geral a adoção da “Estratégia Global para Acelerar a Eliminação do Câncer do Colo do Útero, como um Problema de Saúde Pública” baseado em três metas: vacinar contra o HPV 90% das meninas até os 15 anos de idade; rastrear 70% das mulheres com um teste de alta performance até os 35 e outro até os 45 anos de idade e tratar 90% das mulheres com lesões precursoras ou câncer do colo do útero, conseqüentemente milhões de mortes serão evitadas 1.



Referências

1. World Health Organization. Launch of the Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2020/11/17/default-calendar/launch-of-the-global-strategy-to-accelerate-the-elimination-of-cervical-cancer>.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019.
3. Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2017;772:3-12. doi: 10.1016/j.mrrev.2016.07.002. Epub 2016 Jul 5.
4. Primo WQSP, Primo GRP. Papilomavírus Humano. Aspectos Clínicos. *FEMINA* 2019;47(12): 850-66.
5. Perkins RB, Guido RS, Castle PE et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *Journal of Lower Genital Tract Disease* • Volume 24, Number 2, April 2020.
6. Apgar SB, Brotzman GL, Spitzer M. *Colposcopy: Principles and Practice. An Integrated Textbook and Atlas.* Philadelphia: Saunders; 2002. p. 560.
7. OMS. Classificação histológica dos tumores do colo do útero. Disponível em: screening.iarc.fr. Acessado em: 5 de maio de 2021.
8. Disaia PPJ, Creasman WTT. *Clinical gynecology.* 9ª ed. Missouri: Mosby; 2018. p. 38-104.
9. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *FIGO CANCER REPORT 2018. Int J Gynecol Obstet* 2018; 143 (Suppl. 2): 22–36.
10. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Corrigendum to “Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri”. *Int J Gynecol Obstet* 2019; 147: 279–280.





Interpretação e conduta em laudos citológicos/histopatológicos de células glandulares atípicas e adenocarcinoma

Rita Maira Zanine

Profª. Associada do Departamento de Tocoginecologia da UFPR. Chefe do Setor de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia do HC/UFPR

Declaro não ter conflito de interesses no assunto abordado.

Palavras chaves: adenocarcinoma, colo uterino, rastreamento

A incidência do carcinoma escamoso de colo uterino diminuiu nos países que adotaram um rastreio organizado com a citologia, simultaneamente foi observado um aumento no adenocarcinoma especialmente nas mulheres jovens. 1

O adenocarcinoma compreende 25% de todos os tumores de colo, sendo que o mesmo cresceu 3 vezes em meio a população na faixa etária de 20-34 anos e duas vezes entre os 35 a 49 anos.2

A interpretação dos achados citológicos de células glandulares sempre foi desafiadora. O Sistema Bethesda sofreu três modificações no que concerne as alterações glandulares sendo que em 1988 foi criada a categoria AGUS que foi substituída por atipias em células glandulares (AGC) na segunda revisão, acrescida da subdivisão em favorecendo a neoplasia. Houve também uma

modificação em relação a origem das células, especificando se endocervicais ou endometriais. A nova revisão feita em 2014 mudou o ponto de corte para a descrição da presença de células endometriais para 45 anos.

AGC são células glandulares com alterações morfológicas que podem sugerir um processo de reparação, mas ao mesmo tempo são insuficientes para um diagnóstico de um adenocarcinoma in situ (AIS). São pouco frequentes, correspondendo a 0.5% a 2.5% dos esfregaços.2

A identificação de lesões glandulares na citologia é mais desafiadora comparado com as escamosas. Isto ocorre devido as limitações de amostragem, a baixa frequência destes achados citológicos e a uma abundância de mimetismos que poderão resultar em uma grande variabilidade interobservadores.3



AGC pode corresponder tanto a lesões intraepiteliais escamosas como a adenocarcinoma in situ, adenocarcinoma invasor de colo, adenocarcinoma de endométrio e neoplasias extrauterinas. Ele também pode corresponder a achados benignos como pólipos endocervicais, endometriais, hiperplasia microglandular, reação a presença de dispositivo intra-uterino (DIU), gestação entre outros.⁴

Muitos critérios citológicos e morfológicos, associados a outras técnicas de processamento foram sugeridos para auxiliarem na identificação do AGC.³

A utilização da citologia líquida reduziu as taxas de esfregaços insatisfatórios, mas não melhorou a detecção do AGC em relação a convencional. Porém esta técnica permite a utilização da citoinclusão (cell block) que possibilita uma melhora no diagnóstico, excluindo os mimetismos através da imuno-citoquímica com o p16/Ki67.²

Em 2017 a International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC) classificou o adenocarcinoma em 2 grupos: associado ao HPV (HPVA): tipo usual (viloglandular e micropapilar) e tipo mucinoso e o grupo não associado ao HPV (NHPVA): gástrico, células claras, endometrióide e mesonefrico. Apesar de 80% dos casos estarem associados com o vírus as outras variáveis não seriam detectadas com o uso do teste para o rastreamento das lesões glandulares.⁵

O teste do HPV é recomendado nas mulheres com diagnóstico citopatológico de AGC e nas situações em que não é possível assegurar, pela colposcopia, ausência de doença glandular. No caso do

teste ser negativo a doença pré-invasora e invasora estarão excluídas.⁴

Estudos recentes sugerem que o AGC está associado histologicamente com lesões escamosas de alto grau (HSIL/NIC 2+) numa proporção considerável de casos. Existe uma variação significativa no desfecho histológico em relação a citologia AGC, isto se dá pela heterogeneidade das análises histopatológicas. Estudos feitos com material provenientes de biópsia apresentam muitas limitações se comparados com as avaliações realizadas nas peças cirúrgicas provenientes das conizações ou histerectomias.²

A frequência real dos desfechos histológicos só será possível através de estudos de larga escala comparando os diagnósticos citológicos de AGC através de uma análise padronizada.²

Mais estudos deverão ser realizados para a melhoria das técnicas de análise morfológica como também no desenvolvimento de biomarcadores para detecção das lesões precursoras e invasoras tanto glandulares como escamosas do colo uterino.

Referências

1. Xie Fengxiang, Zhang Liran, Zhao Dongman, Xafen Wu, Wei Mingsong, Zhang Xulian et al. Prior cervical cytology and high-risk HPV testing results for 311 patients with invasive cervical adenocarcinoma: a multicenter retrospective study from China's largest independent operator of pathology laboratories. BMC Inf Dis 2019; 19(1): 962-69.



2. Kumar Neeta, Gupta Ruchika, Gupta Sanjay. Glandular cells abnormalities in cervical cytology: What has changed in this decade and what has not? *Eur J Obstet Gynecol Reprod* 2019; 240 (2): 68-73.
3. Vicari Marco, Guidobaldi Leo, Perrela Eleonora, Bianchi Antonella, Ferrari Simona, Martucci Mariarosaria et al. Morphometric analysis of atypical glandular cells correctly classifies normal reactive and atypical cells in cervical smears. *Diag Cytopathol* 2020; 48(1): 10-16.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer [internet]. Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero. Rio de Janeiro: INCA; 2016 [Acesso em 18 abr 2021]. Disponível em: http://www.ans.gov.br/images/stories/Participação_da_sociedade/2016_gt_oncorede_reuniao7_diretrizes_cancer_colo.pdf.
5. Stolnicu Simona, Hoang Lien, Saslow Robert. Recent advances in invasive adenocarcinoma of the cervix. *Virchows Arch* 2019; 475(5): 537-49.



Interpretação do laudo histopatológico de biópsia do colo uterino

José Eleutério Junior (Orcid: 0000-0003-4617-7269)¹
Ana Katherine Goncalves (ORCID: 0000-0002-8351-5119)²



¹ Professor Associado e Chefe do Departamento de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

² Professora Titular do Departamento Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Editora do Jornal Brasileiro de Patologia do Trato Genital e Colposcopia

Declaramos não ter conflito de interesses no assunto abordado.

Palavras-chave: colo uterino, biópsia, histopatológico

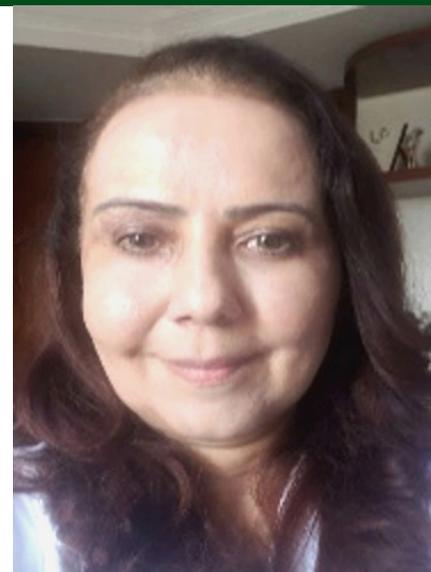
A grande finalidade da Colposcopia é o direcionamento da biópsia de maneira que a amostragem seja a mais adequada para o diagnóstico histopatológico correto.

A biópsia de lesão em colo uterino pode ser feita por pinças adequadas, como a Medina ou Eppendorf, ou usando alças de cirurgia de alta frequência. Além disto pode ser realizada exérese de zona de transformação e conização, que permitem um material maior para avaliação. Importante no caso de conização a identificação das 12 horas para permitir orientação espacial ao patologista. 1:

O material amostrado deve ser acondicionado em frasco com formol a 20% e encaminhado para processamento, coloração em hematoxilina-eosina e avaliação por patologista competente. 1:

Os possíveis laudos em amostras cervicais de achados colposcopópicos são1:

1. Cervice crônica, metaplasia, cervicite agudizada: são condições não associadas a lesões intra-epiteliais, portanto, sem indicação de tratamento cáustico ou cirúrgico.
2. Neoplasia intra-epitelial cervical grau 1 (NIC 1) / efeitos citopáticos sugestivos de Papilomavírus humano (HPV), hoje classificada como lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL). A conduta hoje preconizada é seguimento. No entanto, considerando uma abordagem individualizada, eventualmente o tratamento destrutivo pode ser considerado 2.



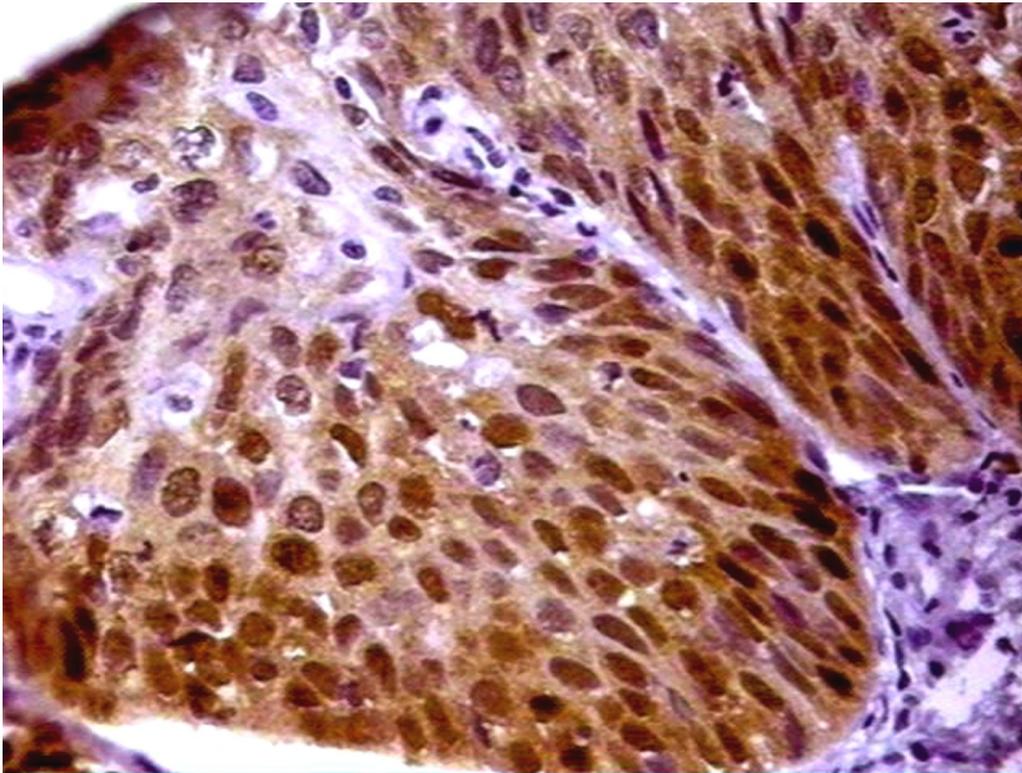
3. Neoplasia intra-epitelial cervical grau 2. Esta situação é considerada uma incógnita em relação ao seu comportamento biológico. A ponto de, mais recentemente, um grupo de pesquisadores patrocinado pelo Colégio Americano de Patologistas (CAP) e pela Associação Americana de Colposcopia e Patologia cervical (ASCCP), denominado projeto LAST, sugeriu que a este diagnóstico histopatológica de faça o marcador imunohistoquímico p16INK4a, que uma vez negativo, deve ser conduzido como uma LSIL, e caso positivo como uma lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL) (Figuras 1) 2.
4. Neoplasia intra-epitelial cervical grau 3 (NIC 3), considerada a verdadeira lesão pré-invasora e que agora passa a ser denominada de lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) 3. A conduta sugerida para estes casos é a conização por cirurgia de alta frequência (CAF) ou bisturi.
5. Carcinoma de células escamosas. Diante deste diagnóstico histológico o patologista deve se preocupar com as medidas do tumor e a devida avaliação com a finalidade de ajudar o oncologista no estadiamento do câncer, além obviamente de sua classificação histopatológica (Tabela 1)3.
6. Adenocarcinoma. São vários os adenocarcinoma que podem ser histologicamente e imunohistoquimicamente diagnosticados, alguns associados ao HPV. De conformidade com a última classificação da Organização Mundial da Saúde. (Tabela 1).
- Para o médico ginecologista e colposcopista é importante manter um canal aberto de diálogo com o médico patologista para dirimir dúvidas sobre o diagnóstico, uma vez, que a conduta correta só se faz com o diagnóstico adequado

Tabela 1. Classificação histológica do tumores malignos do colo uterino.

| Tumores escamosos | Tumores glandulares | Outros tumores |
|---|---|---------------------------------|
| Queratinizantes | Adenocarcinoma in situ, associado ao HPV | Carcinossarcoma |
| Não queratinizantes | Adenocarcinoma, associado ao HPV | Adenoescamoso e mucoepidermoide |
| Basalóide | Adenocarcinoma in situ, não associado ao HPV | Carcinoma adenoide basal |
| Carcinoma verrucoso | Adenocarcinoma, não associado ao HPV | Carcinoma não classificável |
| Carcinoma verrucoso com características de infecção por HPV, também conhecido como carcinoma escamoso condilomatoso | Adenocarcinoma, não associado ao HPV, tipo células claras | Adenossarcoma |
| Papilar | Adenocarcinoma, não associado ao HPV, tipo mesonéfrico | Tumor de células germinativas |
| Tipo Linfoepitelioma | Outros adenocarcinomas | |
| Carcinoma escamo-transicional | | |



Figura 1. Imunohistoquímica para p^{16ink4a} positivo em caso de lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL)



Referências

1. Histopathology of the uterine cervix - digital atlas. WHO histological classification of tumours of the uterine cervix. <https://screening.iarc.fr/atlasclassifwho.php>.
2. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, McCalmont T, Nayar R, Palefsky JM, Stoler MH, Wilkinson EJ, Zaino RJ, Wilbur DC; Members of LAST Project Work Groups. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Arch Pathol Lab Med. 2012 Oct;136(10):1266-97.
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board: Female Genital Tumours, 5th Edition, 2020.



Princípios e tipos dos testes de DNA-HPV

José Eleutério Junior (Orcid: 0000-0003-4617-7269)

Professor Associado e Chefe do Departamento de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

Declaro não ter conflito de interesses no assunto abordado.

Palavras-chave: testes diagnósticos, DNA-HPV, PCR

O Papilomavírus humano (HPV) é um DNA vírus, composto por cerca de 8 mil pares de bases, divididas em regiões conhecidas como E (de “early”). São elas: E1, E2, E4, E5, E6 e E7; além da região L (“late”), L1 e L2. 1.

Existem mais de 200 tipos de HPV identificados que filogeneticamente são agrupados em 5 gêneros: α -, β -, γ -, μ -, ν -HPV. O grupo α contém tipos definidos como de baixo (6, 11, 42, 43, e 44) e de alto risco oncogênico (16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, e 70). 2 A persistência do HPV de alto risco oncogênico é considerada um importante fator de risco para câncer, em especial do colo uterino, sendo considerado persistência, dois testes positivos para o mesmo tipo viral em um lapso de um ano. 3

Ultimamente cada vez mais se tem utilizado testes de DNA-HPV, especialmente aqueles com genotipagem. Indicações do uso de pesquisa de DNA-HPV incluem: rastreamento de câncer de colo do útero, citologias com diagnóstico de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), células glandulares atípicas (AGC), seguimento pós-tratamento de lesão intraepitelial de alto grau (HSIL), dentre outras. 4 A genotipagem tem sido importante para avaliar o risco oncogênico e ajudar a determinar quadros de persistência do HPV, diferenciando de infecções por tipos diferentes.3

Os testes de DNA-HPV são testes em que se utiliza tecnologia para identificar o material genético do vírus. Várias plataformas para identificação do



DNA-HPV são propostas hoje em dia, a maioria através da reação de cadeia da polimerase (polymerase chain reaction [PCR]). Ultimamente as plataformas multiplex têm adquirido terreno por sua rapidez de resposta, acurácia e possibilidade de identificação simultânea e separada de vários tipos de HPV de alto risco e de baixo risco. Um problema que há com a captura híbrida e que está solucionado nos testes que usam PCR é o uso de sondas para beta-globina em tais plataformas de modo a garantir que a amostra estudada tem viabilidade.⁵ Na tabela 1 são apresentadas opções de testes, seus princípios e seus resultados em termos de identificação de HPV. O custo dos testes ainda é um fator importante que tem impedido uma maior utilização na rotina de muitos países.

No entanto, em situações específicas o seu custo benefício já foi adequadamente provado. É importante para os profissionais que atuam em patologia do trato genital inferior entenderem os princípios destes testes e sua aplicabilidade prática, de forma a saberem quando solicitar e como interpretar.

Referências

1. Dias TC, Longatto-Filho A, Campanella NC. Human papillomavirus genotyping as a tool for cervical cancer prevention: from commercially available human papillomavirus DNA test to next-generation sequencing. *Future Sci OA*. 2020 Jul 30;6(9):FSO603. doi: 10.2144/fsoa-2019-0159.
2. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol*. 2015 Mar;25 Suppl 1(Suppl Suppl 1):2-23. doi: 10.1002/rmv.1822.
3. Liu Y, Li H, Pi R, Yang Y, Zhao X, Qi X. Current strategies against persistent human papillomavirus infection. *Int J Oncol* 2019 Sep;55(3):570-584. doi: 10.3892/ijo.2019.4847. Epub 2019 Jul 23.
4. Erickson BK, Alvarez RD, Huh WK. Human papillomavirus: what every provider should know. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Mar;208(3):169-75. doi: 10.1016/j.ajog.2012.09.007. Epub 2012 Sep 14.
5. Eleutério J Jr, Barros IC, Cavalcante DI, Eleutério RM, Giraldo PC. HPV-DNA hybrid capture test: influence of cellularity in penile samples. *Acta Cytol*. 2010 Jul-Aug;54(4):546-50. doi: 10.1159/000325175



Tabela 1. Principais testes para pesquisa de DNA-HPV disponíveis no Brasil.

| Teste | Fabricante | Princípio | Controle | Identificação de HPV | Genotipagem |
|------------------------|------------|--|----------|--|-------------|
| Captura híbrida | Qiagen | Quimioluminescência | Não | Sondas de baixo (6, 11, 42, 43 e 44) e de alto risco (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 and 68). | Não |
| Cobas HPV | Roche | PCR | Sim | Identificação específica dos tipos 16 e 18, e identificação em sonda única de mais 12 tipos (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) | Sim |
| HPV Onclarity | BD | PCR com identificação de E6/E7 | Sim | Identificação individual dos tipos: 16, 18, 45, 31, 51, 52. Os tipos 33 e 58 em uma sonda. Os tipos 35, 39 e 68 em uma sonda. Os tipos 56, 59, 66 em uma sonda | Sim |
| RealTime High-Risk HPV | Abott | PCR | Sim | Identificação individual dos tipos 16 e 18. Identificação em uma sonda de 12 tipos: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68. | Sim |
| Xpert HPV | Cepheid | PCR multiplex com identificação de E6/E7 | Sim | Identificação individual do tipo 16. | |
| | Sim | | | Identificação dos tipos 18 e 45 em uma sonda. Identificação de mais 11 tipos em uma sonda (31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68) | |
| Anyplex II HPV28 | Seegene | PCR multiplex | Sim | Identificação individual dos 28 tipos virais: | |
| | | | | Alto risco: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 73, 82 | |
| | | | | Baixo risco: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70 | Sim |

Indicações e interpretação de resultado de testes de DNA-HPV

Neila Gois Speck (ORCID: 0000-0002-3713-5393)



Professora adjunta do departamento de ginecologia da escola paulista de medicina (UNIFESP). Presidente da comissão nacional especializada do trato genital inferior da FEBRASGO. Membro da diretoria da Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia (ABPTGIC)

Declaro não ter conflito de interesses no assunto abordado.

Palavras chaves: Teste de HPV, DNA-HPV, rastreamento.

As infecções pelo HPV têm alta prevalência entre as mulheres, entretanto a maioria das infecções apresentam caráter transitório, com clareamento espontâneo no resultado dos exames. A infecção persistente por HPV de alto risco oncogênico, é que determinará o maior risco de aparecimento de lesões de alto grau ou mesmo o câncer de colo uterino. 1, 2

O teste de rastreamento do câncer de colo uterino mais utilizado é o Papanicolaou ou a citologia oncológica cervico-vaginal. Porém a citologia detectará alterações das células do colo, já doentes, com transformações induzidas pelo HPV. Tem demonstrado baixa sensibilidade e para se ter melhor acurácia necessita repetição dos exames a intervalos regulares. 1, 3. Já o teste de DNA-HPV identifica a mulher portadora do vírus de alto risco, mesmo antes dela estar doente e é considerado

exame de alta sensibilidade, conferindo alto valor preditivo negativo. Sua negatividade assegura inexistência de doença próximo a 100%, além de já detectar o vírus em uma primeira ação de rastreio, não dependendo de intervalos curtos de ações. 3

Quando o teste de HPV é positivo, necessitamos lançar mão de um segundo exame para diferenciar a mulher doente do HPV (infecção sub-clínica) e a mulher infectada (infecção latente). Por isso a especificidade do teste é dependente de outro teste diagnóstico. 3

Hoje, temos como indicação a realização do teste de HPV 4:

- 1 - Rastreamento do câncer de colo uterino
- 2 - Citologia ASC-US
- 3 - Controle de tratamento das lesões de alto grau de colo uterino.

No rastreamento a idade de recomendação de uso é a partir dos



25-30 anos de idade, com o intuito de identificar infecção persistente do HPV, o qual estratifica a mulher para maior risco de aparecimento de lesões precursoras ou câncer de colo uterino. Na comparação de estratégias de rastreamento entre teste de HPV, citologia oncológica e citologia oncológica associada ao teste de HPV, o risco cumulativo de ter lesão de alto grau ou pior, é menor nas estratégias com teste de HPV isolado ou associado a citologia, estes não diferindo entre si estatisticamente. Além do mais a citologia isolada necessita de intervalos menores nos rastreios, pois a partir do terceiro ano da sua realização, já começa a ocorrer um aumento do risco, diferente das estratégias com DNA-HPV onde este aumento ocorre a partir do quinto ano. 3, 4

Na segunda indicação dos testes de DNA-HPV, a citologia com atipia de células escamosas de significado indeterminado (ASC-US), o objetivo seria para diferenciar os casos atípicos reativos a outros processos inflamatórios não HPV induzidos, o que representa dois terços dos casos. 4 Na comparação com a repetição da citologia versus teste de HPV, a citologia pode perder 14 a 43 casos de NIC 2+ em 1000 citologias ASC-US, contra a perda de 5 a 14 casos em mil, respectivamente. 3, 4

E na terceira indicação, realização no seguimento pós cone. Pela sua maior sensibilidade e alto valor preditivo negativo, o teste de DNA-HPV é o melhor preditor de recidiva e/ou persistência. É adotado em associação com a citologia aos seis meses do procedimento, com realização de mais três com intervalo anual, e estando

negativo, a mulher retorna ao rastreamento trienal por 25 anos conforme recomendação da Associação Americana de Patologia Cervical e Colposcopia (ASCCP).4

Os testes de DNA-HPV disponíveis para uso:

- 1 - Reação em polimerase de cadeia (PCR)
Identifica o tipo de HPV
- 2 - Captura de híbridos
Identifica o grupo de HPV de alto risco

Quando não recomendamos usar os testes:1,2,3,4:

- 1 - Mulheres abaixo de 25 anos – a infecção é altamente prevalente com grande chance de clareamento e risco de iatrogenia.
- 2 - Pacientes com diagnóstico de lesão de alto grau – nesta situação, a presença do HPV de alto risco não modifica a conduta.
- 3 - Teste de HPV de baixo risco – este teste não se presta para estratificação de risco para neoplasia.
- 4 - Colheita seriada do teste – não se deve colher de sítios diversos, o valor do teste é usado especificamente para cálculo de risco de neoplasia cervical.

Referências:

1. Guideline americano do rastreamento do câncer de colo uterino <https://www.asccp.org/guidelines>. <https://journals.lww.com/jlgttd/pages/articleviewer.aspx?year=2020&issue=04000&article=00003&type=Fulltext>



2. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Chris CJL, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer [Internet]. Vol. 30, Vaccine. Elsevier Ltd; 2012 [cited 2021 Jan 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23199969/>.
3. Wright TC et al. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *Am J Obstet Gynecol* 2011.
4. Huh WK et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Gynecologic oncology* 2015;136:178-82.





Indicações e interpretação de resultados de testes de RNA-HPV

Jefferson Elias Valença

Ex-presidente da ABPTGIC – Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia

Ex-presidente da SOGOPE - Associação dos Ginecologistas e Obstetras de Pernambuco

Membro da diretoria da Associação Latino-americana de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia

O câncer (CA) de colo uterino é de evolução lenta e previsível, apresentando fases pré-invasivas caracterizadas por lesões conhecidas como neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC). Este período relativamente longo possibilita ações preventivas que alteram o prognóstico da doença. O principal fator etiológico do CA de colo é a infecção persistente pelo HPV, presente em 99,7% dos casos¹⁻⁵.

O HPV possui em seu genoma três regiões funcionais, “Early”, a mais precoce, (E6, E7, E1, E2, E4 e E5), “Late”, a mais tardia, (L1 e L2) e a LCR, reguladora. Na oncogênese, o DNA do HPV de alto risco, em E2 integra-se ao DNA da célula hospedeira e promove a expressão de oncogenes virais E6 e E7. Os produtos E6 e E7 cooperam eficazmente para a imortalização celular ao interferirem na função que p53 e pRb exercem na apoptose. Embora a expressão de E6/

E7 não seja por si só suficiente para o desenvolvimento do câncer, parece estar direta ou indiretamente envolvida em cada etapa da carcinogênese^{3,4}.

O padrão ouro para identificar as lesões intra-epiteliais e o carcinoma invasivo do colo é a biópsia dirigida pela colposcopia. Quanto ao seu rastreamento, a citologia oncológica (CO), apesar de seu reconhecido valor, tem limitações na sensibilidade e na especificidade, contudo, quando combinada ao Teste do DNA-HPV, essas limitações são diminuídas. No entanto, o teste do DNA indica apenas a presença do Papillomavírus humano (HPV). Recentemente, foi disponibilizado um novo teste para a detecção do RNAm E6/E7 do HPV, que permite o monitoramento da atividade oncogênica do vírus, detectando a transcrição ativa do seu DNA. 1-5



ABPTGIC

Associação Brasileira de
Patologia do Trato Genital
Inferior e Colposcopia

Diante do resultado de um histopatológico de biópsia que mostre uma NIC 2, 3 e/ou uma citologia com lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL), a ressecção cirúrgica permite além do tratamento, o exame histopatológico do tecido excisado.1-5.

Por outro lado, podem ser encontradas discrepâncias entre os resultados histopatológicos da biópsia e da peça cirúrgica obtida pela conização. Em algumas situações, a biópsia poderá erradicar completamente a NIC, quer devido a completa remoção das lesões, ou alterando o equilíbrio entre o hospedeiro e a lesão, de modo que áreas residuais de NIC regrediriam. Sendo sugerido que ocorrem conizações desnecessárias, quando a lesão já não está mais presente. Estas poderiam ser reduzidas mediante a introdução do teste do HPV na rotina de avaliação pré-oratória, especialmente em mulheres jovens e sem prole definida.1-5.

A detecção do RNAm E6/E7 do HPV e a presença da atividade oncogênica no espécime cervical, é realizada através da reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR) e pela Amplificação Baseada na Sequência do Ácido Nucléico (NASBA). Estudos mostraram que a detecção do RNAm E6/E7 do HPV em mais de 90% das NIC 2,3 ou CA de colo6. Nas pesquisas realizadas até o momento, não foi encontrado estudo sobre a detecção da expressão do RNAm E6/E7 antes da biópsia e antes da conização e sua associação com o histopatológico da biópsia e da conização. Sendo assim, acompanhar os eventos que ocorrem na carcinogênese

mediada pelo HPV e sua interação com a célula hospedeira, através da expressão do RNAm E6/E7, do teste do DNA-HPV, juntamente com a CO e colposcopia, pode ser de grande valor preditivo sobre a permanência da neoplasia, possibilitando mais um instrumento para o seguimento das NIC.1-5.

Referências

1. Valença JE, Gonçalves AK, Guerreiro da Silva ID, Eleutério Junior J, Tenório da Silva T, Bruneska D, Ximenes RA. High Risk HPV E6/E7 Oncoprotein Expression in Women with High Grade Squamous Intraepithelial Lesion. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2016 Mar;38(3):154-9. doi: 10.1055/s-0036-1580713. Epub 2016 Mar 29. PMID: 27022787.
2. Gupta S, Kumar P, Das BC. HPV: Molecular pathways and targets. *Curr Probl Cancer.* 2018 Mar-Apr;42(2):161-174. doi: 10.1016/j.currproblcancer.2018.03.003. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29706467.
3. Lourenço de Freitas N, Deberaldini MG, Gomes D, Pavan AR, Sousa Â, Dos Santos JL, Soares CP. Histone Deacetylase Inhibitors as Therapeutic Interventions on Cervical Cancer Induced by Human Papillomavirus. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Jan 28;8:592868. doi: 10.3389/fcell.2020.592868. PMID: 33634093; PMCID: PMC7901962.



4. Wise-Draper TM, Wells SI. Papillomavirus E6 and E7 proteins and their cellular targets. *Front Biosci.* 2008 Jan 1;13:1003-17. doi: 10.2741/2739. PMID: 17981607.
5. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, Solomon D, Wentzensen N, and Lawson HW. 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *Journal of Lower Genital Tract Disease.* 2013; 17 (5):S1-S27.





ASSOCIE-SE E TENHA
ACESSO A CONTEÚDOS EXCLUSIVOS.

<https://colposcopia.org.br>



Faça sua
inscrição



**XXIII CONGRESSO
BRASILEIRO
DE PATOLOGIA DO TRATO GENITAL
INFERIOR E COLPOSCOPIA**

04 a 06 de Novembro de 2021

Brasília - DF

**Local: Centro Internacional
de Convenções do Brasil**

**Evento
Presencial!**

**04 a 06 de
novembro**

(Confira o edital)

**Concurso para obtenção do Título
de Qualificação em Patologia do
Trato Genital Inferior e
Colposcopia.**

Prazo limite inscrição:
03/09/2021

Cursos pré-congresso

- Curso Preparatório para Prova de Título
 - Teórico
- Curso de Radiofrequência
 - Teórico e prático
(para o prático 20 vagas)
- Curso de Laser
 - Teórico e prático
(para o prático 20 vagas)

Temas livres:

Prazo para envio: até 05/09/2021

Realização



CAPÍTULO DF

Apoio



Empresa Oficial de Turismo



Whatsapp: +55 11 9 6379-6882
E-mail: eventos@levitatur.com.br

Secretaria executiva



61 99689-3660

email: cong2021abptgic@gmail.com

<https://convemingsressos.com.br/colposcopia>