

GUSTAVO CLAUDINO NARDELLI

**AVALIAÇÃO COLPOSCÓPICA E HISTOLÓGICA EM
MULHERES COM CITOLOGIA CÉRVICO-VAGINAL
COM ATÍPIAS DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE
SIGNIFICADO INDETERMINADO (ASCUS)**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, para a conclusão do curso
de Graduação em Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2005**

GUSTAVO CLAUDINO NARDELLI

**AVALIAÇÃO COLPOSCÓPICA E HISTOLÓGICA EM
MULHERES COM CITOLOGIA CÉRVICO-VAGINAL
COM ATÍPIAS DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE
SIGNIFICADO INDETERMINADO (ASCUS)**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, para a conclusão do curso
de Graduação em Medicina.**

Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereima

Professor Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando Sommacal

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2005

Nardelli, Gustavo Claudino.

Avaliação colposcópica e histológica em mulheres com citologia cérvico-vaginal com Atipias de Células Escamosas de Significado Indeterminado (ASCUS) / Gustavo Claudino Nardelli. – Florianópolis, 2005.

33 p.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso) – Universidade Federal de Santa Catarina – Curso de Graduação em Medicina

1. ASCUS 2. Câncer 3. Colo do útero 4. Colposcopia 5. Histologia

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Ademar Nardelli e Maria Terezinha Claudino Nardelli, pela educação e amor que contribuíram para a formação do meu caráter e pelo apoio durante todos os anos da faculdade.

À minha namorada, Juliana Santos Silva, pelo carinho e incentivo que foram importantes durante todo o período de realização deste trabalho.

Ao meu orientador, Dr. Luiz Fernando Sommacal, por todo o conhecimento transmitido, pelas sugestões e críticas que foram essenciais para elaboração deste trabalho.

SUMÁRIO

RESUMO.....	v
SUMMARY.....	vi
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	5
3. MÉTODO.....	6
4. RESULTADOS.....	8
5. DISCUSSÃO.....	11
6. CONCLUSÕES.....	14
7. NORMAS ADOADAS.....	15
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	16
APÊNDICES.....	21
ANEXOS.....	22

RESUMO

Introdução- O câncer do colo uterino é a segunda neoplasia mais freqüente em mulheres. A citologia cérvico-vaginal foi responsável pela diminuição da incidência e mortalidade por esta neoplasia. O Sistema de Bethesda é usado para classificar as alterações celulares dos esfregaços cérvico-vaginais. Uma das classes é a de ASCUS, usada para designar as alterações celulares mais intensas que processo inflamatório, porém não tendo critérios para classificá-las como neoplásicas.

Objetivos- Analisar os achados colposcópicos e histológicos em mulheres com ASCUS.

Métodos- Estudo observacional e descritivo realizado no Ambulatório de Oncologia Genital do HU-UFSC. Foram incluídas no estudo, pacientes com citologia cérvico-vaginal de ASCUS do período de 2000 a 2004. Os dados foram coletados dos prontuários.

Resultados- Foram realizadas 9796 citologias cérvico-vaginais sendo que 2% apresentavam o diagnóstico de ASCUS. A faixa etária de 15 a 34 anos representou 66,3% das pacientes. A citologia subsequente ao diagnóstico de ASCUS mostrou lesão intraepitelial (LIE) em 8,9% das pacientes e ASCUS novamente em 15,7%. Em 35,8% das pacientes que realizaram colposcopia, este exame revelou alguma anormalidade. Entre as pacientes que realizaram estudo histológico do colo uterino, foi encontrado LIE de baixo grau em 27,3%, LIE de alto grau em 31,8% e câncer invasivo em 9,1%.

Conclusões- A prevalência de ASCUS foi de 2%. A colposcopia mostrou anormalidade em 35,8% das pacientes. A histologia revelou LIE de alto grau em 31,8% e câncer invasivo em 9,1%.

SUMMARY

Introduction – cervical cancer is the second most common neoplasm in women. Cervicovaginal cytology was responsible for the neoplasm's decreasing incidence and mortality. The Bethesda System is used to classify altered cytology noted in cervicovaginal smears. One of such classes is ASCUS, which denotes cellular alterations that are more intense than inflammatory processes, but without criteria to be classified as neoplastic.

Objectives - to analyze the colposcopic and histologic findings in women with ASCUS.

Methods – an observational and descriptive study carried out at HU-UFSC's Ambulatory Genital Oncology setting. Included in the study were patients with a cytological cervicovaginal diagnosis of ASCUS from 2000 to 2004. Data were collected from the patients' charts.

Results – 9796 cervicovaginal cytology studies were performed, of which 2% were diagnosed as ASCUS. 66.3% of patients were in the 15 to 34 year age group. Cytology studies following diagnosis of ASCUS revealed intraepithelial lesions (IL) in 8.9% of patients and, in 15.7%, a diagnosis of ASCUS was once again encountered. Colposcopy detected abnormalities in 35.8% of patients. Among patients subjected to histological cervix study, low grade IL was found in 27.3%, high grade IL in 31.8%, and invasive cancer in 9.1%.

Conclusions – prevalence of ASCUS was 2%. Colposcopy detected abnormalities in 35.8% of patients. Histology disclosed high grade IL in 31.8% of patients and invasive cancer in 9.1%.

1. INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero é a segunda neoplasia mais comum em mulheres no mundo, sendo superado apenas pelo câncer de mama^{1,2}. Em 2002, ocorreram cerca de 490 mil novos casos de câncer de colo e 270 mil mortes em todo o mundo³. Os países em desenvolvimento são responsáveis por 80 % dos novos casos e 85 % das mortes por esta neoplasia^{3,4}.

No Brasil, o câncer de colo representa entre 10 a 15% de todas as neoplasias malignas no sexo feminino^{4,5}. Esta neoplasia foi a causa de morte de mais de 8 mil mulheres em 2002³. Segundo estimativas do Ministério da Saúde para o ano de 2005, ocorrerão 20.690 casos novos de câncer em todo Brasil, sendo uma taxa de 22,14 por 100.000 mulheres⁶. Em Santa Catarina, estima-se que 740 mulheres serão diagnosticadas com câncer de colo em 2005, representando um taxa de 25,3 por 100.000 mulheres⁶.

O risco de uma mulher desenvolver o câncer do colo está relacionado com o início precoce de atividade sexual, o número de parceiros sexuais, a paridade, o hábito de fumar, o baixo nível sócio-econômico, o uso de anticoncepcionais orais, a infecção pelo vírus da imunodeficiência (HIV) e a infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV)⁷. Segundo a Organização Mundial de Saúde, o principal fator de risco é a infecção pelo HPV⁶.

O câncer de colo uterino apresenta características diagnósticas peculiares, pois através do rastreamento com citologia cérvico-vaginal é possível detectar lesões pré-neoplásicas e câncer em estágio inicial, contribuindo para um melhor prognóstico das pacientes⁴. A citologia cérvico-vaginal realizada de rotina diminuiu significativamente a incidência e a mortalidade por câncer do colo nos últimos 50 anos nos países que aplicaram esta técnica em programas de prevenção abrangentes^{1,7-11}.

A colpocitologia oncótica, foi introduzida por Papanicolaou e Traut na década de 40 e foi gradativamente ganhando adeptos, assimilada em serviços de ginecologia e programas de prevenção¹². Entretanto, a classificação proposta por Papanicolaou apresenta algumas particularidades que não satisfazem plenamente os clínicos como, por exemplo, não apresentar correlação direta entre a sua classificação citológica e a conduta a ser instituída. Além disso, separa lesões com o mesmo potencial de evolução para carcinoma invasor em categorias distintas.

Diante disso, o Instituto Nacional do Câncer dos EUA (NCI – *National Cancer Institute*), em 1988, patrocinou um *workshop*, realizado na cidade de Bethesda, para a criação de uma nova e atualizada terminologia a ser utilizada nos laudos do colpocitologia oncótica. Foi então criada a “Classificação de Bethesda” que visa corrigir as falhas existentes na classificação de Papanicolau e imprimir mais uniformidade nos laudos citológicos do esfregaço do colo do útero¹³. As recomendações passaram a ser chamadas de “Sistema de Bethesda” (TBS – *The Bethesda System*)¹³.

No Sistema de Bethesda de 1988 foram introduzidos os termos de lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LIEBG) e lesão intraepitelial escamosa de alto grau (LIEAG). As LIEBG compreendem os achados citopatológicos sugestivos de infecção pelo HPV e as neoplasias intraepiteliais de grau 1 (NIC 1). Já as LIEAG incluem as neoplasias intraepiteliais de grau 2 (NIC 2) e de grau 3 (NIC 3)¹³. Também foi criada uma nova classe, a das “atípias de células escamosas de significado indeterminado” (ASCUS – *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*), que são alterações celulares mais intensas do que as verificadas em processos inflamatórios, no entanto, sem preencher os critérios para a sua classificação como neoplásicas¹³.

Existem várias razões que justificam o uso do termo ASCUS. Em muitos casos, as anormalidades celulares no esfregaço cérvico-vaginal são degenerativas e frequentemente é difícil determinar se estas alterações ocorrem em células normais ou em células neoplásicas¹⁴. Outra circunstância que dificulta caracterizar as alterações celulares observadas é a presença de severo processo inflamatório e reparo celular que, em alguns casos, é de difícil identificação¹⁴. A fixação e o processamento fora das condições ideais alteram a qualidade da amostra e também prejudicam a acurácia das alterações celulares observadas¹⁴.

Alguns citopatologistas sugerem que a categoria de ASCUS deveria ser eliminada. No entanto, um grande número de mulheres são diagnosticadas com LIE devido à investigação motivada por uma citologia de ASCUS. A maioria dos citopatologistas acreditam que eliminar esta categoria seria uma imprudência, pois diminuiria a sensibilidade da citologia cérvico-vaginal¹⁵.

Em 1991, foi realizado o segundo *workshop* e para a revisão do Sistema de Bethesda. A modificação principal foi no diagnóstico de ASCUS que teve uma qualificação da atipia. Junto ao diagnóstico de ASCUS deveria haver a informação se a atipia celular encontrada era “a favor de processo reativo/inflamatório” ou “a favor de processo pré-maligno/maligno”¹⁶.

Nos primeiros anos após a criação do Sistema de Bethesda, o número de exames diagnosticados como ASCUS aumentaram gradativamente. Muitos patologistas concordam que a porcentagem de exames com ASCUS não deve ultrapassar a taxa de 5 %. Entretanto, alguns laboratórios chegavam a apresentar 10% das citologias com esse diagnóstico. Acreditava-se que isto ocorria porque não haviam critérios morfológicos uniformes e bem estabelecidos¹⁴. Os critérios morfológicos foram posteriormente uniformizados para cada terminologia específica utilizada no Sistema de Bethesda. Ficou estabelecido que os critérios para o diagnóstico de ASCUS seriam: cariomegalia com aumento da relação núcleo/citoplasma; leve irregularidade do núcleo com discreta hiper cromasia e cromatina sem granulação; binucleação e discreta discariose; ceratose e paraceratose atípica; e outras atipias sugestivas, porém não conclusivas para malignidade^{14,17}. Mesmo com a criação destes critérios, a reprodutibilidade deste diagnóstico em ensaios interobservadores mostrou-se baixa^{5,18}.

Em 2001, o sistema de Bethesda foi revisto e a categoria de ASCUS sofreu nova modificação. As “atipias de células escamosas” (ASC) deveriam ser qualificadas como de “significado interminado” (ASC-US) ou como “que não se pode excluir LIEAG” (ASC-H)¹⁵. Os termos “a favor de processo reativo/inflamatório” e “a favor de processo pré-maligno/maligno” formam excluídos. Também ficou determinado que ASCUS não é um diagnóstico de exclusão e deve ser considerado sugestivo lesão intraepitelial escamosa¹⁵.

O manejo adequado das pacientes com ASCUS é muito discutido entre os médicos, no entanto não há consenso. As opções são o acompanhamento com exame citopatológico a cada 4 ou 6 meses, a colposcopia imediata com biopsia dirigida se houver lesão suspeita e rastreamento com pesquisa do HPV-DNA¹⁹.

Nos Estados Unidos, estima-se que 3,5 milhões de colpocitologias são diagnosticadas com alguma anormalidade por ano, sendo que aproximadamente 2,5 milhões são interpretadas como ASCUS²⁰. Estimativas sugerem que 10 a 20% das mulheres com ASCUS possuem LIEAG e que 1 em cada 1000 tem câncer invasor¹⁵.

Por ter esse caráter indeterminado, o diagnóstico de ASCUS gera uma grande dúvida para os médicos, pois esta categoria pode representar alguma lesão e o retardo no diagnóstico pode alterar o prognóstico da paciente. Também cria ansiedade para as pacientes por não terem descartada a possibilidade de doença maligna.

A categoria de ASCUS é muito discutida entre ginecologistas e patologistas e é tema para diversas publicações na literatura médica. O acompanhamento destas pacientes e o esclarecimento deste diagnóstico pode contribuir para definir o melhor manejo e o risco destas mulheres apresentarem LIE e câncer invasor durante a investigação.

2. OBJETIVOS

Objetivo Geral:

Analisar os achados colposc6picos e histol6gicos em mulheres com citologia c6rvico-vaginal de ASCUS no per6odo de janeiro de 2000 a dezembro de 2004 no Ambulat6rio de Oncologia Genital do Hospital Universit6rio da Universidade Federal de Santa Catarina.

Objetivos Espec6ficos:

1. Determinar a preval6ncia de citologia c6rvico-vaginal com o diagn6stico de ASCUS.
2. Determinar a faixa et6ria que tem a maior preval6ncia do diagn6stico de ASCUS
3. Analisar os resultados da colpocitologia onc6tica subsequente ao diagn6stico de ASCUS.
4. Analisar a presen7a de anormalidades ao exame colposc6pico nas pacientes com citologia c6rvico-vaginal de ASCUS.
5. Analisar a presen7a de les6o intraepitelial escamosa e c6ncer invasivo nas pacientes com citologia c6rvico-vaginal de ASCUS.

3. MÉTODO

3.1. Delineamento do estudo

Tratou-se de um estudo observacional e descritivo, realizado no Ambulatório de Oncologia Genital do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC).

3.2. Casuística

Foram incluídas no estudo as pacientes atendidas no Ambulatório de Oncologia Genital do HU-UFSC que apresentavam o diagnóstico de ASCUS no exame da citologia cérvico-vaginal, realizados no Serviço de Anatomia Patológica (SAP) do HU-UFSC no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004.

3.2.1. Critérios de inclusão

- Pacientes com diagnóstico de ASCUS na citologia cérvico-vaginal.

3.2.2. Critérios de exclusão

- Pacientes que não foram assistidas no Ambulatório de Oncologia Genital do HU-UFSC.
- Pacientes com lesão intraepitelial escamosa ou câncer invasivo de colo uterino que tiveram este diagnóstico anteriormente à citologia cérvico-vaginal de ASCUS.
- Pacientes cujos prontuários não foram encontrados.

3.3. Coleta dos dados

Foram revisados todos os laudos de citologia cérvico-vaginal do período de janeiro de 2000 a dezembro de 2004 cadastrados no SAP HU-UFSC. Dentre estes, foram selecionados todos que tinham o diagnóstico de ASCUS. A partir do número de registro, os prontuários foram consultados no Serviço de Arquivo Médico e Estatística HU-UFSC e coletados os dados conforme protocolo (Apêndice I).

A citologia cérvico-vaginal foi considerada normal quando era considerada negativa para malignidade, ou seja, não apresentava alterações celulares que pudessem caracterizar ASCUS, alterações sugestivas de HPV, lesão intraepitelial escamosa e glandular de baixo grau e alto grau, carcinoma escamoso, AGUS e adenocarcinoma. Os dados referentes à citologia cérvico-vaginal foram coletados a partir dos laudos anexados ao prontuário ou, se o laudo não estava disponível, da anotação no prontuário.

A colposcopia foi classificada como negativa quando nenhuma lesão era visualizada e a junção escamo colunar (JEC) estava visível, como insatisfatória quando a JEC não foi visualizada e como positiva quando lesões sugestivas de HPV, NIC ou câncer eram encontradas. Os dados referentes à colposcopia foram obtidos da ficha de colposcopia anexa ao prontuário.

O resultado do exame histológico do colo do útero foi coletado do laudo anátomo-patológico presente no prontuário ou, se o laudo estava ausente, do registro do médico assistente. Os achados histopatológicos foram categorizados conforme a classificação de Richart.

3.4. Análise dos dados

Os dados obtidos foram registrados e analisados no programa Epi Info versão 3.3.2. Na análise estatística, foram descritas a frequência, distribuição e média das variáveis de interesse. As tabelas e gráficos foram gerados através da planilha eletrônica Microsoft Excel versão XP.

4. RESULTADOS

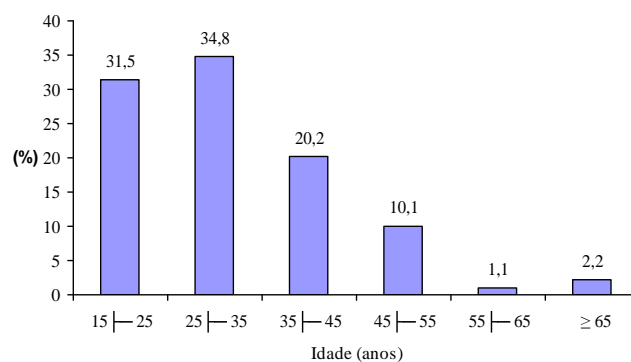
Foram realizadas 9796 citologias cérvico-vaginais, sendo que 198 foram diagnosticadas como ASCUS. Isto representa uma prevalência de aproximadamente 2%.

TABELA 1 – Prevalência de citologia cérvico-vaginal de ASCUS por ano.

Ano	Citologias de ASCUS		Total de exames citológicos
	n	%	n
2000	51	2,41	2108
2001	32	2,35	1359
2002	31	1,71	2647
2003	52	2,81	1847
2004	32	1,74	1835
TOTAL	198	2,02	9796

Fonte: SAP-HU/UFSC, janeiro/2000 a dezembro 2004

Foram incluídas no estudo 89 pacientes. A idade das pacientes, no momento do diagnóstico, variou entre um mínimo de 16 anos e um máximo de 74 anos. A idade média foi de 32,8 anos. A faixa etária entre 15 e 34 anos representou 66,3% das pacientes(Figura I).



Fonte: SAME-HU/UFSC, janeiro/2000 a dezembro/2004

FIGURA I – Distribuição das pacientes com citologia cérvico-vaginal de ASCUS conforme a faixa etária.

Quanto ao número de gestações, encontrou-se uma média de 2,36 gestações para cada mulher, sendo que variou de um mínimo de zero e um máximo de 12 gestações. A média de partos encontrada foi de 1,81 para cada mulher, sendo que variou de 0 até 9 partos.

Em relação ao uso de anticoncepcional oral, em 5 prontuários não constava se a paciente fazia ou já fizera uso. Dos 84 prontuários que havia registro de uso ou não, 49 (58,3%) pacientes apresentavam uso atual ou prévio deste método contraceptivo.

Oito pacientes (9%) estavam na posmenopausa, sendo que 4 (50%) estavam fazendo uso de terapia de reposição hormonal.

Investigando a história de tabagismo, 10 prontuários não dispunham deste dado. Dos 79 prontuários que continham esta informação, 12 casos, ou seja, 15,2% das pacientes apresentavam história prévia ou atual de tabagismo.

A citologia cérvico-vaginal realizada após à citologia de ASCUS revelou LIE de baixo grau em 6,7% das pacientes e LIE de alto grau em 2,2%. Uma segunda citologia de ASCUS foi encontrada em 15,7% das pacientes. Os achados citopatológicos subseqüentes à citologia cérvico-vaginal de ASCUS encontram-se na Tabela 2.

TABELA 2 – Achados citopatológicos subseqüentes à citologia cérvico-vaginal de ASCUS.

Achados Citopatológicos	n	%
Normal	67	75,3
ASCUS	14	15,7
LIE Baixo Grau	6	6,7
LIE Alto Grau	2	2,2
TOTAL	89	100

Fonte: SAME-HU/UFSC, janeiro/2000 a dezembro/2004

ASCUS: Atipias de Células Escamosas de Significado Indeterminado

LIE: Lesão intraepitelial escamosa

Quarenta e duas pacientes (47,2%) realizaram colposcopia. Em 35,8% (15) das pacientes a colposcopia revelou alguma lesão. Os achados colposcópicos das pacientes com citologia cérvico-vaginal de ASCUS estão expostos na Tabela 3.

TABELA 3 – Achados colposcópicos das pacientes com citologia cérvico-vaginal de ASCUS.

Achados Colposcópicos	n	%
Negativa	21	50
Insatisfatória	6	14,3
HPV	1	2,4
NIC	13	31
Câncer Invasivo	1	2,4
TOTAL	42	100

Fonte: SAME-HU/UFSC, janeiro/2000 a dezembro/2004

NIC: Neoplasia Intraepitelial Cervical

O estudo histológico foi realizado em 22 pacientes (24,7%), sendo que 19 pacientes foram submetidas à biópsia do colo uterino e 3 realizaram conização. O laudo anátomo-patológico revelou benignidade em 7 pacientes (31,8%), LIE em 13 pacientes (59%) e em 2 pacientes (9,1%) câncer invasivo, conforme mostra Tabela 4.

TABELA 4 – Achados histológicos em pacientes com citologia cérvico-vaginal de ASCUS.

Achados Histológicos	n	%
Sem Neoplasia	7	31,8
LIE baixo grau	6	27,3
LIE alto grau	7	31,8
Câncer Invasivo	2	9,1
TOTAL	22	100

Fonte: SAME-HU/UFSC, janeiro/2000 a dezembro/2004

ASCUS: Atipias de Células Escamosas de Significado Indeterminado

LIE: Lesão intraepitelial escamosa

5. DISCUSSÃO

Em 1992, o *National Cancer Institute* recomendou que a prevalência de ASCUS não deveria ultrapassar cerca de 5% das citologias cérvico-vaginais realizadas em um determinado laboratório e que uma frequência maior que esta seria um abuso na utilização deste diagnóstico. Vale lembrar que em populações com alta prevalência de lesão intraepitelial espera-se um maior número de casos de ASCUS. Dentre a literatura pesquisada, verificou-se que a prevalência de ASCUS variou de 1,2% a 10,2%^{17,21-30}. Esta grande diferença observada pode ser explicada devido à subjetividade dos critérios citomorfológicos desta categoria, diferenças entre as mulheres estudadas (prevalência de lesão intraepitelial, idade, fatores de risco) e à prática de “medicina defensiva” que superestima achados inflamatórios das citologias. No presente estudo, observou-se que a prevalência de citologias cérvico-vaginais de ASCUS foi de 2%. Este valor encontra-se dentro do intervalo encontrado na literatura e abaixo do limite máximo recomendado.

A média de idade das mulheres com ASCUS encontrada no estudo *Auger et al.*¹⁷ foi de 37 anos, sendo que variou de 18 a 87 anos. *Gerber et al.*²⁶ e *Eltabbakh et al.*³⁰ encontraram média de 33 e 43 anos, respectivamente. Em 2004, *Yarandi et al.*²³, verificou uma média de 42 anos (variando de 18 a 78 anos). Em estudos brasileiros, *Lima et al.*²⁷ e *Santos et al.*³¹ encontraram média de 32 anos. Neste estudo, a média de idade foi de 32,8 anos, estando semelhantes aos estudos brasileiros citados anteriormente e sendo inferiores a alguns estudos estrangeiros. Também observou-se neste estudo que 66,3% das pacientes tinham entre 16 e 35 anos, que segundo *Serman*¹¹, é a faixa etária de maior prevalência de NIC 1 e NIC 2.

Em estudo publicado em 2000, a média de gestações das pacientes com ASCUS foi de 2,2 gestações por mulher³⁰. No presente estudo, encontrou-se uma média de gestações de 2,3, que é semelhante à literatura pesquisada.

A média do número de partos foi de 1,9 no estudo de *Eltabbakh et al.*³⁰ e 1,5 no estudo de *Gerber et al.*²⁶. No trabalho de *Yarandi et al.*²³ a média foi de 3,6 partos por mulher. Nas mulheres que o presente estudo analisou, encontrou-se uma média de 1,8 partos por mulher, compatível com a maioria dos trabalhos citados.

O uso de anticoncepcional oral (ACO) foi referido em 53% e 59% das pacientes com ASCUS nos estudos de *Santos et al.*³¹ e *Gerber et al.*²⁶, respectivamente. Neste estudo, cinquenta e oito por cento das pacientes apresentavam uso atual ou prévio de ACO.

No presente estudo, nove por cento das mulheres tinham registro que estavam na posmenopausa, valor pouco inferior ao estudo de *Gerber et al.*²⁶ que foi de 14%. Em outro trabalho, encontrou-se que 50% das mulheres com ASCUS já tivera a menopausa³¹, porém a média de idade destas mulheres era 11 anos maior do que a média de idade das mulheres incluídas no presente estudo.

Neste estudo, o uso de terapia de reposição hormonal foi referido por 50% das mulheres na posmenopausa, resultado igual ao trabalho de *Gerber et al.*²⁶ e inferior ao estudo de *Eltabbakh et al.*³⁰ que foi de 21%.

Na literatura, encontrou-se que entre 26% a 35% das mulheres com ASCUS eram tabagistas.^{26,30,31} Estes valores são superiores ao encontrado no presente estudo, onde 15% das pacientes tinham registro de história atual ou prévia de tabagismo.

O seguimento com citologia cérvico-vaginal é uma opção para o manejo das pacientes com ASCUS. Segundo publicações sobre o câncer do colo uterino, a citologia cérvico-vaginal deve ser repetida em 6 meses nas pacientes com ASCUS³². *Kurman et al.*³³ afirma que o seguimento citológico destas pacientes deve ser feito a cada 4 a 6 meses durante 2 anos. O manejo das pacientes com ASCUS por meio de citologias cérvico-vaginais repetidas é preferível do que com apenas uma citologia porque a sensibilidade deste método para detecção de lesão intraepitelial de alto grau é relativamente baixa, variando de 67% a 85%³⁴. No entanto, como a repetição das citologias requer múltiplas visitas, ocorre uma baixa aderência ao seguimento, mesmo em populações com bom acesso aos serviços de Saúde.

No estudo de *Gerber et al.*²⁶, a citologia cérvico-vaginal realizada posteriormente ao diagnóstico de ASCUS revelou repetição deste diagnóstico em 16% e LIE em 11%. *Solomon et al.*¹⁹ encontrou repetição de ASCUS em 32% dos casos e LIE em 25%, sendo 18% de baixo grau e 7% de alto grau. *Massad et al.*³⁵, em estudo de 732 casos de ASCUS, encontrou que 62% das pacientes tinham citologia normal num segundo exame, ASCUS repetiu-se em 24%, lesão intraepitelial de baixo grau (LIEBG) foi encontrada em 10% e lesão intraepitelial de alto grau (LIEAG) em 4%. Neste estudo, os exames citopatológicos normais chegaram a 75,3%, ASCUS repetiu-se em 15,7% das pacientes, encontrou-se LIEBG em 6,7% e LIEAG em 2,2%. A grande quantidade de exames normais na segunda citopatologia pode refletir o

comportamento das LIEBG que podem regredir espontaneamente em 50% das mulheres. O fato desta involução ter ocorrido no intervalo das duas coletas não é hipótese a ser desprezada, embora seja prudente considerar que grande parte das diferenças de resultados se deva a coleta, processamento e análise das lâminas.

A colposcopia também é um método que pode ser utilizado para esclarecer o diagnóstico de ASCUS. Em estudos, a sensibilidade deste método chega a 96% para detectar anormalidades no colo uterino³⁴. Uma vantagem da colposcopia é que informa imediatamente, tanto para o médico quanto para a paciente, se existe lesão suspeita e permite a realização de biópsia confirmatória. Como submeter todas as pacientes com ASCUS à colposcopia envolve custos financeiros altos e disponibilidade grande de colposcopistas nos serviços de saúde, muitos autores recomendam este procedimento em pacientes que tiveram o diagnóstico de ASCUS repetido num segundo exame ou em pacientes com fatores de risco para lesão intraepitelial e câncer do colo uterino. No estudo de *Solomon et al.*¹⁹, 1149 pacientes com citologia cérvico-vaginal de ASCUS foram submetidas a exame colposcópico e foi encontrado lesão sugestiva de NIC em 58% das pacientes. Nos resultados do presente trabalho, encontrou-se que 31% das pacientes apresentavam lesões compatíveis com NIC e que 2,4% tinham câncer invasor ao exame colposcópico.

Diversos estudos procuram fazer a correlação cito-histológica de pacientes com citologia cérvico-vaginal de ASCUS. No trabalho de *Auger et al.*¹⁷, 41% das pacientes com ASCUS apresentavam LIE no exame histológico e 4% câncer invasor. Em 2003, *Scheiden et al.*³⁶ fez a correlação cito-histológica em 192 pacientes com diagnóstico de ASCUS e encontrou que 10,4% das pacientes apresentaram LIEBG, 30% LIEAG e em 1% encontrou-se câncer invasivo.³⁴ Os achados histológicos no estudo de *Massad et al.*³⁵ revelaram 52% de LIEBG e 9% de LIEAG. Num estudo realizado pelo grupo ALTS (*ASCUS/LSIL Triage Study*) com 857 pacientes com citologia cérvico-vaginal de ASCUS o exame histológico mostrou LIEBG em 19,5% e LIEAG em 15,3% das pacientes¹⁹. No presente estudo, 27,3% das pacientes apresentaram LIEBG e 31,8% LIEAG. Estes valores reforçam a idéia de que a citologia cervico-vaginal de ASCUS deve ser considerada sugestiva de LIE. Destaca-se nesta pesquisa, os 2 casos (9,1%) de câncer invasivo, valor maior do que os dados encontrados na literatura, que refere taxas de 0 a 4%. Apesar do pequeno número de casos avaliados neste estudo, a frequência de anormalidades histológicas encontradas foi importante nas pacientes com ASCUS, demonstrando que esta categoria não deve ser subestimada.

6. CONCLUSÕES

1. A prevalência de ASCUS foi 2%.
2. A faixa etária que apresentou a maior prevalência de ASCUS foi de 25 a 34 anos.
3. A colpocitologia oncótica realizada posteriormente ao diagnóstico de ASCUS revelou LIE de baixo grau em 6,7% e LIE de alto grau em 2,2%.
4. O exame colposcópico mostrou anormalidade em 35,8% das mulheres.
5. Na avaliação histológica, encontrou-se 27,3% de LIE de baixo grau, 31,8% de LIE de alto grau e 9,1% de câncer invasivo.

7. NORMAS ADOTADAS

Foi adotada a Normatização para os Trabalhos em Conclusão do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, conforme Resolução nº 001/2001 de 05 de julho de 2001.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Naud PMJ, Hammes L, Vettorazzi J. Avaliação dos programas de screening para o câncer de colo uterino no Estado do Rio Grande do Sul. Rev HCPA & Fac Med Univ Fed Rio Gd do Sul 2000;20(2):108-113.
2. Neto A, Ribalta JCL, Focchi J, Baracat ECl. Avaliação dos Métodos Empregados no Programa Nacional de Combate ao Câncer do Colo Uterino do Ministério da Saúde. Rev Bras Ginecol Obstet 2001 Mai; 23(4): 209-15.
3. J. Ferlay, F. Bray, P. Pisani and D.M. Parkin. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARCPress, Lyon, 2004.
4. Fonseca LAM, Ramacciotti AS, Neto JE. Tendência da mortalidade por câncer do útero no Município de São Paulo entre 1980 e 1999. Cad Saúde Pública 2004 Fev; 20(1):136-42.
5. Souza JHK, Kalil IV, Leite JM, Geber S. Avaliação de lâminas de colpocitologia oncótica previamente diagnosticadas como ASCUS: comparação interensaio e interobservadores. Rev Bras Ginecol Obstet 2004 Abr; 26(3): 233-40.
6. Ministério da Saúde. Estimativa 2005: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2004.
7. Janicek MF, Averette HE. Cervical cancer: prevention, diagnosis, and therapeutics. CA Cancer J Clin 2001 Mar-Apr; 51(2): 92-114.

8. Kalakun L, Bozzetti MC. Evolution of uterine cervical cancer mortality from 1979 to 1998 in the State of Rio Grande do Sul, Brazil. *Cad. Saúde Pública* 2005 Feb; 21(1): 299-309.
9. Austin RM, McLendon WW. The Papanicolaou smear. Medicine's most successful cancer screening procedure is threatened. *JAMA* 1997 Mar 5; 277(9): 754-5.
10. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ, Cohen C. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002 Nov-Dec; 52(6): 342-62.
11. Serman F. Cancer cervicouterino: epidemiologia, historia natural y rol del virus papiloma humano. Perspectiva em prevencion y tratamiento. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002; 67(4): 318-23.
12. Motta EV, Fonseca AM, Bagnoli VR, Ramos LO, Pinotti JA. Colpocitologia em ambulatório de ginecologia preventiva. *Rev Assoc Med Bras* 2001 Dez; 47(4): 302-10.
13. Lundberg G. D. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. *JAMA* 1989 Aug 18; 262(7): 931-4.
14. Kaufman RH. Atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesion: diagnostic criteria and management. *Am J Obstet Gynecol* 1996 Oct; 175(4 Pt 2): 1120-8.
15. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002 Apr 24; 287(16): 2114-9.
16. Luff RD. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Report of the 1991 Bethesda workshop. *Am J Clin Pathol* 1992 Aug; 98(2):152-4.

17. Auger M, Charbonneau M, Arseneau J. Atypical squamous cells of undetermined significance. A cytohistologic study of 52 cases. *Acta Cytol* 1997 Nov-Dec; 41(6): 1671-5.
18. Stoler MH, Schiffman M. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001 Mar 21; 285(11): 1500-5.
19. Solomon D, Schiffman M, Tarone R; ALTS Study group. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001 Feb 21; 93(4): 293-9.
20. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Jun; 188(6): 1383-92.
21. Ergeneli MH, Duran EH, Ergin T, Demirhan B, Erdogan M. Atypical squamous cells of undetermined significance. Clinical experience in a Turkish university hospital. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001 May; 96(1):108-10.
22. SebastiãoAPM, Noronha L, Scheffel DLH, Garcia MJ, Carvalho NS, Collaço LM, et al. Estudo das atipias indeterminadas em relação à prevalência e ao percentual de discordância nos casos do Programa de Prevenção do Câncer Uterino do Paraná. *J Bras Patol Med Lab* 2004 Dez; 40(6): 431-8.
23. Yarandi F, Izadi Mood N, Mirashrafi F, Eftekhari Z. Colposcopic and histologic findings in women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004 Dec; 44(6): 514-6.

24. Williams ML, Rimm DL, Pedigo MA, Frable WJ. Atypical squamous cells of undetermined significance: Correlative histologic and follow-up studies from academic medical center. *Diagn Cytopathol* 1997 Jan; 16(1): 1-7.
25. Lonky NM, Felix JC, Naidu YM, Tsadik GW. Triage of atypical squamous cells of undetermined significance with hybrid capture II: Colposcopy and histologic human papillomavirus correlation. *Obstet Gynecol* 2003 Mar; 101(3): 481-9.
26. Gerber S, Grandi DP, Petignat P, Mihaescu A, Delaloye JF. Colposcopic evaluation after repeat atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) smears. *Int J Gynaecol Obstet* 2001 Dec; 75(3): 251-5.
27. Lima DN, Câmara S, Mattos MG, Ramalho R. Diagnóstico citológico de Ascus: sua importância na conduta clínica. *J Bras Patol Med Lab* 2002; 38(1): 45-9.
28. Arcuri RA, Cunha KC, Alves EC, Castro AA, Maciel RA, Rosmanino AC, et al. Controle interno da qualidade em citopatologia ginecológica: um estudo de 48.355 casos. *J Bras Patol Med Lab* 2002; 38(2): 141-7.
29. Gontijo RC, Derchain SF, Martins CR, Sarian LO, Bragança JF, Zeferino LC, et al. Avaliação de métodos alternativos à citologia no rastreamento de lesões cervicais: detecção de HPV e inspeção visual. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2004 May; 26(4): 269-75.
30. Eltabbakh GH, Lipman JN, Mount SL, Morgan A. Significance of atypical squamous cells of undetermined significance on ThinPrep Papanicolaou smears. *Gynecol Oncol* 2000 Oct; 79(1): 44-9.
31. Santos AL, Derchain SF, Sarian LO, Campos EA, Santos MR, Carvasan GA. Resultados histológicos e detecção do HPV em mulheres com células escamosas atípicas de significado indeterminado e lesão escamosa intra-epitelial de baixo grau na colpocitologia oncológica. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2004; 26(6): 457-62.

32. Ministério da Saúde. Prevenção do câncer do colo do útero: Manual Técnico para profissionais de saúde. 2002
33. Kurman RC, Henson DE, Herbts AL, Noller KL, Schiffman MH. Interim Guidelines for Management of Abnormal Cervical Cytology. JAMA 1994 Jun 15; 271(23): 1866-1918.
34. Wright Jr TC, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. JAMA 2002 Apr 24; 287(16): 2120-9.
35. Massad LS, Collins YC, Meyer PM. Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda System. Gynecol Oncol 2001 Sep; 82(3): 516-22.
36. Scheiden R, Wagener C, Knolle U, Dippel W, Capesius C. Atypical squamous cells of undetermined significance: audit and the impact of potential litigation. Retrospective review of 682 cases. Cytopathology 2003 Oct; 14(5): 257-62.

APÊNDICE I

PROTOCOLO PARA COLETA DE DADOS

Universidade Federal de Santa Catarina
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Tocoginecologia

Avaliação Colposcópica e Histológica em Mulheres com Citologia Cérvico-Vaginal com
Atipias de Células Escamosas de Significado Indeterminado

Nome: _____ Idade: _____ Prontuário: _____

Data do exame citopatológico com ASCUS: (____/____/____)

Gestações: _____ Partos: _____

Uso de ACO: () sim () não

Menopausa: () sim () não

TRH: () sim () não

Tabagismo: () sim () não

Citopatológico Posterior

Data: (____/____/____)

Resultado:

() normal

() ASCUS

() LIE baixo grau

() LIE alto grau

() CA

() não fez

Colposcopia

Data: (____/____/____)

Resultado:

() negativa

() insatisfatória

() com lesão

() HPV

() NIC

() CA invasivo

() não fez

Histologia

Data: (____/____/____)

() biópsia

() conização

Resultado:

() sem neoplasia

() cervicite crônica

() NIC 1

() NIC 2

() NIC 3

() CA invasivo

() não fez

Lesão Prévia () sim () não

() NIC

() CA invasivo

Prontuário não encontrado ()

ANEXO 1

O Sistema de Bethesda 1988

Avaliação da Adequação da Amostra

Satisfatória para interpretação
Menos que o ideal
Insatisfatória

Explicar motivo de amostra ser menos que o ideal ou insatisfatória:

Celularidade escassa, fixação ou preservação inadequada, presença de material estranho, parcialmente o completamente oculta por inflamação ou sangue, autólise ou citólise excessiva, sem componente endocervical em mulher na premenopausa que tem cervix, não representativa do sítio anatômico, outras.

Classificação Geral

Dentro dos limites da normalidade
Outras: ver diagnóstico descritivo, ação futura recomendada.

Diagnóstico Descritivo

Infecção

Fúngica:

- Organismos fúngicos com morfologia compatível com *Candida spp*
- Outros

Bacteriana:

- Microorganismos com morfologia compatível com *Gardnerella spp*
- Microorganismos com morfologia compatível com *Actinomyces spp*
- Alterações celulares sugestivas de infecção por *Clamídia spp*, realizar estudo confirmatório
- Outras

Protozoários:

- *Trichomonas vaginalis*
- Outros

Viral:

- Alterações celulares associadas ao citomegalovírus
- Alterações celulares associadas ao herpes vírus simples
- Outras
- (Nota: para o papiloma vírus humano [HPV], citar em “Anormalidades em Células Epiteliais, Células Escamosas)

Outras

Alterações Reativas e Reparativas

Inflamação

- Associada a alterações celulares
- Cervicite folicular

Variados (com referência à história da paciente)

- Efeito de terapia

- Radiação ionizante
- Quimioterapia
- Efeito mecânico de dispositivos (ex: dispositivo intra uterino)
- Outros

Anormalidades em Células Epiteliais

Células Escamosas

- Atipia de células escamosas de significado indeterminado (ASCUS) (recomendar acompanhamento e/ou tipo de investigação futura: especificar)
- Lesão intraepitelial em células escamosas (comentar caso presença de alterações celulares compatível com HPV, se aplicável)
 - Lesão intraepitelial em células escamosas de baixo grau
 - Alterações celulares associadas ao HPV
 - Displasia leve / Neoplasia intraepitelial cervical de grau 1 (NIC I)
 - Lesão intraepitelial em células escamosas de alto grau
 - Displasia moderada / Neoplasia intraepitelial cervical de grau 2 (NIC II)
 - Displasia Acentuada / Neoplasia intraepitelial cervical de grau 3 (NIC III)
 - Carcinoma *in situ* / Neoplasia intraepitelial cervical de grau 3 (NIC III)
- Carcinoma de células escamosas

Células Glandulares

- Presença de células endometriais uma das circunstâncias seguintes:
 - Fora do período menstrual, em mulher que ainda menstrua
 - Em mulher na pós-menopausa
 - Sem história menstrual disponível
- Atipias de células glandulares de significado indeterminado (AGUS) (recomendar acompanhamento e/ou tipo de investigação futura: especificar)
 - Endometrial
 - Endocervical
 - Sem tipo específico
- Adenocarcinoma
 - Especificar provável sítio de origem: endocervical, endometrial, extra-uterino
 - Sem tipo específico
- Outra neoplasia epitelial maligna: especificar

Neoplasia maligna não epitelial: especificar

Avaliação Hormonal (aplica-se apenas para o esfregaço vaginal)

Padrão hormonal compatível com idade e história

Padrão hormonal incompatível com idade e história: especificar

Avaliação hormonal não foi possível

OUTRAS

ANEXO 2

O Sistema de Bethesda 1992

Avaliação da Adequação da Amostra

Satisfatória para interpretação

Satisfatória para interpretação, mas limitada por: (especificar motivo)

Insatisfatória

Classificação Geral

Dentro dos limites da normalidade

Alterações celulares benignas: ver diagnóstico descritivo

Anormalidades em células epiteliais: ver diagnóstico descritivo

Diagnóstico Descritivo

Alterações celulares benignas

Infecção

- Trichomonas vaginalis
- Organismos fúngicos com morfologia compatível com *Candida spp*
- Predominância de cocos e bacilos compatíveis com flora vaginal
- Bactéria com morfologia compatível com *Actinomyces spp*
- Alterações celulares associadas ao herpes vírus simples
- Outras

Alterações Reativas

Alterações celulares reativas associadas a:

- Inflamação (incluindo reparo típico)
- Atrofia com inflamação (“vaginite atrófica”)
- Radiação
- Dispositivo intra-uterino
- Outras

Anormalidades em Células Epiteliais

Células Escamosas

- Atipia de células escamosas de significado indeterminado (ASCUS): Qualificar*
- Lesão intraepitelial em células escamosas
 - Lesão intraepitelial em células escamosas de baixo grau
 - Alterações celulares associadas ao HPV
 - Displasia leve / Neoplasia intraepitelial cervical de grau 1 (NIC I)
 - Lesão intraepitelial em células escamosas de alto grau
 - Displasia moderada / Neoplasia intraepitelial cervical de grau 2 (NIC II)
 - Displasia Acentuada / Neoplasia intraepitelial cervical de grau 3 (NIC III)
 - Carcinoma *in situ* / Neoplasia intraepitelial cervical de grau 3 (NIC III)
- Carcinoma de células escamosas

Células Glandulares

- Células endometriais, citologicamente benignas, em mulher pós-menopausa
- Atipias de células glandulares de significado indeterminado (AGUS): Qualificar*
- Adenocarcinoma endocervical
- Adenocarcinoma endometrial
- Adenocarcinoma extra-uterino
- Adenocarcinoma de sítio não específico

Outras neoplasias maligna: especificar

Avaliação Hormonal (aplica-se apenas para o esfregaço vaginal)

Padrão hormonal compatível com idade e história

Padrão hormonal incompatível com idade e história: especificar

Avaliação hormonal não foi possível: especificar

*Atipia de células escamosas e glandulares de significado indeterminado devem ser qualificadas em: “favorável a processo reativo” ou “favorável a processo maligno/pré-maligno”

ANEXO 3

O Sistema de Bethesda 2001

Avaliação da Adequação da Amostra

Satisfatória para interpretação (citar presença ou ausência de componente endocervical)

Insatisfatória para interpretação (especificar motivo)

- Amostra rejeitada ou não processada (especificar motivo)
- Amostra processada e examinada, mas insatisfatória para avaliação de anormalidades epiteliais porque (especificar motivo)

Classificação Geral (Opcional)

Negativo para lesão intraepitelial ou malignidade

Anormalidades em células epiteliais: ver interpretação/resultados (especificar “escamosas” ou “glandulares”, quando necessário)

Outras: ver interpretação/resultados

Interpretação/Resultados

Negativo para lesão intraepitelial ou malignidade

Organismos

- *Trichomonas vaginalis*
- Organismos fúngicos com morfologia compatível com *Candida spp*
- Alteração na flora sugestiva de vaginose bacteriana
- Bactéria com morfologia compatível com *Actinomyces spp*
- Alterações celulares associadas ao herpes vírus simples

Outros achados não neoplásicos

- Alterações celulares reativas associadas a:
 - Inflamação (incluindo reparo típico)
 - Radiação
 - Dispositivo intra-uterino
- Presença de células glandulares pós-histerectomia
- Atrofia

Outros

- Células endometriais (em mulher com idade maior ou igual a 40 anos) (especificar se “negativo para lesão intraepitelial de células escamosas”)

Anormalidades em Células Epiteliais

Células Escamosas

- Atipia de células escamosas
 - de significado indeterminado (ASC-US)
 - que não se exclui lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H)
 - Lesão intraepitelial em células escamosas de baixo grau
- Lesão intraepitelial em células escamosas de baixo grau
 - Alterações celulares associadas ao HPV

- Displasia leve / Neoplasia intraepitelial cervical de grau 1 (NIC I)
- Lesão intraepitelial em células escamosas de alto grau
 - Displasia moderada / Neoplasia intraepitelial cervical de grau 2 (NIC II)
 - Displasia Acentuada / Neoplasia intraepitelial cervical de grau 3 (NIC III)
 - Carcinoma *in situ* / Neoplasia intraepitelial cervical de grau 3 (NIC III)
- Carcinoma de células escamosas

Células Glandulares

- Atipias de:
 - Células endocervicais
 - Células endometriais
 - Células glandulares
- Atipias de:
 - Células endocervicais, favorecendo neoplasia
 - Células glandulares, favorecendo neoplasia
- Endocervical adenocarcinoma *in situ*
- Adenocarcinoma
 - Endocervical
 - Endometrial
 - Extra-uterino
 - Não específico

Outras neoplasias malignas: especificar

Comentários e sugestões (opcional)

Citar referência bibliográfica

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.