



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO  
ESCOLA DE FARMÁCIA  
ESPECIALIZAÇÃO EM CITOLOGIA CLÍNICA



Graciele Vivian de Azevedo Andreolla

**REPARO EM CÉLULAS ESCAMOSAS:  
DIFICULDADE DIAGNÓSTICA EM CITOLOGIA GINECOLÓGICA**

Ouro Preto - MG

2024

Graciele Vivian de Azevedo Andreolla

**REPARO EM CÉLULAS ESCAMOSAS:  
DIFICULDADE DIAGNÓSTICA EM CITOLOGIA GINECOLÓGICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos para obtenção de título de especialista em Citologia Clínica pela Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto, Minas Gerais/Brasil.

Orientador: Dra. Cláudia Martins Carneiro

Ouro Preto - MG

2024

## SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

A559r Andreolla, Graciele Vivian de Azevedo.  
Reparo em células escamosas [manuscrito]: dificuldade diagnóstica em citologia ginecológica. / Graciele Vivian de Azevedo Andreolla. - 2024. 46 f.: il.: color., tab..

Orientadora: Profa. Dra. Claudia Martins Carneiro.  
Produção Científica (Especialização). Universidade Federal de Ouro Preto. Departamento de Análises Clínicas.

1. Citologia. 2. Aparelho genital feminino. 3. Células Escamosas Atípicas do Colo do Útero. I. Carneiro, Claudia Martins. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU 611.018.1:611.65

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Graciele Vivian de Azevedo Andreolla**

Reparo em células escamosas: dificuldade diagnóstica em citologia ginecológica

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Citologia Clínica da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Citologia Clínica

Aprovada em 02 de agosto de 2024

### Membros da banca

Dra. Cláudia Martins Carneiro - Orientadora - Universidade Federal de Ouro Preto  
Dra. Daniela Etlinger Colonelli - Instituto Adolf Lutz  
Mestre Daniel Lucas Silva - Setor de Citologia - Universidade Federal de Ouro Preto

Cláudia Martins Carneiro, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 12/12/2024.



Documento assinado eletronicamente por **Claudia Martins Carneiro, CHEFE DO DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS**, em 19/01/2025, às 20:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.ufop.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0842058** e o código CRC **5C86EB27**.

*Dedico este Trabalho de Conclusão de Curso à minha filha, cuja paciência e compreensão me deram forças nos momentos mais desafiadores. Sua presença constante e amor incondicional foram fundamentais para que eu pudesse perseverar e concluir esta jornada.*

*Ao meu esposo, pelo companheirismo inabalável, pela colaboração incansável e pelo incentivo contínuo. Seu apoio foi um pilar essencial, permitindo-me seguir em frente mesmo nos momentos de dificuldade. Agradeço por estar ao meu lado, compartilhando comigo cada vitória e cada obstáculo superado.*

*A ambos, minha eterna gratidão e amor.*

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, agradeço a Deus pela oportunidade e pela força concedida durante toda esta jornada. Sua presença foi uma fonte constante de inspiração e esperança, guiando meus passos e fortalecendo minha fé nos momentos de maior desafio.

Aos meus pais, em especial à minha mãe, pelo apoio incondicional, amor e incentivo constantes. Sua dedicação e sacrifícios foram fundamentais para que eu pudesse alcançar esta conquista. Sem o seu suporte, nada disso seria possível.

À minha amiga Ariane, pelo incentivo contínuo, pelo companheirismo verdadeiro e pela paciência imensa. Sua amizade foi um alicerce durante todo o processo, proporcionando-me conforto e motivação para seguir em frente.

À minha orientadora, pela atenção dedicada e por compartilhar seu vasto conhecimento. Sua orientação e conselhos foram cruciais para o desenvolvimento deste trabalho, contribuindo significativamente para o meu crescimento acadêmico e profissional.

Aos novos amigos que conquistei ao longo deste projeto, em especial aos colegas de Ouro Preto. Suas companhias tornaram essa jornada mais leve e agradável, e a troca de experiências e aprendizados foi enriquecedora. Agradeço por cada momento compartilhado e pelo apoio mútuo.

A todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho, meu sincero agradecimento.

## RESUMO

**Introdução.** O câncer de colo do útero é um problema de saúde pública global, com um número crescente de novos casos. A vacinação contra os tipos oncogênicos do HPV e os métodos de rastreamento para a detecção precoce são eficazes, tornando o câncer cervical amplamente prevenível e com alto potencial de cura. No entanto, a detecção precoce é crucial. O exame citopatológico é a principal estratégia nos programas nacionais de rastreamento. O colo do útero, revestido por epitélio escamoso estratificado, está sujeito a lesões frequentes devido a traumas, infecções e procedimentos médicos. O reparo tecidual é um processo biológico complexo e essencial para restaurar a integridade e função dos tecidos no trato genital feminino. Compreender os mecanismos citológicos envolvidos no reparo tecidual é vital para o diagnóstico preciso de condições patológicas, como inflamação, infecção e neoplasia. A avaliação cuidadosa para diferenciar entre alterações reparadoras e lesões intraepiteliais escamosas ou carcinoma invasivo é um desafio significativo no diagnóstico citológico. **Objetivo.** Este estudo teve como objetivo relatar a importância da identificação e diferenciação de reparo em células escamosas, evitando resultados falso-negativos e falso-positivos nos exames citopatológicos. **Metodologia.** Realizou-se uma revisão narrativa da literatura, reunindo estudos através do PubMed, Scielo e Google Acadêmico. Os critérios de inclusão foram artigos publicados entre 2013 e 2024, em qualquer idioma, que abrangem a temática do estudo. Inicialmente, foram selecionados 27 artigos potencialmente relevantes; ao final, somente 5 artigos foram utilizados. **Resultados.** Os estudos indicam que o diagnóstico de alterações reparativas tem sido um desafio constante para os profissionais envolvidos no rastreamento citopatológico. Esta categoria diagnóstica, particularmente desafiadora, pode ser mal interpretada como diagnósticos falso-positivos e falso-negativos, trazendo prejuízos às pacientes. **Conclusão.** O diagnóstico de reparo provou ser um desafio duradouro. Portanto, é necessário um conhecimento citomorfológico detalhado das características das células em reparo, tanto típico quanto atípico, quando encontrados nos exames citológicos. Além disso, é fundamental promover estudos para a educação continuada e a prática de discussão de casos entre os profissionais envolvidos na rotina, a fim de evitar danos às pacientes.

Palavras-chave: reparo cervical, reparo típico, reparo atípico.

## ABSTRACT

**Introduction.** Cervical cancer is a global public health issue, with a rising number of new cases. Vaccination against oncogenic HPV types and screening methods for early detection are effective, making cervical cancer largely preventable with high potential for cure. However, early detection is crucial. Cytological examination is the main strategy in national screening programs. The cervix, lined by stratified squamous epithelium, is prone to frequent injuries due to trauma, infections, and medical procedures. Tissue repair is a complex biological process essential for restoring tissue integrity and function in the female genital tract. Understanding the cytological mechanisms involved in tissue repair is vital for accurate diagnosis of pathological conditions such as inflammation, infection, and neoplasia. Careful assessment to differentiate between reparative changes and squamous intraepithelial lesions or invasive carcinoma is a significant challenge in cytological diagnosis. **Objective.** This study aims to emphasize the importance of identifying and differentiating repair in squamous cells, thereby avoiding false-negative and false-positive results in cytological examinations. **Methodology.** A narrative literature review was conducted, gathering studies from PubMed, Scielo, and Google Scholar. Inclusion criteria were articles published between 2013 and 2024, in any language, covering the study's theme. Initially, 27 potentially relevant articles were selected; in the end, only 5 articles were used. **Results.** Studies indicate that diagnosing reparative changes has been a constant challenge for professionals involved in cytological screening. This diagnostically challenging category can be misinterpreted as false-positive and false-negative diagnoses, potentially harming patients. **Conclusion.** The diagnosis of repair has proven to be a persistent challenge. Therefore, detailed cytomorphological knowledge of both typical and atypical repair cell characteristics encountered in cytological examinations is necessary. Moreover, promoting studies for continuing education and case discussion among professionals involved in routine practice is essential to prevent harm to patients.

Keywords: cervical repair, typical repair, atypical repair.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

**Figura 1** – Esquema ilustrativo de uma reação de reparação (página23).

**Figura 2** – Células em processo de reparação (página 25).

**Figura 3** – Reparo Típico (página 26).

**Figura 4** – Reparo Típico (página27).

**Figura 5** – Células com reparação atípicas (página28).

**Figura 6** – Pesquisa e seleção de artigos relacionados às alterações reparativas em análises citológicas (página 33).

## LISTA DE TABELAS

**Quadro 1** – Estimativas das taxas de incidência e do número de novos casos de câncer do colo do útero por 100 mil mulheres no Brasil, Regiões e Unidades da Federação nos anos de 2023, 2024 e 2025 (página 15).

**Quadro 2** – Características citomorfológicas da inflamação versus reparo típico (página 25).

**Quadro 3** – Artigos revisões bibliográficas (página 35).

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AIDS** – Síndrome da imunodeficiência adquirida
- ASC-H** – Células escamosas atípicas em que não se pode descartar uma lesão de alto grau
- ASC-US** – Células escamosas atípicas de significado indeterminado
- CAP** – College of American Pathologists
- CCU** – Câncer de colo uterino
- DCNT** – Doença crônica não transmissível
- DIU** – Dispositivo intrauterino
- FP** – Falso Positivo
- GLOBOCAN** – Observatório global do câncer
- HIV** – Vírus da imunodeficiência humana
- HPV** – Papilomavírus humano
- HSIL** – Lesão intraepitelial escamosa de alto grau
- IDH** – Índice de desenvolvimento humano
- IST** – Infecção sexualmente transmissível
- JEC** – Junção escamo colunar
- LCR** – Long control region
- LSIL** – Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau
- NILM** – Negativo para lesão intraepitelial ou malignidade
- OMS** – Organização Mundial de Saúde
- ORF** – Open reading frames
- PAP** – Exame de Papanicolaou
- PAP-Edu** – Programa de educação PAP
- PAP-PT** – Teste de proficiência em PAP
- PT** – Teste de proficiência
- RNA** – Ácido ribonucleico
- SIL** – Lesão intraepitelial escamosa
- SUS** – Sistema Único de Saúde
- ZT** – Zona de transformação

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	12
2.1	ASPECTOS DEMOGRÁFICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DO CÂNCER DO COLO UTERINO.....	12
2.2	FATORES DE RISCO PARA DESENVOLVIMENTO O CÂNCER DO COLO UTERINO.....	16
2.3	ONCOGÊNESE DO CÂNCER DO COLO UTERINO.....	17
2.4	RASTREIO, DETECÇÃO E PREVENÇÃO DO CÂNCER DO COLO UTERINO.....	19
2.5	REPARO.....	22
2.5.1	<b>Características citomorfológicas do reparo típico</b> .....	23
2.5.1.1	<i>Características citomorfológicas inflamação – reatividade</i> .....	25
2.5.1.2	<i>Reparo típico ou regeneração</i> .....	26
2.5.1.3	<i>Reparo atípico</i> .....	27
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	30
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	31
4.1	OBJETIVO GERAL.....	31
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	31
<b>5</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	32
<b>6</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	33
<b>7</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	44
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	45

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer de colo do útero (CCU) representa uma significativa problemática de saúde pública, especialmente em países com baixo Índice de Desenvolvimento Humano (IDH). De acordo com as estimativas de 2020 do Observatório Global do Câncer (GLOBOCAN), foram registrados aproximadamente 604.127 novos casos de CCU e 341.831 mortes, com uma incidência de 13,3 casos e uma taxa de mortalidade de 7,2 mortes por 100.000 mulheres por ano. Estima-se que no Brasil 16.710 novos casos da doença sejam diagnosticados, com um risco estimado de 15,38 casos a cada 100 mil mulheres, resultando em cerca de 6.627 mortes no mesmo ano (INCA, 2022).

O papilomavírus humano (HPV) é o principal responsável pelos casos de CCU, estando presente em 99% dos diagnósticos e infectando cerca de 50% das mulheres sexualmente ativas. Pesquisas demonstram que a infecção por HPVs oncogênicos é crucial para o desenvolvimento de lesões pré-cancerosas. Contudo, a infecção por si só não é suficiente para o desenvolvimento do câncer, sendo necessários outros cofatores para desencadear a doença (KOSS, 2006 a; GUEDES *et al.*, 2020).

A vacinação contra os tipos oncogênicos do HPV, juntamente com métodos eficazes de rastreamento, tornou o CCU uma doença amplamente prevenível. No entanto, a redução da incidência e mortalidade por CCU é mais perceptível em países com elevado IDH, onde há acesso fácil a serviços de saúde pública de qualidade, rastreamento eficaz, tratamento adequado e intervenções terapêuticas eficientes (SINGH *et al.*, 2023).

A detecção precoce é fundamental para a prevenção e cura do CCU. O exame citopatológico conhecido como Papanicolaou é a principal estratégia utilizada em programas nacionais de rastreamento. Este exame envolve a coleta de material da região do colo uterino, cérvix e endocérvice, incluindo a junção escamo-colunar (JEC), também chamada de zona de transformação (ZT) (INCA, 2022).

O colo do útero é revestido por epitélio escamoso estratificado não queratinizado, que está sujeito a lesões frequentes devido a traumas, infecções e procedimentos médicos. O reparo e a regeneração desse epitélio são processos essenciais para restaurar a integridade e a função do colo do útero (GEIRSON *et al.*, 1977). O reparo tecidual é um processo biológico complexo e essencial que restaura a integridade e a função dos tecidos no trato genital feminino. A compreensão dos mecanismos citológicos envolvidos no reparo tecidual é vital para o diagnóstico preciso de condições patológicas como inflamação, infecção e neoplasia (BIBBO *et al.*, 1971).

A diferenciação adequada entre alterações reparadoras e lesões intraepiteliais escamosas (SIL) ou carcinoma invasivo é um desafio significativo no diagnóstico citológico, frequentemente levando a diagnósticos falso-positivos e falso-negativos (NG *et al.*, 2023).

Neste contexto, este trabalho busca fornecer informações sobre pesquisas realizadas nesta área, destacando a importância do reconhecimento e do desafio na diferenciação adequada das alterações de reparo em exames citopatológicos. Tanto as SIL quanto o carcinoma podem ser subdiagnosticados, o que reforça a necessidade de uma avaliação cuidadosa e precisa (COLGAN *et al.*, 2001).

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 ASPECTOS DEMOGRÁFICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DO CÂNCER DO COLO UTERINO.

O câncer se destaca como um dos principais problemas de saúde pública no mundo, figurando entre as principais causas de morte e representando um obstáculo significativo ao aumento da expectativa de vida em todo o globo. Em diversos países, o câncer ocupa a primeira ou segunda posição entre as causas de morte prematura, afetando indivíduos antes dos 70 anos. O panorama global da incidência e mortalidade por câncer apresenta um crescimento acelerado. Esse aumento é atribuído principalmente às transições demográfica e epidemiológica que marcam a sociedade atual (SUNG *et al.*, 2021; INCA, 2022).

Os fatores impulsionadores da carga global do câncer incluem a transição demográfica e a transição epidemiológica. A transição demográfica se caracteriza pela redução das taxas de fertilidade e mortalidade infantil, pelo aumento da proporção de idosos na população e pelo envelhecimento da população como fator de risco para o desenvolvimento de câncer. Já a transição epidemiológica envolve o declínio da mortalidade por doenças infecciosas e a ascensão das doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), incluindo o câncer, como principais causas de morte (WILD; WEIDERPASS; STEWART, 2020).

As consequências do câncer na saúde pública e no desenvolvimento humano são significativas. Há um aumento da mortalidade prematura, impactando negativamente a expectativa de vida, além de sobrecarregar os sistemas de saúde com custos elevados para tratamento e acompanhamento de pacientes. A morbidade e mortalidade por câncer também reduzem a produtividade e o desenvolvimento socioeconômico. Adicionalmente, o impacto social e psicológico é significativo para pacientes, familiares e comunidades (INCA, 2022).

No combate ao câncer, a Organização Mundial da Saúde (OMS) preconiza um conjunto de medidas abrangentes, incluindo ações de prevenção, detecção precoce

e acesso universal ao tratamento. A detecção precoce do câncer se configura em um conjunto de medidas que visam identificar a doença em seus estágios iniciais, aumentando as chances de cura e melhorando o prognóstico dos pacientes. Essa estratégia abrangente compreende duas ações distintas, mas complementares: o rastreamento e o diagnóstico precoce (WHO, 2007; INCA, 2021)

O rastreamento tem como objetivo encontrar o câncer pré-clínico ou lesões pré-cancerígenas em indivíduos assintomáticos, ou seja, sem sinais ou sintomas da doença que está sendo rastreada. A metodologia para o rastreamento envolve a implementação de exames de rotina em uma população-alvo específica, direcionada a grupos com maior risco de desenvolver a doença (CONNOLLY, HUGHES, BERNER; 2020).

O diagnóstico precoce, por sua vez, tem como objetivo identificar o câncer em estágio inicial em indivíduos que apresentam sinais e sintomas sugestivos da doença. A metodologia para o diagnóstico precoce inclui a investigação clínica e diagnóstica aprofundada de indivíduos que apresentam sinais ou sintomas que podem indicar a presença de câncer (WHO, 2007; CONNOLLY, HUGHES, BERNER; 2020).

O CCU tornou-se uma preocupação global, pois destaca-se como o quarto tipo de câncer mais comum entre mulheres no mundo, com aproximadamente 604.127 novos casos e 341.831 óbitos a cada ano, representando a quarta causa mais frequente de morte por câncer em mulheres (INCA, 2022).

No cenário da saúde pública brasileira, o CCU se destaca como o terceiro tumor mais frequente entre a população feminina. Desde meados da década de 1980, políticas públicas específicas para o combate à doença vêm sendo implementadas no país, impulsionadas significativamente pelo Programa Viva Mulher, lançado em 1996. O combate ao CCU é uma prioridade na agenda nacional de saúde, sendo parte integrante do Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas e Agravos não Transmissíveis no Brasil para o período de 2021 a 2030 (INCA, 2021).

De acordo com estimativas do Instituto Nacional do Câncer, para cada ano do triênio 2023-2025, espera-se o surgimento de 17.010 novos casos de CCU no Brasil. Essa projeção corresponde a uma taxa bruta de incidência de 15,38 casos a cada 100 mil mulheres, evidenciando a magnitude dessa doença como um problema de saúde pública no país (INCA, 2022).

Em uma análise regionalizada, observa-se que o CCU se configura como o segundo tipo de câncer mais frequente entre as mulheres residentes nas regiões Norte (20,48 casos a cada 100 mil mulheres) e Nordeste (17,59 casos a cada 100 mil mulheres). Na região Centro-Oeste, a doença ocupa a terceira posição, com taxa de incidência de 16,66 casos a cada 100 mil mulheres. Nas regiões Sul (14,55 casos a cada 100 mil mulheres) e Sudeste (12,93 casos a cada 100 mil mulheres), o CCU se posiciona na quarta e na quinta posições, respectivamente, em termos de incidência (INCA, 2022).

As regiões Sudeste e Nordeste concentram o maior número absoluto de novos casos de CCU, em decorrência da alta densidade populacional. A região Norte, no entanto, apresenta as maiores taxas de incidência (brutas e ajustadas) de CCU, mesmo com um número menor de casos absolutos. Essa discrepância pode estar associada a diversos fatores (INCA, 2022).

Primeiramente, o perfil socioeconômico da região Norte se destaca por apresentar, em média, os menores IDH e renda per capita do país, o que pode influenciar no acesso a serviços de saúde, prevenção e educação em saúde. Além disso, as taxas de cobertura vacinal contra o HPV, principal fator de risco para o CCU, podem ser mais baixas na região Norte, contribuindo para a maior incidência da doença (INCA, 2022).

Outro fator importante é o acesso ao rastreamento. A disponibilidade e o acesso a exames de rastreamento, como o Papanicolau, podem ser mais limitados na região Norte, dificultando o diagnóstico precoce da doença. Além disso, fatores biológicos e comportamentais também influenciam a incidência. A prevalência de outros fatores de risco para o CCU, como tabagismo, infecções sexualmente

transmissíveis e histórico familiar da doença, pode apresentar variações regionais que impactam a incidência da doença (INCA, 2022).

**Quadro 1.** Estimativas das taxas de incidência (brutas e ajustadas)\* e do número de novos casos de câncer do colo do útero\*\* por 100 mil mulheres no Brasil, Regiões e Unidades da Federação nos anos de 2023, 2024 e 2025.

Regiões/Unidades da Federação	Número de casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada
<b>Região Norte</b>	<b>1.980</b>	<b>20,48</b>	<b>16,77</b>
Acre	70	15,23	15,41
Amapá	40	21,86	26,73
Amazonas	610	27,63	31,71
Pará	830	18,65	19,48
Rondônia	150	16,33	16,39
Roraima	40	10,91	13,25
Tocantins	180	22,00	16,77
<b>Região Nordeste</b>	<b>5.280</b>	<b>17,59</b>	<b>13,85</b>
Alagoas	370	20,91	18,54
Bahia	1.160	14,93	11,84
Ceará	1.030	21,49	13,97
Maranhão	800	21,71	21,13
Paraíba	290	13,42	10,5
Pernambuco	770	15,18	12,14
Piauí	360	21,19	15,23
Rio Grande do Norte	280	15,33	12,06
Sergipe	220	17,71	13,85
<b>Região Centro-Oeste</b>	<b>1.440</b>	<b>16,66</b>	<b>11,09</b>
Distrito Federal	240	14,47	11,05
Goiás	660	17,74	9,12
Mato Grosso	220	12,33	11,14
Mato Grosso do Sul	320	21,71	17,73
<b>Região Sudeste</b>	<b>6.020</b>	<b>12,93</b>	<b>8,57</b>
Espírito Santo	260	12,43	9,4
Minas Gerais	1.670	15,17	7,73
Rio de Janeiro	1.540	16,71	11,76
São Paulo	2.550	10,52	7,58
<b>Região Sul</b>	<b>2.290</b>	<b>14,55</b>	<b>9,77</b>
Paraná	790	13,19	9,77
Rio Grande do Sul	620	10,42	7,11
Santa Catarina	880	23,18	17,2
<b>Brasil</b>	<b>17.010</b>	<b>15,38</b>	<b>13,25</b>

\*População padrão mundial (1960). / \*\*Números arredondados para múltiplos de 10. **Fonte:** INCA, 2022

## 2.2 FATORES DE RISCO PARA DESENVOLVIMENTO O CÂNCER DO COLO UTERINO

O desenvolvimento do CCU está intimamente relacionado à infecção persistente por subtipos oncogênicos do HPV, principalmente os tipos 16 e 18, que juntos respondem por cerca de 70% dos casos da doença (NETTO e MELLO, 2020).

Na maioria das infecções cervicais pelo HPV, a resolução é espontânea, com a regressão do vírus em um período de seis meses a dois anos após a exposição. No entanto, em um pequeno número de casos, a infecção persiste, especialmente quando causada por um subtipo viral oncogênico. Essa persistência pode levar ao desenvolvimento de lesões precursoras, como lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) e adenocarcinoma *in situ*. A identificação e o tratamento adequados dessas lesões precursoras são essenciais para prevenir a progressão para o CCU (INCA, 2022).

A investigação epidemiológica do perfil do CCU revela diversos fatores de risco que podem contribuir para o desenvolvimento de lesões no colo uterino. Esses fatores podem ser classificados em diferentes categorias. Fatores relacionados à infecção pelo HPV incluem a persistência de subtipos oncogênicos do HPV, como 16 e 18, que aumentam significativamente o risco de CCU. Além disso, uma alta carga viral do HPV está associada a um risco aumentado de desenvolvimento de lesões precursoras e do próprio CCU. A infecção por múltiplos tipos de HPV, especialmente em conjunto com subtipos oncogênicos, também eleva o risco de CCU (BRUNI et al., 2019; NETTO e MELLO, 2020).

Fatores comportamentais e sexuais desempenham um papel importante no risco de desenvolver CCU. Iniciar a vida sexual em idade precoce aumenta a suscetibilidade à infecção pelo HPV, especialmente quando o sistema imunológico ainda está em desenvolvimento. Um maior número de parceiros sexuais ao longo da vida aumenta a probabilidade de contato com diferentes tipos de HPV, incluindo os oncogênicos (NETTO e MELLO, 2020).

Fatores ginecológicos e reprodutivos, como a multiparidade, podem aumentar a exposição hormonal ao colo do útero, favorecendo o desenvolvimento de lesões precursoras do CCU. O uso prolongado de anticoncepcionais orais também pode estar associado ao aumento do risco de CCU, embora essa relação ainda seja controversa e necessite de mais pesquisas (NETTO e MELLO, 2020).

Outros fatores de risco incluem o tabagismo crônico, que contém substâncias cancerígenas que podem prejudicar o sistema imunológico e aumentar o risco de infecção persistente pelo HPV, além de outros agravos à saúde. A presença de outras ISTs, como HIV, clamídia, herpes e sífilis, pode facilitar a persistência da infecção pelo HPV e aumentar o risco de CCU (NETTO e MELLO, 2020).

Pessoas com sistema imunológico debilitado, como portadoras de HIV/AIDS ou em tratamento com imunossuppressores, apresentam maior risco de desenvolver CCU. Além disso, o déficit nutricional, como a carência de micronutrientes como vitamina C, betacaroteno e ácido fólico, pode prejudicar o sistema imunológico, dificultando a eliminação do HPV e aumentando o risco de CCU. A obesidade também pode estar associada a um risco aumentado de CCU, possivelmente devido a alterações hormonais e inflamatórias (PANCERA e SANTOS, 2018).

A investigação dos fatores de risco para o CCU deve considerar a interação complexa entre os diferentes aspectos sociodemográficos, comportamentais, sexuais e clínicos. Essa análise abrangente é fundamental para o desenvolvimento de estratégias de prevenção mais eficazes, direcionadas aos grupos populacionais com maior suscetibilidade à doença (MELO *et al.*, 2022).

### 2.3 ONCOGÊNESE DO CÂNCER DO COLO UTERINO

Desde 1992, a OMS reconhece o HPV como o principal responsável pelo desenvolvimento do CCU. Essa jornada científica revelou que, entre os 216 tipos de HPV existentes, cerca de 40 afetam o trato anogenital, divididos em subgrupos com diferentes graus de risco oncogênico. Os de alto risco oncogênico são o 16, 18, 31,

33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 68, 73 e 82. Os de baixo risco são os HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73, 81 (NETTO e MELLO, 2020).

O HPV se manifesta de diversas formas, e a compreensão dos seus subtipos é crucial para prevenir e tratar seus efeitos na saúde.

Os HPVs de baixo risco oncogênico, provocam em sua maioria, doenças benignas como condilomas (verrugas) e lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL). Os tipos 6 e 11 são os principais responsáveis pelas verrugas genitais (NETTO e MELLO, 2020; PINTO e QUEIROZ, 2013).

Os HPVs de alto risco oncogênico, causam HSIL e, em casos mais graves, câncer invasivo. Cinco tipos de HPV estão associados a 90% dos casos de CCU: 16, 18, 31, 45 e 33, sendo que os tipos 16 e 18 são responsáveis por cerca de 70% dos casos de CCU, onde o HPV 16, está presente em 55% dos casos e o HPV 18 em aproximadamente 15% dos casos (NETTO e MELLO, 2020; PINTO e QUEIROZ, 2013).

O HPV é um membro da família Papillomaviridae, portador de um genoma singular com um DNA de fita dupla circular. Esse genoma é dividido em três regiões codificadas como: precoce (*Early*), tardia (*Late*) e regulatória (*Long Control Region - LCR*) (NETTO e MELLO, 2020; PINTO e QUEIROZ, 2013).

Na região precoce (*Early*) encontra-se os genes E1, E2, E4, E5, E6 e E7. Os genes E1 e E2 são responsáveis pela replicação do HPV. O gene E1 fornece as proteínas essenciais para esse processo, enquanto o E2 atua na transcrição do DNA viral, garantindo a produção de novos vírus. A proteína produzida no gene E4 assume a função de maturar as partículas virais e liberá-las. Os Genes E5, E6 e E7 fazem a síntese de proteínas envolvidas na transformação celular, um processo crucial no desenvolvimento do CCU. As proteínas codificadas por esses genes interferem na regulação do ciclo celular e na supressão de tumores, abrindo caminho para o crescimento anormal das células (NETTO e MELLO, 2020).

Os genes L1 e L2 da região tardia (Late), unidos constroem o capsídeo, a capa protetora do DNA viral. O gene L1 codifica a proteína principal do capsídeo, a L1, que se organiza em 72 pentâmeros formando uma rede icosaédrica, enquanto o gene L2 codifica a proteína capsidial menor, a L2, presente em 12 cópias. Juntas, essas proteínas garantem a integridade do DNA viral e facilitam a entrada do HPV nas células (NETTO e MELLO, 2020).

A região regulatória *Long Control Region* (LCR) apresenta elementos que regulam a replicação e expressão gênica viral. Essa é a única que não contém ORF (*Open Reading frames*), podendo apresentar-se de vários tamanhos no HPV. ORF é a região do genoma com potencial para codificar proteínas, que são transcritas em RNA mensageiro (RNAm) (NETTO e MELLO, 2020).

O HPV infecta as células basais do epitélio escamoso estratificado do colo do útero, sem ativar as defesas do sistema imunológico, evitando reações inflamatórias locais. O vírus se estabelece no interior das células atuando nos genes responsáveis pela regulação da atividade e desenvolvimento do controle celular, gerando lesões transitórias, que geralmente são reversíveis e lesões que podem persistir e se tornar precursoras de malignidade (NETTO e MELLO, 2020).

Para que as neoplasias intraepiteliais evoluam para CCU, algumas variáveis precisam estar presentes, tais como o tipo de vírus, da carga viral, da persistência da infecção pelo HPV e do estado do hospedeiro (NETTO e MELLO, 2020).

## 2.4 RASTREIO, DETECÇÃO E PREVENÇÃO DO CÂNCER DO COLO UTERINO

A OMS recomenda ações de prevenção, detecção e tratamento para a detecção precoce do câncer. A ênfase dada pela população e pelos meios de comunicação à detecção precoce baseia-se no princípio de que, quanto mais cedo o câncer for identificado, maiores são as chances de cura (INCA, 2021).

O CCU desenvolve-se na parte inferior do útero, conhecida como colo, localizada no fundo da vagina. Cerca de 90% dos casos ocorrem na zona de transformação, onde o epitélio colunar é substituído pelo epitélio escamoso metaplásico. Esta transformação ocorre devido a uma adaptação do epitélio colunar, geralmente situado no canal endocervical, que ao ser exposto a determinadas condições fisiológicas da mulher, sofre um processo de mudança (INCA, 2023).

As alterações nas células cervicais podem progredir para câncer, mas esse processo é geralmente lento, levando cerca de 10 a 20 anos, e passando por um longo período de lesões precursoras, que são assintomáticas. Essas lesões, quando tratadas adequadamente, são quase sempre curáveis (INCA, 2022).

O teste de Papanicolaou (exame citopatológico do colo do útero) é o método mais comum e amplamente utilizado para o rastreamento do câncer cervical. De acordo com a OMS, alcançar uma cobertura de pelo menos 80% da população-alvo, juntamente com o diagnóstico e tratamento apropriados dos casos identificados, pode diminuir a incidência do câncer cervical invasivo em uma média de 60 a 90%. Experiências de países desenvolvidos indicam que a incidência do CCU foi reduzida em cerca de 80% quando o rastreamento citológico foi implementado de maneira eficiente, com qualidade, ampla cobertura, tratamento e acompanhamento das mulheres (INCA, 2022).

No Brasil, o método de rastreamento do CCU é o exame citopatológico (teste de Papanicolaou), oferecido a mulheres ou qualquer pessoa com colo do útero, na faixa etária de 25 a 64 anos e que já tiveram atividade sexual. Isso inclui homens trans e pessoas não binárias designadas mulheres ao nascer (INCA, 2021; INCA, 2023).

A faixa etária selecionada como população-alvo do programa é escolhida devido à alta incidência de HSIL, as quais podem ser tratadas eficazmente para prevenir o desenvolvimento de câncer. Segundo a OMS, o CCU se torna mais comum em mulheres entre 30 e 39 anos, atingindo seu pico nas quinta e sexta décadas de vida. Em mulheres com menos de 25 anos, as infecções por HPV e SIL são predominantes e, na maioria das vezes, regredem espontaneamente, sendo suficiente

o monitoramento conforme as recomendações clínicas. Para mulheres acima de 65 anos que realizaram exames preventivos regularmente com resultados normais, o risco de desenvolver câncer cervical é menor devido à lenta progressão da doença (INCA, 2021).

No Brasil, a rotina recomendada para o rastreamento do CCU é realizar o exame de Papanicolaou a cada três anos, após dois resultados normais consecutivos com intervalo de um ano. O segundo exame, realizado um ano após o primeiro, tem como objetivo diminuir a chance de um resultado falso-negativo na primeira fase do rastreamento. A periodicidade trienal é baseada nas recomendações da OMS e nas diretrizes de muitos países que possuem programas de rastreamento organizados. Essas diretrizes são fundamentadas na ausência de evidências que comprovem a superioridade do rastreamento anual em comparação ao realizado a cada três anos (INCA, 2022).

O rastreamento de mulheres portadoras do vírus HIV ou imunodeprimidas é uma situação especial, pois, devido à redução da defesa imunológica e, conseqüentemente, maior vulnerabilidade a lesões precursoras do CCU, o exame deve ser realizado logo após o início da atividade sexual, com periodicidade anual após dois exames normais consecutivos realizados com intervalo semestral. Por outro lado, não devem ser incluídas no rastreamento mulheres sem história de atividade sexual ou que tenham passado por histerectomia total por razões que não sejam o CCU (INCA, 2022).

Para a prevenção e controle do CCU, a OMS recomenda uma abordagem integral, com ações contínuas ao longo da vida e um enfoque multidisciplinar. A prevenção primária é centrada na vacinação contra o HPV em meninas com idade entre 9 e 14 anos, antes de se tornarem sexualmente ativas (INCA, 2022).

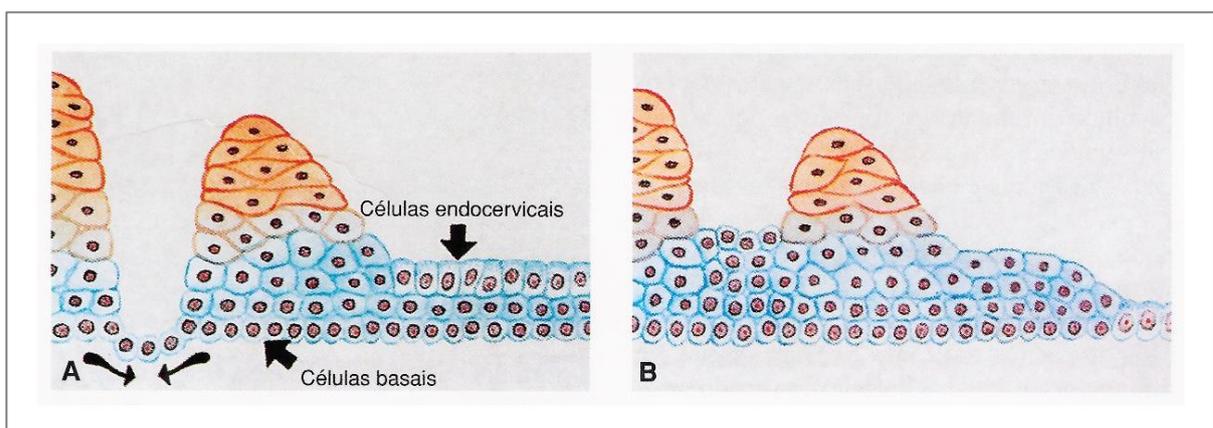
A vacinação contra o HPV é um dos principais aliados no controle dessa doença, atuando diretamente na prevenção primária, ou seja, prevenindo a infecção pelo vírus. No entanto, mesmo as mulheres vacinadas, ao atingirem a faixa etária recomendada para o rastreamento, devem realizar o exame citopatológico. Isso

ocorre porque a vacina protege contra os principais tipos de vírus oncogênicos, mas não contra todos. A vacina está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) para meninas e meninos pré-adolescentes (INCA, 2022).

## 2.5 REPARO

As lesões localizadas no epitélio cervical desencadeiam um processo de reparação. As causas dessas lesões incluem procedimentos como biópsia, cauterização, criocirurgia, histerectomia e radioterapia, bem como inflamações agudas e crônicas, além da pressão exercida por dispositivos contraceptivos intra-uterinos ou pólipos endocervicais. Esta lesão induz uma resposta inflamatória no tecido conjuntivo subjacente, caracterizada pela infiltração de leucócitos polimorfonucleares, seguida pela formação de novos vasos sanguíneos e fibroblastos, acompanhados por linfócitos e macrófagos. Às vezes, a resposta inflamatória pode se apresentar de forma proliferativa, resultando na formação de tecido de granulação que preenche a área lesada (KOSS e GOMPEL, 2006; MELLO e NETTO, 2020).

O processo de reparação do epitélio escamoso começa com a proliferação das células basais na periferia da lesão, progredindo gradualmente para cobrir completamente a superfície comprometida (**Figura 1**) (KOSS e GOMPEL, 2006).



**Figura 1** – Esquema ilustrativo de uma reação de reparação. (A) As setas curvas indicam a solução de continuidade epitelial, preenchida por células basais provenientes do epitélio periférico à lesão. (B) A área danificada é preenchida por células basais em proliferação que, por um período, mantêm suas características imaturas. **Fonte:** KOSS e GOMPEL, 2006.

Após esse estágio, há um aumento na espessura do novo epitélio em formação. As células epiteliais jovens exibem núcleos relativamente grandes e hipercromáticos, frequentemente acompanhados de nucléolos proeminentes, indicativos de intensa atividade de síntese proteica. A atividade mitótica pode ser vigorosa, predominantemente com mitoses normais, embora algumas atípicas possam ser observadas. No epitélio escamoso, por vezes ocorre queratinização anômala, enquanto uma resposta inflamatória é consistentemente evidente no estroma adjacente (KOSS e GOMPEL, 2006)

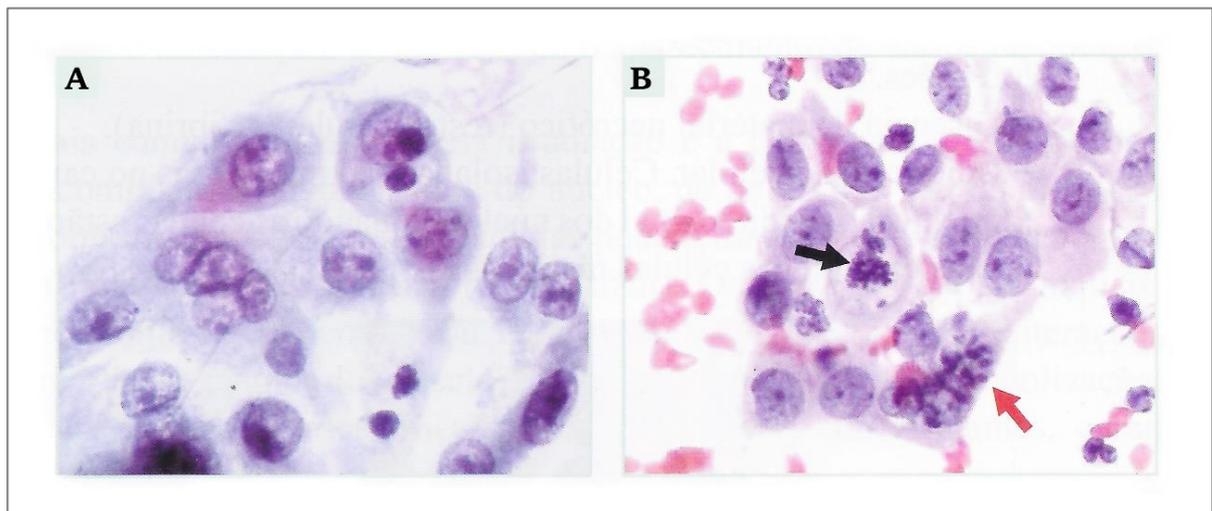
No epitélio da endocérvice, o processo de reparação é tipicamente caracterizado por células com núcleos grandes e nucléolos proeminentes. A presença de leucócitos polimorfonucleares infiltrando o epitélio endocervical é comum. Distinguir entre o processo de reparação e HSIL, ou ocasionalmente adenocarcinomas, pode ser desafiador (KOSS e GOMPEL, 2006).

### **2.5.1 Características citomorfológicas do reparo típico**

Nos esfregaços cervicais, durante as fases iniciais do processo de reparação, é possível observar exsudato inflamatório no fundo. No entanto, não são detectadas hemácias lisadas, que são associadas ao câncer invasivo. As células epiteliais de reparação são caracterizadas por um estado regenerativo ativo, mostrando boa coesão e frequentemente agrupadas em camadas únicas, por vezes amplas, com orientação nuclear uniforme (conservando a polaridade nuclear). Células epiteliais de reparação isoladas são raramente encontradas. O citoplasma geralmente exibe uma coloração de pálido a basofílico, refletindo atividade aumentada de RNA e proteínas, com bordas citoplasmáticas tipicamente indistintas (BARROS *et al*, 2012; NAYAR *et al*, 2014).

Os núcleos são arredondados e sem irregularidades nas bordas, aumentados em tamanho (1 e meio à 2 vezes o tamanho do nucléolo de uma célula intermediária normal), ocasionalmente mostrando variação leve de tamanho. Esse aumento nuclear

pode indicar uma relação nucleocitoplasmática anômala. A borda nuclear pode apresentar um espessamento moderado, uniforme em cada núcleo. A cromatina é finamente granular, podendo coalescer em grânulos maiores com aumento da atividade celular. A distribuição da cromatina é uniforme e regular, ao contrário do que é observado em células malignas. Embora os nucléolos possam ser irregulares, suas bordas são arredondadas, diferenciando-se de nucléolos malignos com grânulos e projeções pontiagudas. Devido à rápida proliferação celular, mitoses são frequentes e multinucleação pode ser observada, com núcleos exibindo características morfológicas similares entre si (BARROS *et al*, 2012; NAYAR *et al*, 2014).



**Figura 2** – Células em processo de reparação. (A) As células apresentam coesão, citoplasma abundante e mal definido, núcleos grandes, ocasionalmente múltiplos, com nucléolos proeminentes. (B) Observa-se uma figura de mitose (seta preta) e infiltração de neutrófilos (seta vermelha). Fonte: BARROS, *et al*.

#### 2.5.1.1 Características citomorfológicas inflamação – reatividade

Reatividade na citologia clínica refere-se a alterações celulares benignas decorrentes de inflamação, radiação, uso de dispositivo intrauterino (DIU) ou outras causas inespecíficas. Em processos inflamatórios, nem sempre todas as alterações citológicas são observáveis em uma única amostra; o importante é que o citologista avalie o conjunto das alterações presentes e as compare com a normalidade celular para discernir a presença de inflamação, mesmo sem a presença do agente causal.

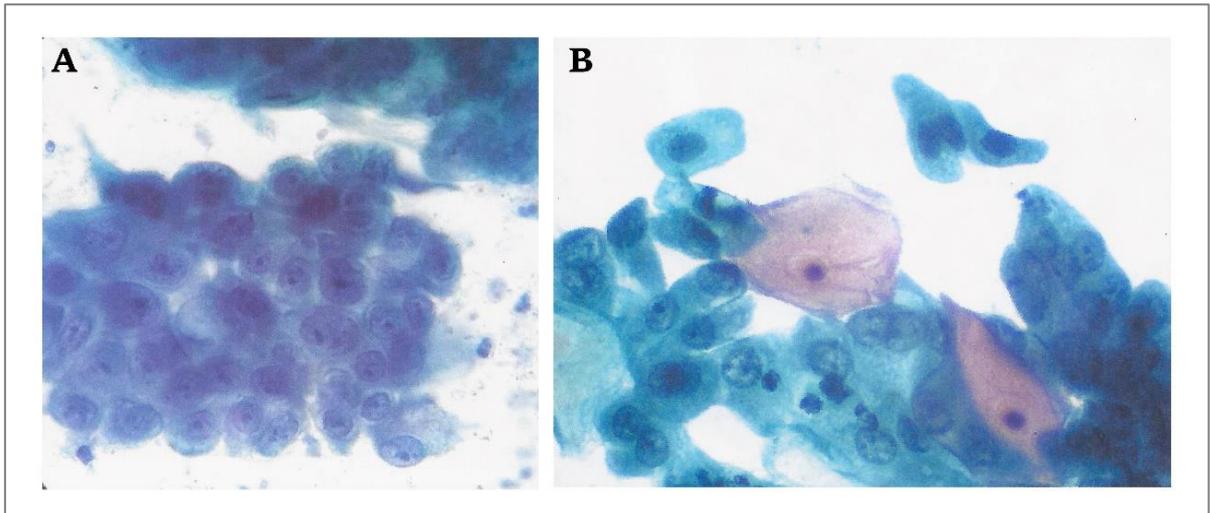
Em casos onde a resposta inflamatória está ausente, mas um agente inflamatório é detectado, essa observação deve ser mencionada no laudo citológico, pois o sistema imunológico pode reagir de maneira atípica à presença de um agente infeccioso. As características da inflamação estão detalhadas no **Quadro 2**.

**Quadro 2** – Características citomorfológicas da inflamação versus reparo típico. Fonte: NETO, 2020.

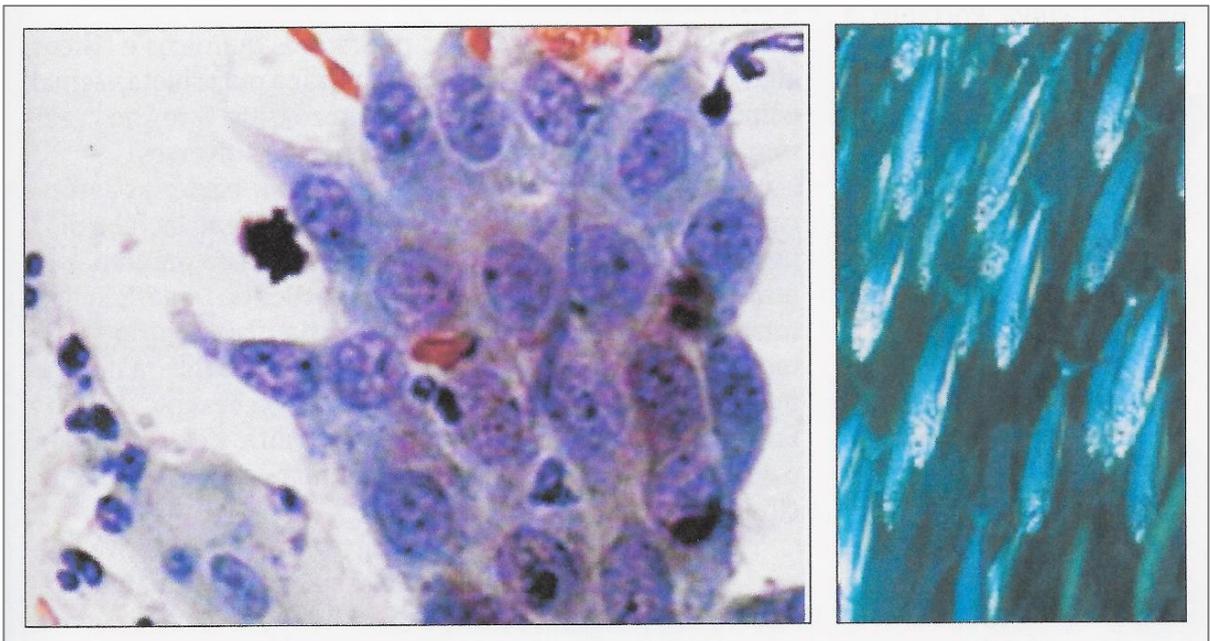
	Inflamação	Reparo
<b>Celularidade</b>	Moderada à alta	Alta
<b>Disposição celular</b>	Células dispostas isoladamente ou em pequenos folhetos planos	Agrupamento plano, grande, contendo células imaturas. Rara presença de células isoladas. Os agrupamentos apresentam arranjo regular, polaridade conservada, geralmente sem sobreposição
<b>Citoplasma</b>	Bem delimitado, policromático, às vezes, vacuolizado, halo perinuclear, mas sem espessamento periférico	Abundante, cianofílico ou policromático e vacuolado. Bordas celulares bem definidas. Halo perinuclear
<b>Núcleo</b>	Aumentado, sem sobreposição e com destaque para as células endocervicais. Bi ou multinucleação. Contornos lisos. Hiper cromáticos e, às vezes, vesiculados e hipocromáticos	Núcleo aumentado e redondo com membrana delgada, bi ou multinucleação, cariorrexe, cariólise, cariopicnose. Pode apresentar alterações leves no contorno
<b>Cromatina</b>	Fina e homogênea. Ausência de mitoses	Cromatina fina com ocasionais mitoses. Nas células endocervicais a cromatina pode-se apresentar mais granular, espessa
<b>Nucléolos</b>	Nucléolos únicos ou múltiplos destacados	Nucléolos únicos ou múltiplos e proeminentes. Macronucléolos (uma das características mais importantes)
<b>Relação núcleo/citoplasma</b>	Aumento da relação núcleo/citoplasma	Baixa relação núcleo/citoplasma
<b>Células inflamatórias</b>	Vários a numerosos leucócitos	Presença de leucócitos
<b>Observações</b>	Diversas origens: agentes químicos, físicos, microrganismos etc.	Pode mimetizar lesões neoplásicas, por exemplo, carcinoma escamoso não queratinizado

### 2.5.1.2 *Reparo típico ou regeneração*

Quando o epitélio é lesionado devido a inflamação, biópsia ou procedimentos clínicos, inicia-se um processo de regeneração para reparar o tecido danificado, conhecido como "reparo". No reparo típico, podem ser observadas alterações semelhantes às encontradas na inflamação, mas as células aparecem em uma única camada com limites citoplasmáticos bem definidos, ao contrário do aspecto sincicial visto em algumas HSIL e tumores. Nessas condições, a polaridade nuclear é preservada e as figuras mitóticas são típicas. Geralmente, não são encontradas células isoladas com alterações nucleares. O citologista deve estar atento ao padrão de reparo, pois essas alterações podem imitar lesões neoplásicas **Figura 3 e 4** (NETO, 2020).



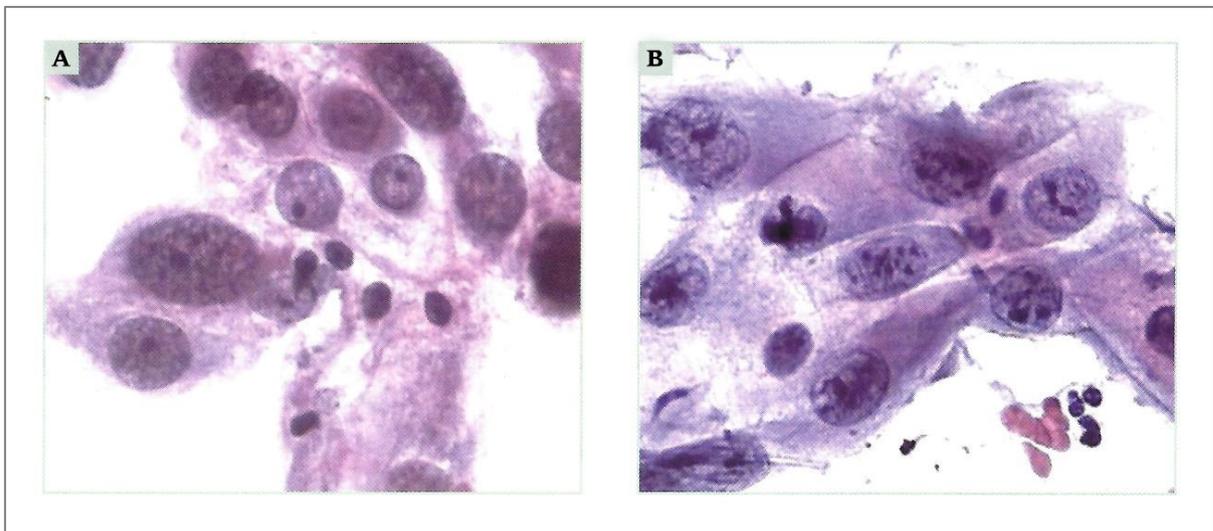
**Figura 3.** Reparo Típico. (A) Agrupamento plano de células com núcleos apresentando leve alteração de contorno vesiculado e nucléolos proeminentes, visto na citologia convencional. (B) Agrupamento com algumas células dispersas devido ao método de preparação em base líquida, destacando-se também o citoplasma denso. **Fonte:** NETO, 2020).



**Figura 4.** Reparo Típico. Células dispostas em agrupamento semelhantes à um “cardume” (preservação de polaridade). **Fonte:** NETO, 2020.

### 2.5.1.3 *Reparo atípico*

As células envolvidas são de origem incerta (metaplásicas escamosas ou glandulares) e exibem alterações que vão além do que é observado no processo de reparação normal. Elas apresentam variação significativa no tamanho dos núcleos, cromatina distribuída de maneira irregular ou grosseiramente granular, e nucléolos que podem ser múltiplos, variando em tamanho e forma (**Figura 5**). Há uma tendência à dissociação celular, leve perda de polaridade nuclear e sobreposição dos núcleos (BARROS *et al*, 2012).



**Figura 5.** Células com reparação atípicas. (A e B) Agrupamentos celulares com citoplasma abundante, núcleos volumosos e variados em tamanho, cromatina granular e presença ocasional de nucléolos múltiplos e anômalos. **Fonte:** NETO, 2020.

Segundo o Sistema de Bethesda (2014), a reparação atípica pode ser categorizada como ASC-US ou ASC-H, baseando-se na severidade das alterações nucleares. Atribuir essa condição à categoria de atipia de células escamosas (ASC) pode representar uma dificuldade, devido à incerteza em determinar consistentemente a origem escamosa ou glandular das células envolvidas. Ao contrário das categorias ASC-US e ASC-H, que distinguem SIL ou HSIL, respectivamente, a reparação atípica requer uma diferenciação citológica específica em relação ao carcinoma de grandes células não ceratinizantes e ao adenocarcinoma. Uma abordagem mais clara seria designar esses casos simplesmente como reparação atípica, com uma nota adicional

no laudo destacando a dificuldade no diagnóstico diferencial com neoplasias malignas, e recomendando colposcopia e biópsia em caso de lesão significativa. Se nenhuma anormalidade for observada na colposcopia, é recomendável repetir o exame citológico em três meses para monitorar a evolução do processo. (NAYAR *et al.*, 2014; BARROS *et al.*, 2012).

Há certas condições que podem ser confundidas com a reparação atípica, como o carcinoma escamoso de grandes células não ceratinizante, o adenocarcinoma endocervical e até mesmo os processos normais de reparação (NAYAR *et al.*, 2014; BARROS *et al.*, 2012).

### **3 JUSTIFICATIVA**

Este trabalho se fundamenta em uma revisão de literatura que aborda os desafios na interpretação diagnóstica das alterações de reparo nos exames citológicos. A distinção precisa entre alterações reparadoras, lesões intraepiteliais escamosas e carcinoma invasivo é crucial, pois diagnósticos citológicos equivocados podem resultar em consequências severas para as pacientes, incluindo tratamentos desnecessários ou a não detecção precoce de condições potencialmente malignas.

A escassez de produção científica sobre este tema ressalta a necessidade de estudos que promovam a educação continuada dos profissionais de saúde, reforcem os critérios de diagnóstico e evidenciem as dificuldades na classificação das alterações citológicas. Este trabalho visa preencher essa lacuna, contribuindo para a garantia da qualidade dos exames citopatológicos e assegurando o acompanhamento adequado das pacientes.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Descrever a importância da identificação e diferenciação do reparo típico em células escamosas nos exames citopatológicos de colo uterino.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever os aspectos citomorfológicos do reparo típico.
- Reforçar a diferenciação citomorfológica de reparo típico e atípico.
- Destacar a importância e atenção na identificação e reconhecimento da presença de reparo nos esfregaços cervicais, garantindo que não ocorra uma interpretação errônea, visto que essas alterações podem mimetizar lesões neoplásicas.

## 5 METODOLOGIA

A abordagem metodológica adotada neste estudo foi a revisão narrativa da literatura, que permitiu reunir e sintetizar estudos para evidenciar e discutir os desafios no diagnóstico diferencial das alterações reparativas e das anomalias das células epiteliais nos exames citopatológicos. Este método visa desenvolver explicações abrangentes e melhorar a interpretação dos achados citopatológicos.

Para seleção das publicações incluídas na revisão, foi realizado um levantamento bibliográfico em bases de dados como Pubmed, Scielo e Google Acadêmico, utilizando os seguintes termos como palavras-chave: "reparo cervical", "reparo típico", "*reparo atípico*", "*cervical repair*", "*atypical repair*" e "*typical repair*". Além disso, foram consultados livros e apostilas relevantes sobre o tema.

Inicialmente, a pesquisa foi planejada para abranger artigos publicados entre 2019 e 2024. Contudo, diante da limitada quantidade de publicações recentes sobre o tema, o período de análise foi ampliado para incluir estudos publicados de 2013 a 2024. Adicionalmente, dois artigos dos anos de 2001 e 2005 foram incluídos, pois foram citados em estudos selecionados e apresentaram relevância para o tema. Esses artigos, além de enriquecerem o conteúdo da pesquisa, possibilitaram um comparativo interessante. Vale destacar que todos os artigos selecionados estavam disponíveis na língua inglesa.

Os critérios de seleção incluíram estudos que abordassem dificuldades na interpretação de exames com reparo, interpretações de falsos positivos e falsos negativos em exames citopatológicos, bem como revisões da literatura. Foram excluídos trabalhos publicados antes do período estabelecido para o estudo, artigos incompletos e aqueles que não abordavam diretamente a temática.

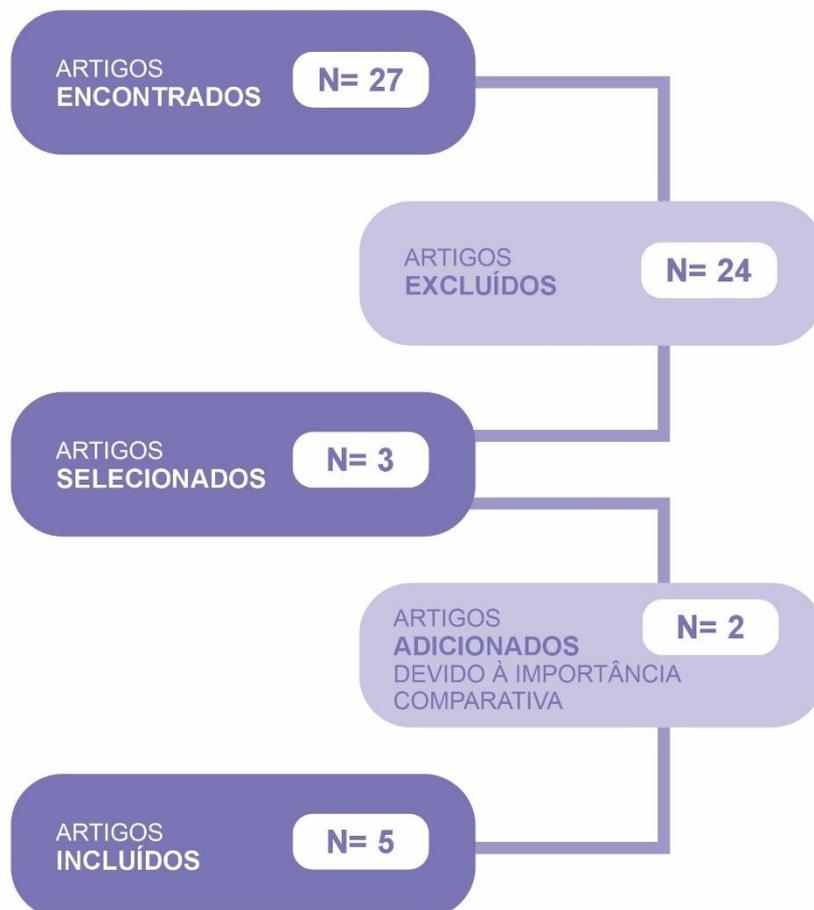
Para a extração dos dados, foi utilizado um formulário de coleta contendo informações como ano, autores, título, periódico de publicação, contexto, teoria, objetivo, método e resultados dos artigos selecionados. Essa estratégia facilitou o fichamento dos conteúdos e a análise comparativa dos estudos revisados.

## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, foram identificados 27 artigos potencialmente relevantes para a revisão. Após a leitura integral, 24 artigos foram excluídos por não abordarem diretamente a temática central deste estudo. Uma nova busca foi realizada para complementar a amostra, resultando na inclusão de 2 artigos adicionais que foram publicados em anos anteriores, mas que tiveram seus estudos referenciados, corroborando com os resultados de um dos artigos selecionados e utilizado na realização desse trabalho. Esses 2 artigos adicionais proporcionaram uma comparação ao longo do tempo dos estudos revisados.

A **Figura 6** ilustra o processo de busca e seleção dos artigos para a elaboração deste trabalho.

**Figura 6.** Pesquisa e seleção de artigos relacionados às alterações reparativas em análises citológicas.



Os artigos selecionados foram analisados com base em critérios específicos, incluindo a abordagem das dificuldades na interpretação de exames com reparo cervical, a discussão sobre falsos positivos e falsos negativos em diagnósticos citopatológicos, e revisões da literatura pertinentes ao tema.

A análise comparativa dos estudos selecionados revelou percepções importantes sobre os desafios enfrentados na diferenciação entre alterações reparativas e lesões intraepiteliais escamosas ou carcinoma invasivo. Foram encontrados cinco artigos que descrevem pesquisas comparativas na interpretação de falsos positivos e falsos negativos, assim como as taxas de concordância entre os métodos de avaliação utilizados na citologia (convencional ou em meio líquido), a interpretação entre participantes (citologistas, citotécnicos e laboratórios) e os tipos de programas de educação utilizados. O **Quadro 3** demonstra os dados extraídos dos artigos utilizados na elaboração deste trabalho.

Quadro 3. Artigos revisões bibliográficas

ANO/AUTOR	TÍTULO	PERÍODICO	CONTEXTO	OBJETIVO	METODO	RESULTADOS
2001 Colgan et al	<i>Reparative Changes and the False-Positive/FALSE-Negative Papanicolaou Test</i>	<i>Archives of Pathology &amp; Laboratory Medicine</i>	Alterações reparadoras como um desafio diagnóstico em testes de Papanicolaou que devem ser distinguidas de anormalidades de células epiteliais. Tanto as lesões intraepiteliais escamosas (SIL) quanto carcinoma podem ser subdiagnosticados como reparo. Este estudo examina o desempenho laboratorial e de citologistas no diagnóstico de reparo.	Determinar se laboratórios e citologistas conseguem distinguir consistentemente alterações reparadoras de SIL e carcinoma e documentar com que frequência SIL e carcinoma são confundidos com reparo em um programa educacional padronizado de lâminas.	Resultados de alterações reparativas, SIL e lâminas de carcinoma do <i>College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology</i> foram analisados. Apenas resultados de respostas de lâminas referenciadas e validadas foram usados.	A taxa de concordância para lâminas de alterações reparativas, ou seja, qualquer resposta dentro dos limites normais ou alterações celulares benignas, variou de 91% a 94% para respostas de citotecnologistas, patologistas e laboratórios. As taxas de falso-negativos para carcinoma escamoso e adenocarcinoma, HSIL e LSIL variaram de 0,47% a 5,41%; a proporção de diagnósticos falso-negativos de alterações reparativas variou de 24% a 62% de todas as respostas discordantes. De todas as alterações celulares benignas e dentro das categorias de limites normais no Programa de Comparação Interlaboratorial em Citologia Cervicovaginal, o reparo geralmente provoca uma resposta laboratorial falso-positiva. O subdiagnóstico de anormalidades epiteliais como reparo também é uma fonte de resultados falso-negativos do teste de Papanicolaou.
2005 Snyder	<i>Altered Recognition of Reparative Changes in ThinPrep Specimens in the College of American Pathologists Gynecologic Cytology Program</i>	<i>Archives of Pathology &amp; Laboratory Medicine</i>	Estudo comparativo de diagnósticos de alterações reparativas em esfregaços convencionais no Programa de Comparação Interlaboratorial em Citologia Ginecológica do <i>College of American Pathologists</i> com alterações reparativas em espécimes ThinPrep.	Avaliar e comparar a capacidade dos citologistas de reconhecer alterações reparadoras em preparações convencionais e ThinPrep.	Foram compilados os dados de desempenho do <i>College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Gynecologic Cytology</i> dos anos de programa de 2000–2003. Mais de 400 lâminas com um diagnóstico de referência de alterações reparativas atenderam aos critérios de estudo, representando um total de 11.200 respostas individuais para casos convencionais e 1.155 respostas individuais para espécimes ThinPrep. Avaliamos os resultados de participantes individuais e laboratoriais usando 2 critérios de desempenho: a taxa de discordância de falsos positivos e a taxa de erro de correspondência exata (qualquer resposta que não corresponda exatamente ao diagnóstico de referência).	Casos com diagnóstico de referência de alterações reparativas representaram 1,2% de todas as lâminas ThinPrep e 3,7% de todas as lâminas convencionais. A taxa de discordância falso-positiva de respostas individuais em lâminas convencionais foi significativamente maior do que a taxa de discordância falso-positiva correspondente para espécimes ThinPrep (15,7% para convencionais, 7,1% para espécimes ThinPrep. Respostas laboratoriais em esfregaços convencionais e lâminas ThinPrep mostraram uma tendência semelhante (14,2% para esfregaços convencionais e 2,4% para lâminas ThinPrep. A taxa de erro de correspondência exata em lâminas convencionais foi de 41,4% para respostas individuais, enquanto em lâminas ThinPrep, a taxa geral de erro foi de 57,5%. Para respostas laboratoriais, a taxa de erro de correspondência exata foi de 40,5% para esfregaços convencionais e 58,9% para esfregaços de ThinPrep.
2014 Crothers et al.	<i>False-Positive Papanicolaou (PAP) Test Rates in the College of American Pathologists PAP Education and PAP Proficiency Test Programs: Evaluation of False-Positive Responses of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion or Cancer to a Negative Reference Diagnosis</i>	<i>Archives of Pathology &amp; Laboratory Medicine</i>	Estudo que avalia as taxas de resultados incorretos referente a resultado de teste de Papanicolaou de HSIL ou câncer como negativo entre programas, participantes e tipos de preparação.	Investigar fatores relacionados a respostas falso-positivas nos exames citopatológicos	Foram analisadas 420.079 respostas de 9.414 lâminas de referência negativas validadas no <i>College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Gynecologic Cytopathology (PAP Education)</i> e as comparamos com as respostas do <i>Gynecologic Cytology Proficiency Testing Program</i> para a porcentagem de interpretações falso-positivas (HSIL) em cada uma das 7 subcategorias negativas. Avaliamos a influência do tipo de preparação (ThinPrep, <i>SurePath</i> e teste Papanicolaou convencional), tipo de participante (patologista ou citotecnologista) e intervalo de tempo do programa (teste de pré-proficiência ou PT) em uma resposta falso-positiva.	O diagnóstico de referência e o tipo de participante, mas não o tipo de preparação, foram estatisticamente correlacionados com respostas falso-positivas. A interação entre o intervalo de tempo do programa e o tipo de participante também foi significativa. Os patologistas tiveram taxas mais altas de resultados falso-positivos no teste de pré-proficiência (1,2%) do que no TP (0,8%). Os citotecnologistas não tiveram diferenças entre os intervalos de tempo do programa (pré-proficiência, 0,9% e TP, 1%). As subcategorias negativas frequentemente confundidas com HSIL foram alterações reparativas (4,7%), vaginite atrófica (1,8%) e negativas para lesão intraepitelial ou malignidade (1,2%), mas durante o TP, as taxas de falso-positivo aumentaram significativamente apenas para as negativas para lesão intraepitelial ou malignidade e vírus herpes simplex ( $P < 0,001$ ).

Fonte: Elaborado pela autora.

### Quadro 3. Artigos revisões bibliográficas (continuação)

ANO/ AUTOR	TÍTULO	PERIÓDICO	CONTEXTO	OBJETIVO	METODO	RESULTADOS
2016  Zaho et al.	<i>Misinterpretation Rates of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion in the College of American Pathologists Gynecologic PAP Education and PAP Proficiency Test Program</i>	<i>Archives of Pathology &amp; Laboratory Medicine</i>	A interpretação errônea da IHSIL é um problema importante na prática diária e no Teste de Proficiência em PAP (PAP-PT) do <i>College of American Pathologists</i> (CAP).	Investigar fatores relacionados à má interpretação do HSIL por meio de respostas em um teste de proficiência versus um ambiente educacional. Comparando tipos de programas, preparação e participantes.	Foram avaliados retrospectivamente 28.000 respostas no Programa de Educação PAP (PAP-Edu) e 59.140 respostas no PAP-PT de 1.147 slides HSIL validados em campo de 2007 a 2014. Os fatores relacionados, como tipos de programa, tipos de preparação, tipos de participantes e anos de programa, foram avaliados	No geral, 4,0% (2.379 de 59.140) das respostas para lâminas de HSIL do PAP-PT foram mal interpretadas como LSIL ou negativas, significativamente mais do que aquelas do PAP-Edu (3,2%; 898 de 28.000). No entanto, a taxa de falso-negativo foi de 0,9% (519 de 59.140) para o PAP-PT, menor do que para o PAP-Edu (1,0%; 266 de 28.000). As taxas de má interpretação no PAP-PT tenderam a diminuir com o tempo. As taxas de má interpretação não variaram significativamente pelos métodos de preparação. A taxa de má interpretação para HSIL nas respostas dos patologistas foi menor do que nas respostas dos citotecnologistas no PAP-PT. Mais HSIL foi mal interpretada como LSIL do que como benigna em ambos os programas. Os citotecnologistas interpretaram HSIL como LSIL duas vezes mais do que os patologistas. As interpretações falsas negativas mais comuns foram negativas para lesão intraepitelial ou malignidade e alteração
2019  Staats et al.	<i>The Differential Diagnosis of Reparative Changes and Malignancy: Performance in the College of American Pathologists Pap Education and Proficiency Testing Programs</i>	<i>Archives of Pathology &amp; Laboratory Medicine</i>	Reparação como diagnóstico desafiador e uma fonte significativa de interpretações falso-positivas (FP) na citologia cervical. Nenhum estudo em larga escala do desempenho da reparação na era da citologia em meio líquido foi realizado	Avaliar o desempenho da interpretação de reparação em preparações convencionais e em meio líquido nos programas de Educação e Avaliação de Proficiência (PT) do Pap do Colégio Americano de Patologistas.	A taxa de FP para lâminas classificadas como reparação foi avaliada por tipo de preparação, tipo de participante (citotecnologista, patologista ou laboratório) e programa. A categoria específica de diagnóstico incorreto e o desempenho individual da lâmina também foram avaliados. A taxa de classificação incorreta de lâminas como reparação pelos participantes para outras categorias diagnósticas no programa de Educação Pap foi avaliada.	Apesar das indicações iniciais de que a citologia em meio líquido poderia reduzir a taxa de classificação incorreta de reparação, as interpretações de FP permanecem comuns e não diferem por tipo de preparação. A classificação incorreta é mais comum como HSIL ou carcinoma, podendo resultar em danos significativos ao paciente. A taxa geral de falso-positivo (casos classificados incorretamente como LSIL, HSIL ou carcinoma) para casos com diagnóstico de referência de reparação foi de 1700 de 12.715 (13,4%). Não houve diferença estatisticamente significativa nas taxas de falso-positivo entre os programas de Educação Pap e PT. Também não houve diferenças estatisticamente significativas de desempenho entre os tipos de preparação de lâminas, mas houve diferenças estatisticamente significativas de desempenho entre os tipos de participantes ao se considerar o programa. No programa de Educação, não houve diferença por tipo de participante, mas a taxa de FP dos patologistas no programa de PT (9,1%) foi significativamente melhor do que a dos citotecnologistas no programa de PT (13,4%) e dos patologistas no programa de Educação (14,1%). H Silresponderam por (86%) na Educação, mas por (43,9%) no PT. A maioria das lâminas teve uma baixa taxa de classificação incorreta, mas um pequeno número teve um desempenho ruim. O diagnóstico falso-negativo de HSIL como reparação foi menos comum, variando de 0,7% a 1,8%.

Fonte: Elaborado pela autora.

Os artigos selecionados têm como ponto central o desafio diagnóstico das alterações reparativas em testes de Papanicolau, que devem ser distinguidas de anormalidades de células epiteliais.

Nos estudos dirigidos por COLGAN *et al.* (2001), buscou-se determinar se laboratórios, patologistas e citotecnologistas podem distinguir consistentemente alterações reparativas de SIL e carcinoma, além de documentar a frequência com que SIL e carcinoma são confundidos com reparo em um programa de slides educacional padronizado. Os resultados para alterações reparativas, SIL e lâminas de carcinoma do *College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology* de 1998 foram analisados. Apenas resultados de respostas de lâminas referenciadas e validadas foram usados.

A taxa de concordância para lâminas de alterações reparativas, ou seja, qualquer resposta dentro dos limites normais ou alterações celulares benignas, variou de 91% a 94% para respostas de citotecnologistas, patologistas e laboratórios. As taxas de falso-negativos para carcinoma escamoso e adenocarcinoma, HSIL e LSIL variaram de 0,47% a 5,41%; a proporção de diagnósticos falso-negativos de alterações reparativas variou de 24% a 62% de todas as respostas discordantes. De todas as alterações celulares benignas e dentro das categorias de limites normais no Programa de Comparação Interlaboratorial em Citologia Cervicovaginal, o reparo geralmente provoca uma resposta laboratorial falso-positiva. O subdiagnóstico de anormalidades epiteliais como reparo também é uma fonte de resultados falso-negativos no teste de Papanicolaou.

Em resumo, alterações reparativas constituem uma categoria diagnóstica particularmente desafiadora e podem ser mal interpretadas como SIL ou carcinoma (diagnóstico falso-positivo) mesmo em lâminas validadas referenciadas. Por outro lado, diagnósticos falso-negativos de alterações reparativas na presença de SIL ou carcinoma ocorrem, embora com menos frequência. Essas descobertas são importantes tanto para a prática clínica quanto para a implementação de qualquer programa de teste de proficiência laboratorial ou individual.

Os estudos realizados por SNYDER *et al.* (2005) avaliaram e compararam a capacidade de citologistas no reconhecimento de alterações reparadoras em preparações citológicas convencionais e *ThinPrep*. Foi realizado um levantamento de desempenho do *College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Gynecologic Cytology* dos anos de 2000 a 2003. Mais de 400 lâminas com diagnóstico de referência de alterações reparativas atenderam aos critérios do estudo, representando um total de 11.200 respostas individuais para casos convencionais e 1.155 respostas individuais para espécimes *ThinPrep*. Os resultados dos participantes individuais e laboratoriais foram avaliados usando dois critérios de desempenho: a taxa de discordância de falsos positivos e a taxa de erro de correspondência exata (qualquer resposta que não corresponda exatamente ao diagnóstico de referência).

Observou-se que casos com diagnóstico de alterações reparativas representaram 1,2% de todas as lâminas de *ThinPrep* e 3,7% de todas as lâminas convencionais. A taxa de discordância falso-positiva de respostas individuais em lâminas convencionais foi significativamente maior do que a taxa de discordância falso-positiva correspondente para espécimes *ThinPrep* (15,7% para convencionais, 7,1% para espécimes *ThinPrep*). Respostas laboratoriais em esfregaços convencionais e lâminas *ThinPrep* mostraram uma tendência semelhante (14,2% para esfregaços convencionais e 2,4% para lâminas *ThinPrep*). A taxa de erro de correspondência exata em lâminas convencionais foi de 41,4% para respostas individuais, enquanto em lâminas *ThinPrep*, a taxa geral de erro foi de 57,5%. Para respostas laboratoriais, a taxa de erro de correspondência exata foi de 40,5% para esfregaços convencionais e 58,9% para esfregaços de *ThinPrep*.

No Programa de Comparação Interlaboratorial em Citologia Ginecológica do *College of American Pathologists*, lâminas *ThinPrep* com diagnóstico de referência de alterações reparativas têm menor taxa de discordância falso-positiva do que lâminas convencionais. Respostas de casos de *ThinPrep* com diagnóstico de referência de alteração reparativa mostram maior taxa de erro de correspondência exata do que esfregaços convencionais. É possível que casos com características mais raras de reparo não sejam categorizadas como alterações reparativas em espécimes *ThinPrep*

e sejam rotineiramente categorizadas como outra coisa, muito provavelmente células glandulares atípicas. A redução de sangue e inflamação dentro de uma preparação *ThinPrep* pode permitir o reconhecimento de células com maior significância diagnóstica que, de outra forma, passariam despercebidas em um esfregaço convencional com esses fatores de obscurecimento.

Em resumo, essas três descobertas de alterações reparativas em amostras *ThinPrep* (menor taxa de discordância de falsos positivos, menor taxa de diagnóstico de correspondência exata e respostas frequentes de NILM), juntamente com a possível redução no número de lâminas *ThinPrep* mostrando alterações reparativas, sugerem que casos que anteriormente teriam sido reconhecidos como alterações reparativas não estão sendo rotulados como tal em preparações *ThinPrep* e estão sendo classificados usando outra categoria citodiagnóstica.

Na proposta de estudo de CROTHERS *et al.* (2014), buscou-se investigar fatores relacionados a respostas falso-positivas nos exames citopatológicos em testes de proficiência em citologia (PT). O estudo analisou 420.079 respostas de 9.414 lâminas de referência negativas validadas no *College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Gynecologic Cytopathology (PAP Education)* e as comparou com as respostas do *Gynecologic Cytology Proficiency Testing Program* para a porcentagem de interpretações falso-positivas (HSIL) em cada uma das sete subcategorias negativas. A influência do tipo de preparação (*ThinPrep*, *SurePath* e teste Papanicolaou convencional), tipo de participante (patologista ou citotecnologista) e intervalo de tempo dos programas em uma resposta falso-positiva foram analisadas.

O estudo indicou que as subcategorias negativas mais frequentemente confundidas com HSIL foram alterações reparativas (pré-PT, 4,6%; PT, 5,4%), vaginite atrófica (pré-PT, 1,8%; nenhum caso de PT) e NILM (pré-PT, 1,0%; PT, 1,4%). As alterações reparativas foram previamente identificadas pelo Comitê de Citopatologia como causadoras de dificuldades no programa de Educação PAP. Estudos realizados por COLGAN *et al.* (2001) já descreveram que as alterações reparativas aumentam os resultados falso-positivos na categoria negativa e também

foram uma causa significativa de respostas falso-negativas em seus estudos. SNYDER *et al.* (2005) estudaram o desempenho de lâminas *ThinPrep* com alterações reparativas de 2000 a 2003. Semelhante a COLGAN *et al.*, eles descobriram que as alterações reparativas resultaram na maioria das respostas falso-positivas na categoria negativa, e que os participantes individuais (tanto citotecnologistas quanto patologistas) eram mais propensos a cometer esse erro do que o laboratório como um todo.

Com isso, os estudos realizados por CROTHERS *et al.* (2014) corroboram essas descobertas, mas também indicam que esses diagnósticos (vaginite atrófica e alterações reparativas) são igualmente difíceis. Nesse estudo, não houve diferença de desempenho estatisticamente significativa para relatar um diagnóstico falso-positivo entre patologistas e citotecnologistas, embora ambos os tipos de participantes tenham taxas significativamente maiores de resultados falso-positivos do que o laboratório. Essa descoberta apoia a prática de compartilhar casos difíceis com os colegas, porque a opinião da maioria tem mais probabilidade de resultar em uma interpretação correta, levando a um atendimento mais apropriado ao paciente. O tipo de preparação de lâmina não teve efeito significativo em uma resposta falso-positiva, devido a ambas apresentarem taxas semelhantes.

Em resumo, este estudo reforça a importância de estudos para a educação continuada e apoia a prática diária de envolver vários indivíduos na interpretação de testes de Papanicolaou para evitar resultados falso-positivos.

Nos estudos realizados por ZHAO *et al.* (2016), buscou-se investigar fatores relacionados à má interpretação do HSIL por meio de respostas em um teste de proficiência versus um ambiente educacional, baseado no contexto de que a interpretação errônea da HSIL é um problema importante na prática diária e no Teste de Proficiência em PAP (PAP-PT) do *College of American Pathologists* (CAP). Foram avaliadas retrospectivamente 28.000 respostas no Programa de Educação PAP (PAP-Edu) e 59.140 respostas no PAP-PT de 1.147 slides HSIL validados no período de 2007 a 2014. Os fatores relacionados, como tipos de programa, tipos de preparação, tipos de participantes e anos de programa, foram avaliados.

No geral, 4,0% (2.379 de 59.140) das respostas para lâminas de HSIL do PAP-PT foram mal interpretadas como LSIL ou negativas, significativamente mais do que aquelas do PAP-Edu (3,2%; 898 de 28.000), havendo uma diferença entre os dois programas. No entanto, a taxa de falso-negativo (HSIL mal interpretado como negativo) foi de 0,9% (519 de 59.140) para o PAP-PT, menor do que para o PAP-Edu (1,0%; 266 de 28.000). As taxas de má interpretação no PAP-PT tenderam a diminuir com o tempo. As taxas de má interpretação não variaram significativamente pelos métodos de preparação. A taxa de má interpretação para HSIL nas respostas dos patologistas foi menor do que nas respostas dos citotecnologistas no PAP-PT. Mais HSIL foi mal interpretada como LSIL do que como benigna em ambos os programas. Os citotecnologistas interpretaram HSIL como LSIL duas vezes mais do que os patologistas. As interpretações falso-negativas mais comuns foram negativas para SIL ou malignidade (NILM) e alteração reparativa.

A maior taxa de interpretação errônea de LSIL por citotecnologistas pode estar relacionada às diferenças nas responsabilidades de relatórios e critérios de classificação de testes de proficiência. A tendência de redução gradual das taxas de interpretação errônea de um diagnóstico de referência de HSIL no programa PAP-PT pode estar relacionada à maior confiança na realização de testes e melhor preparação por meio de programas educacionais. O fato de os patologistas terem tido melhor desempenho do que os citotecnologistas no PAP-PT, mas não no PAP-Edu, pode refletir uma abordagem e atenção intensificadas no ambiente de realização de testes para patologistas.

Em conclusão, o estudo demonstrou uma baixa taxa de interpretação errônea de lâminas HSIL em todos os desafios de lâminas validados pelo CAP, com interpretações errôneas de LSIL respondendo pela maioria delas e interpretações falso-negativas totalizando menos de 1%. O fato de os patologistas terem tido melhor desempenho do que os citotecnologistas dentro do PAP-PT, mas não dentro do PAP-Edu, também merece mais consideração na avaliação de proficiência.

Na proposta de estudo realizada por STAATS *et al.* (2020), buscou-se avaliar o desempenho do reparo nos programas de educação em Papanicolaou e testes de proficiência (PT) do *College of American Pathologists*. A taxa de falso positivo (FP) para lâminas classificadas como reparo foi avaliada por tipo de preparação, tipo de participante (citotecnologista, patologista ou laboratório) e programa. A categoria específica de diagnóstico incorreto e o desempenho individual da lâmina também foram avaliados. A taxa de classificação incorreta de lâminas como reparo por participantes para outras categorias de diagnóstico no programa *Pap Education* foi avaliada. A taxa geral de FP (casos classificados erroneamente como LSIL, HSIL ou carcinoma) para casos com diagnóstico de referência de reparo foi de 1.700 de 12.715 (13,4%). Não houve diferença significativa por programa ou tipo de preparação. Dentro do programa de Educação, não houve diferença por tipo de participante, mas a taxa de FP dos patologistas no programa de TP (47 de 514, 9,1%) foi significativamente melhor do que a dos citotecnologistas no programa de TP (51 de 380, 13,4%) e dos patologistas no programa de Educação (690 de 4.900, 14,1%). Lesões do tipo HSIL foram responsáveis por 1.380 de 1.602 interpretações de FP (86%) em Educação, mas 43 de 98 (43,9%) em TP. A maioria das lâminas teve uma baixa taxa de classificação incorreta, mas um pequeno número teve desempenho ruim. O diagnóstico falso-negativo de HSIL como reparo foi menos comum, variando de 0,7% a 1,8%.

Apesar das indicações iniciais de que a citologia em meio líquido pode reduzir a taxa de classificação errônea do reparo, as interpretações de FP continuam comuns e não são diferentes pelo tipo de preparação. A classificação errônea é mais comumente como HSIL ou carcinoma, resultando potencialmente em danos significativos ao paciente.

Com isso, o trabalho conclui que o reparo tem sido identificado há muito tempo como uma fonte significativa de dificuldade diagnóstica em citologia ginecológica. O estudo atual não indica nenhuma melhora no desempenho diagnóstico de lâminas de reparo nos programas CAP PT e Education em comparação com estudos anteriores, apesar da mudança de esfregaços convencionais para preparações principalmente em base líquida. O padrão de reparo continua sendo um desafio diagnóstico

substancial em citologia ginecológica, com consequências clínicas significativas, e merece ser objeto de esforços educacionais e de pesquisa contínuas para melhorar o desempenho do citologista.

Os estudos revisados mostram uma variação significativa nas taxas de erro na interpretação de alterações reparativas em esfregaços cervicais, com uma tendência geral de que preparações *ThinPrep* apresentam menos erros comparados aos métodos convencionais. Os desafios no diagnóstico de alterações reparativas destacam a necessidade de contínua educação e treinamento dos profissionais para reduzir erros diagnóstico, e a importância de revisões colegiadas e o uso de múltiplas opiniões em casos complexos. Essas estratégias podem contribuir para a melhoria dos resultados em programas de rastreamento cervical e para um atendimento mais preciso e eficaz às pacientes.

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As alterações reparativas correspondem a um padrão específico de modificações nas células cervicais resultantes de traumas físicos, terapêuticos ou infecciosos prévios. Esse diagnóstico citológico é de grande importância, já que estudos apontam uma associação entre o reparo, tanto típico quanto atípico, e um risco elevado de SIL ou outras lesões clinicamente relevantes. Embora o reparo possa apresentar características morfológicas semelhantes às alterações displásicas e neoplásicas, ele é classificado como negativo para SIL ou malignidade.

O diagnóstico de reparo continua a ser um desafio constante. A distinção entre alterações reparativas e lesões intraepiteliais escamosas ou carcinoma invasivo tem sido identificada como uma fonte significativa de diagnósticos citológicos falso-positivos e falso-negativos em diversos estudos. Isso destaca a necessidade de um conhecimento citomorfológico aprofundado das características das células de reparo, tanto típico quanto atípico, quando encontrados nos exames citológicos.

Adicionalmente, é essencial promover a educação continuada e a prática de discussões de casos entre os profissionais envolvidos na rotina citopatológica. Esse compartilhamento de conhecimento e experiência é fundamental para evitar danos aos pacientes, garantindo diagnósticos mais precisos e tratamentos adequados.

A qualidade da amostra também tem grande importância, pois influencia na interpretação das características citomorfológicas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARROS *et al.* **Caderno de referência 1: Citopatologia Ginecológica**. Brasília: Ministério da Saúde; Rio de Janeiro: CEPESC, 2012. Ed. 1º, p. 1-194.

BIBBO, M.; KEEBLER, CM.; WIED, G.L. **The cytologic diagnosis of tissue repair on the female genital tract**. *Acta Cytol.* 1971;15(2):133–137.

BRUNI L *et al.* **ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World**. Summary Report 17 June 2019.

COLGAN, T.J.; WOODHOUSE, S.L.; STYER, P.E.; KENNEDY, M.; DAVEY, D.D. **Reparative changes and the false-positive/false-negative Papanicolaou test: a study from the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology**. *Arch Pathol Lab Med.* 2001 Jan;125(1):134-40. doi: 10.5858/2001-125-0134-RCATFP. PMID: 11151067.

CONNOLLY, Dean; HUGHES, Xan; BERNER, Alison. **Barriers and facilitators to cervical cancer screening among transgender men and non-binary people with a cervix: A systematic narrative review**. *Preventive Medicine*, Volume 135, 2020.

CROTHERS, B.A.; Booth, C.N.; Darragh, T.M.; Zhao, C.; Souers, R.J.; Thomas, N.; Moriarty, A.T. **False-positive Papanicolaou (PAP) test rates in the College of American Pathologists PAP education and PAP proficiency test programs: evaluation of false-positive responses of high-grade squamous intraepithelial lesion or cancer to a negative reference diagnosis**. *Arch Pathol Lab Med.* 2014 May;138(5):613-9. doi: 10.5858/arpa.2013-0083-CP. PMID: 24786119.

Gierson, A. T., Smith, L. M., & Johnson, H. R. (1977). The Uterine Cervix: Normal Histology and Cytology. *Obstetrics & Gynecology*, 50(3), 345-350.

GUEDES, D.H.S. *et al.* **Fatores associados ao papilomavírus humano entre mulheres com câncer de colo uterino**. *Rev Rene*, v. 21, n. 1, p. 32, 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Estimativa 2023: incidência do Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Acesso em: 06 de maio de 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Detecção precoce do câncer**. – Rio de Janeiro: INCA, 2021. Acesso em: 06 de maio de 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Prevenção e fatores de risco. Versão para profissionais de saúde**. Rio de Janeiro: INCA, 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/colo-do-uterio>> Acesso em 06 de maio de 2024.

KOSS, L. G.; GOMPEL, C. In: Introdução à citopatologia ginecológica com correlações histológicas e clínicas. Ed. Roca, 2006 a. Cap. 8, p.61-64.

MELO *et al.* **Perfil epidemiológico do câncer de colo de útero em Porto Nacional, Tocantins.** Revista Científica do Tocantins. ITPAC: Porto Nacional. V.2 p.10-10. dez. 2022.

NAYAR, R. *et al.* **O Sistema Bethesda para Relatórios de Citologia Cervical.** Livromed, Nova York, v.3, p. 1-342, 2014. Acesso em 22 de maio de 2024.

NETO, J. C. S; MELLO, A. R. S. **Papilomavírus humano (HPV) e o Câncer cervical.** In: Citologia Clínica do Trato Genital Feminino. Ed. 2º. Rio de Janeiro. Thieme Revinter, 2020. Cap. 7, p.57-65.

NG, W.K.; LI, A.S.; CHEUNG, L.K. **Significance of atypical repair in liquid-based gynecologic cytology: a follow-up study with molecular analysis for human papillomavirus.** Cancer. 2003 Jun 25;99(3):141-8. doi: 10.1002/cncr.11101. PMID: 12811854.

PANCERA, T.R. e SANTOS, G.H.N. **Epidemiologia molecular da infecção pelo papilomavírus humano (HPV) e câncer cervical no Brasil: revisão integrativa.** Revista de Patologia do Tocantins, 2018;5 (2): 79–83.

PINTO, A. P; DE QUEIROZ, C. M. P. **Oncogênese Cervical.** In: Manual de Citopatologia diagnóstica. Ed. 1º. São Paulo. Manole, 2013. Cap.4.5, p. 73-77.

SINGH, D. **Estimativas globais de incidência e mortalidade do cancro do colo do útero em 2020: uma análise de base da Iniciativa Global da OMS para a Eliminação do Cancro do Colo do Útero.** Lancet Glob Saúde, Lyon (França), 11 (2), p. 197-206, Dec, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36528031/>. Acesso em: 06 de maio de 2024.

SNYDER T.M.; Renshaw A.A.; Styer P.E.; Mody, D.R.; Colgan, T.J. **Cytopathology Resource Committee, College of American Pathologists. Altered recognition of reparative changes in ThinPrep specimens in the College of American Pathologists Gynecologic Cytology Program.** Arch Pathol Lab Med. 2005 Jul;129(7):861-5. doi: 10.5858/2005-129-861-ARORCI. PMID: 15974808.

STAATS; P.N.; Souers R.J.; Nunez, A.L.; Li, Z.; Kurtycz, D.F.I.; Goodrich, K.; Witt, B.L.; Davey, D.D.; Booth, C.N. **The Differential Diagnosis of Reparative Changes and Malignancy: Performance in the College of American Pathologists Pap Education and Proficiency Testing Programs.** Arch Pathol Lab Med. 2020 Jul 1;144(7):846-852. doi: 10.5858/arpa.2019-0298-CP. PMID: 31755780.

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). **Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.** *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

Wild, C. P., Weiderpass, E., & Stewart, B. W. (Eds.). (2020). **World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention**. Lyon, França: International Agency for Research on Cancer. Recuperado de <https://publications.iarc.fr/586>

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Cancer Control. Knowledge into action. Early Detection (module 3)**. WHO guide for effective programmes. Switzerland: WHO, 2007.

ZHAO, C.; Crothers, B.A.; Ghofrani, M.; Li, Z.; Souers, R.J.; Hussain, M.; Fan, F.; Ocal, I.T.; Davey, D.D. **College of American Pathologists Cytopathology Committee. Misinterpretation Rates of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion in the College of American Pathologists Gynecologic PAP Education and PAP Proficiency Test Program**. Arch Pathol Lab Med. 2016 Nov;140(11):1221-1224. doi: 10.5858/arpa.2015-0446-CP. Epub 2016 Aug 23. PMID: 27552094.