

ROZANY MUCHA DUFLOTH¹

LUIZ FERNANDO FONSECA VIEIRA²

JOSÉ CANDIDO CALDEIRA XAVIER JÚNIOR³

DIAMA BHADRA VALE⁴

LUIZ CARLOS ZEFERINO⁵

Frequência de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) em mulheres grávidas e não grávidas

Frequency of atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) for pregnant and non-pregnant women

Artigo Original

Palavras-chave

Teste de Papanicolaou
Gestação

Inquéritos epidemiológicos
Neoplasia intraepitelial cervical/epidemiologia

Keywords

Papanicolaou test
Pregnancy

Health surveys
Cervical intraepithelial neoplasia/epidemiology

Resumo

OBJETIVO: Comparar a frequência do resultado citopatológico de ASCUS em mulheres gestantes e não gestantes, estratificadas em grupos etários. **MÉTODOS:** Foram analisados 1.336.180 resultados de exames citopatológicos realizados de forma oportunística, no período entre 2000 e 2009 (10 anos) com a finalidade de rastreamento do carcinoma do colo do útero. Foram feitas comparações entre gestantes e não gestantes, com estratificação das amostras em três grupos etários (20–24, 25–29 e 30–34 anos). Foi utilizado o teste do χ^2 e a medida da magnitude da associação foi analisada por valores estimados de Odds Ratio (OR) com intervalo de confiança de 95% (IC95%). **RESULTADOS:** Ao total, 447.489 amostras foram excluídas com base nos critérios adotados, totalizando uma amostra final de 37.137 mulheres gestantes e 851.554 não gestantes. O resultado citopatológico de ASCUS foi detectado em 1,2% dos casos, havendo diferença significativa entre gestantes e não gestantes nas faixas etárias entre 20–24 anos (OR=0,85; IC95% 0,75–0,97) e 25–29 anos (OR=0,78; IC95% 0,63–0,96). Não houve diferença no grupo entre 30–34 anos (OR=0,76; IC95% 0,57–1,03). **CONCLUSÕES:** Este estudo sugeriu que mulheres não gestantes apresentam maior prevalência de ASCUS, mais evidente no grupo etário de 20 a 29 anos. A coleta do exame citopatológico não deve ser um exame compulsório na rotina do pré-natal.

Abstract

PURPOSE: To compare the frequency of an ASCUS Pap Smear result in pregnant and non-pregnant women, stratified by age group. **METHODS:** We analyzed the results of 1,336,180 cytopathologic exams of Pap smears performed between 2000 and 2009 (ten years) with the purpose of screening for cervical carcinoma. Comparisons were made between pregnant and non-pregnant women, and the sample was stratified into three age groups (20–24, 25–29 and 30–34 years). The χ^2 test was used and the magnitude of association was determined by the Odds Ratio (OR) with the 95% confidence interval (95%CI). **RESULTS:** A Total of 447,489 samples were excluded on the basis of the criteria adopted, for a total final sample of 37,137 pregnant women and 851,554 non-pregnant women. An ASCUS result was detected in 1.2% of cases, with a significant difference between pregnant and non-pregnant women in the age groups of 20-24 years (OR=0.85; 95%CI 0.75–0.97) and 25-29 years (OR=0.78; 95%CI 0.63–0.96). There was no difference in the group between 30–34 years (OR=0.76; 95%CI 0.57–1.03). **CONCLUSIONS:** This study suggested that non-pregnant women have a higher frequency of ASCUS, most evident in the age group of 20 to 29 years. The collection of cervical cancer screening should not be a compulsory part of the prenatal routine.

Correspondência

Rozany Mucha Dufloth
Departamento de Patologia – Faculdade de Medicina de Botucatu –
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Rubião Júnior, s/n
CEP: 18618-970
Botucatu (SP), Brasil

Recebido

11/02/2015

Aceito com modificações

30/03/2015

DOI: 10.1590/S0100-720320150005295

Departamento de Patologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP; Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Divisão de Oncologia da Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP), Brasil.

¹Departamento de Patologia, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP – Botucatu (SP), Brasil; Departamento de Patologia do Hospital do Câncer de Barretos, Pro XII Foundation – Barretos (SP), Brasil.

²Curso de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP – Botucatu (SP), Brasil

³Programa de Pós-Graduação em Patologia, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP – Botucatu – SP, Brasil.

⁴Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Divisão de Oncologia, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP), Brasil.

⁵Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP – Botucatu (SP), Brasil; Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Campinas (SP), Brasil.

Conflito de interesses: não há.

Introdução

A categoria diagnóstica Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado (ASCUS) pode ser definida como um resultado de caráter indeterminado, na qual os achados citológicos são insuficientes para caracterizar uma lesão intraepitelial escamosa ou carcinoma escamoso, ou mesmo condições inflamatórias ou reativas, sendo considerado um resultado de exclusão^{1,2}.

O Instituto Nacional de Câncer do Brasil (INCA) recomenda que a conduta frente ao resultado citopatológico de ASCUS para gestantes não deve ser diferente da adotada para não gestantes³. Identificado o resultado de ASCUS, a conduta preconizada é repetir o exame citopatológico num intervalo de 6 meses em mulheres com 30 anos ou mais e 12 meses se a mulher tiver menos de 30. Se positivo, deve-se proceder à colposcopia. Se negativo, seguimento citológico semestral ou anual até dois exames consecutivos normais³.

Há recomendações na literatura que ainda indicam a realização do exame citopatológico na rotina de pré-natal; porém, o conhecimento mais atual dá suporte científico para realizar o rastreamento apenas nas mulheres que estiverem na data de fazê-lo ou em atraso⁴⁻¹⁰. A gestação é uma razão frequente para as mulheres mais jovens procurarem assistência e, para muitas, é a primeira assistência ginecológica⁷⁻⁹.

É sabido que há variabilidade diagnóstica de ASCUS entre serviços, uma vez que a interpretação citomorfológica envolve a subjetividade do profissional que faz a leitura do exame citopatológico, sugerindo baixa reprodutibilidade¹¹. Além disso, entre as mulheres gestantes, há dificuldade no diagnóstico citológico de ASCUS devido às alterações citomorfológicas características da gestação, tais como a presença de células inflamatórias e deciduais, que podem ter critérios semelhantes aos atribuídos ao diagnóstico citopatológico de ASCUS^{4,5,12}.

O objetivo deste estudo foi comparar a prevalência do resultado do diagnóstico citopatológico de ASCUS em mulheres gestantes e não gestantes estratificadas por grupos etários.

Métodos

Trata-se de estudo observacional analítico que avaliou a prevalência do resultado citopatológico de ASCUS em mulheres gestantes e não gestantes com idades entre 20 e 34 anos. A amostra consistiu de resultados de exames citopatológicos do banco de dados do Laboratório de Citopatologia Dr. José Aristodemus Pinotti do Hospital da Mulher, Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), entre janeiro de 2000 a dezembro de 2009, totalizando um período de 10 anos. Este laboratório recebe exames

citopatológicos de mulheres advindas de 70 municípios da região de Campinas para fins de rastreamento do carcinoma do colo uterino. O rastreamento para prevenção do câncer ocorre de forma oportunista e, por isso, as mulheres não foram convidadas para a seleção. Nenhuma mudança na leitura do resultado do exame citopatológico, durante os dez anos do estudo, foi observada. No laboratório de citopatologia do CAISM, os profissionais responsáveis pela realização da leitura dos exames citopatológicos foram médicos citopatologistas e citotécnicos, sendo que os médicos citopatologistas foram os responsáveis pela revisão dos exames citopatológicos considerados suspeitos (positivo para lesão intraepitelial), bem como revisão de 30% dos casos negativos, configurando controle de qualidade interno. O resultado do exame citopatológico foi relatado de acordo com a classificação citopatológica que consta em Solomon et al.¹, sendo utilizados os critérios diagnósticos que definem a categoria ASCUS. Como as categorias foram baseadas na classificação do início dos anos 1990, a categoria ASC-H não foi considerada.

Foram excluídas do estudo mulheres que haviam sido submetidas a coleta do exame citopatológico com intervalo inferior a um ano, aquelas que tinham histórico de carcinoma de colo do útero, resultado citopatológicos de LSIL, HSIL, carcinoma de células escamosas, atípicas de células glandulares, adenocarcinoma *in situ* e adenocarcinoma invasivo. Também foram excluídas aquelas que foram previamente submetidas à radioterapia ou quimioterapia. Foram excluídos também os exames incorretamente identificados e os exames classificados como insatisfatórios ou que foram realizados para outros fins que não o rastreamento do carcinoma do colo do útero. Assim, de um total de 1.336.180 exames realizados no período 2000-2009 (após a aplicação dos critérios de exclusão), a amostra total foi de 37.137 exames de mulheres gestantes e 851.554 exames de mulheres não gestantes.

Os casos foram estratificadas em três grupos etários (20-24 anos, 25-29 anos e 30-34 anos de idade), conforme informação obtida da requisição do exame citopatológico. Para a associação da frequência de resultados de exames citopatológicos de ASCUS com o estado gestacional e com as faixas etárias foi utilizado o teste do χ^2 e a medida da magnitude da associação foi analisada por valores estimados de *Odds Ratio* (OR) com IC95%. Os dados foram apresentados em valores absolutos (n) e frequências relativas (%) para avaliar a associação entre as categorias de resultado citopatológico. O nível de significância foi de 5%. O software utilizado para a análise estatística foi o *Statistical Analysis System* (SAS), versão 2.9. O projeto foi submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), registrado sob o número 375/2010.

Resultados

Dos dados recolhidos sobre o período entre os anos de 2000 e 2009, 447.489 exames foram excluídos com base nos critérios adotados, totalizando uma amostra final de 37.137 exames de mulheres gestantes e 851.554 exames de mulheres não gestantes. No total, somando-se exames de mulheres gestantes e não gestantes ($n=888.691$), o número de resultados citológicos de ASCUS foi de 10.895, o que correspondeu a uma frequência de 1,2% do total da amostra.

A frequência de ASCUS foi mais alta entre mulheres não gestantes do que entre as gestantes em todos os grupos etários. No entanto, houve diferença significativa nos grupos etários entre 20–24 (OR=0,8; IC95% 0,5–0,9) e 25–29 anos (OR=0,7; IC95% 0,6–0,9) (Tabela 1).

Discussão

Este estudo mostrou que nos grupos etários entre 20–24 e 25–29 anos houve maior prevalência de ASCUS em mulheres não gestantes que em gestantes. Os dados sugerem, portanto, que a gestação não está associada ao aumento na frequência do resultado citopatológico de ASCUS.

A interpretação da citologia cérvico-vaginal de gestantes não difere das não gestantes, com exceção às alterações citológicas associadas ao estado gestacional, como processo inflamatório, hiperplasia glandular, presença de células decíduais degeneradas e reativas de Arias-Stella, sendo que estas últimas podem mimetizar as alterações malignas e devem ser cuidadosamente avaliadas por citopatologista bem treinado^{5,13,14}. É essencial que o profissional esteja informado da história clínica a fim de correlacionar as alterações citopatológicas com o estado gestacional.

A conduta preconizada pelo Ministério de Saúde frente ao diagnóstico de ASCUS tem sido repetir o exame

citopatológico em seis meses, se a idade da mulher for maior que 30 anos, e em 12 meses, se menor que 30. Devemos ressaltar que tal diagnóstico pode causar impacto psicológico desnecessário à mulher neste momento de sua vida, podendo gerar ansiedade pela não apreensão do verdadeiro significado da anormalidade¹⁵. Além disso, a realização de exames desnecessários pode aumentar os custos do sistema público de saúde. Entretanto, cabe lembrar que a gestação é uma oportunidade para realização do exame citopatológico em mulheres que nunca foram submetidas a este exame, nas que não estão em acompanhamento^{16,17}, ou, ainda, para seguir o que preconizam o Ministério da Saúde e o INCA, que indicam a realização do exame citopatológico a cada três anos após dois resultados negativos com intervalo de um ano entre si^{3,18}.

Estudos apontam diferença tanto na prevalência de lesões precursoras como na chance de progressão para neoplasia do colo uterino quando consideramos como variável o estado gestacional. Há evidências de que em mulheres gestantes, a incidência histopatológica de neoplasia intraepitelial grau I (NIC I) dentre aquelas com resultado citopatológico de ASCUS pode ser menor quando comparado a mulheres não gestantes¹⁹, sendo que, em gestantes, ASCUS foi associado a uma incidência entre 24,8 a 50% de NIC I, enquanto que, em não gestantes ou mulheres no puerpério, ASCUS foi associado a uma incidência entre 28 a 83,3% de NIC I. Deve-se levar em consideração a limitação da amostragem envolvida nesses estudos¹⁹⁻²¹.

Como limitações desse estudo, destacamos a ausência de confirmação histológica dos resultados e a possível repetição de sujeitos quando o exame foi realizado em intervalo maior que um ano. No entanto, essas limitações podem ser contrabalanceadas pelo relevante tamanho amostral (888.861 exames).

Concluindo, entendemos que a maior frequência de taxas de ASCUS para mulheres não gestantes indica que alterações relacionadas à gravidez não aumentariam as taxas de ASCUS. Deve-se realizar interpretação cautelosa desses resultados a fim de reduzir os custos assistenciais dos programas de rastreamento e o impacto psicológico desnecessário. Reforçamos, com base nos resultados deste estudo e trabalhos anteriores do grupo de pesquisa²², que a coleta do exame citopatológico não necessariamente deva ser realizada de forma compulsória na rotina do pré-natal.

Agradecimentos

À Reitoria da Universidade Estadual Paulista (UNESP) por meio do Programa Institucional de Bolsas para Iniciação Científica (PIBIC/Reitoria); Laboratório de Citopatologia do Centro de Atenção Integral a Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) pelo financiamento deste trabalho.

Tabela 1. Análise da associação entre células escamosas atípicas de significado indeterminado e estado gestacional, por faixa etária

Idade (anos)	Resultado citopatológico				Total
	ASCUS		Normal		
	n	%	n	%	
20–24					
Gestante	270	1,2	20.940	98,7	21.210
Não gestante	5.089	1,4	338.545	98,5	343.634
OR (IC95%)	0,85 (0,75–0,97)		1		
25–29					
Gestante	90	0,9	9.798	99,0	9.888
Não gestante	2.992	1,1	255.690	98,8	258.682
OR (IC95%)	0,78 (0,63–0,96)		1		
30–34					
Gestante	45	0,7	5.994	99,2	6.039
Não gestante	2.409	0,9	246.829	99,0	
OR (IC95%)	0,76 (0,57–1,03)		1		

Teste do χ^2 ; Medida da magnitude da associação foi analisada por valores estimados de Odds Ratio (OR) com IC95%; ASCUS: células escamosas atípicas de significado indeterminado.

Referências

- Solomon D, Nayar R. Sistema Bethesda para citopatologia cervicovaginal: definições, critérios e notas explicativas. 2a ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2005.
- Kline TS, Nguyen GK. Critical issues in cytopathology. New York: Igaku-Shoin; 1996. The Bethesda System – with commentary; p. 11-41.
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2011.
- Morice P, Uzan C, Gouy S, Verschraegen C, Haie-Meder C. Gynaecological cancers in pregnancy. *Lancet*. 2012;379(9815):558-69.
- Muller CY, Smith HO. Cervical neoplasia complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2005;32(4):533-46.
- Kaplan KJ, Dainty LA, Dolinsky B, Rose GS, Carlson J, McHale M, et al. Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *Cancer*. 2004;102(4):228-32.
- Loomis DM, Pastore PA, Rejman K, Gutierrez KL, Bethea B. Cervical cytology in vulnerable pregnant women. *J Am Acad Nurse Pract*. 2009;21(5):287-94.
- Coleman CA. Evaluation and management of abnormal cervical cytology during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2013;56(1):51-4.
- Frega A, Scirpa P, Corosu R, Verrico M, Scarciglia ML, Primieri MR, et al. Clinical management and follow-up of squamous intraepithelial cervical lesions during pregnancy and postpartum. *Anticancer Res*. 2007;27(4C):2743-6.
- Govindappagari S, Schiavone MB, Wright JD. Cervical neoplasia. *Clin Obstet Gynecol*. 2011;54(4):528-36.
- Andrade JM. [Atypical squamous cell cytology diagnoses]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2006;28(2):71-4.
- Yang KY. Abnormal pap smear and cervical cancer in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2012;55(3):838-48.
- Brown D, Berran P, Kaplan KJ, Winter WE 3rd, Zahn CM. Special situations: abnormal cervical cytology during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2005;48(1):178-85.
- Van Calsteren K, Vergote I, Amant F. Cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and prognosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2005;19(4):611-30.
- Hunter MI, Monk BJ, Tewari KS. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(1):3-9.
- Stonehocker J. Cervical cancer screening in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2013;40(2):269-82.
- Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol*. 2012;137(4):516-42.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Controle dos cânceres do colo do útero e da mama. 2a ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2013.
- Broderick D, Matityahu D, Dudhbbhai M, Alter S. Histologic and colposcopic correlates of ASCUS pap smears in pregnancy. *J Low Genit Tract Dis*. 2002;6(2):116-9.
- Michael CW, Esfahani FM. Pregnancy-related changes: a retrospective review of 278 cervical smears. *Diagn Cytopathol*. 1997;17(2):99-107.
- Woodrow N, Permezel M, Butterfield L, Rome R, Tan J, Quinn M. Abnormal cervical cytology in pregnancy: experience of 811 cases. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1998;38(2):161-5.
- Xavier-Júnior JC, Duffloth RM, Vale DB, Tavares TA, Zeferino LC. High-grade squamous intraepithelial lesions in pregnant and non-pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;175:103-6.