



# Citopatología Oncótica



# Citopatologia Oncótica

Patrícia da Silva Melo

© 2018 por Editora e Distribuidora Educacional S.A.

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta publicação poderá ser reproduzida ou transmitida de qualquer modo ou por qualquer outro meio, eletrônico ou mecânico, incluindo fotocópia, gravação ou qualquer outro tipo de sistema de armazenamento e transmissão de informação, sem prévia autorização, por escrito, da Editora e Distribuidora Educacional S.A.

**Presidente**

Rodrigo Galindo

**Vice-Presidente Acadêmico de Graduação e de Educação Básica**

Mário Ghio Júnior

**Conselho Acadêmico**

Ana Lucia Jankovic Barduchi

Camila Cardoso Rotella

Danielly Nunes Andrade Noé

Grasiele Aparecida Lourenço

Isabel Cristina Chagas Barbin

Lidiane Cristina Vivaldini Olo

Thatiane Cristina dos Santos de Carvalho Ribeiro

**Revisão Técnica**

Joselmo Willamys Duarte

**Editorial**

Camila Cardoso Rotella (Diretora)

Lidiane Cristina Vivaldini Olo (Gerente)

Elmir Carvalho da Silva (Coordenador)

Leticia Bento Pieroni (Coordenadora)

Renata Jéssica Galdino (Coordenadora)

---

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Melo, Patricia da Silva

M528c Citopatologia oncológica / Patricia da Silva Melo. –

Londrina : Editora e Distribuidora Educacional S.A., 2018.

216 p.

ISBN 978-85-522-0537-1

1. Colo uterino - Câncer - Diagnóstico. 2. Sistema reprodutor feminino - Patologias. I. Melo, Patricia da Silva.  
II. Título.

CDD 616.994

---

Thamiris Mantovani CRB-8/9491

2018

Editora e Distribuidora Educacional S.A.

Avenida Paris, 675 – Parque Residencial João Piza

CEP: 86041-100 – Londrina – PR

e-mail: editora.educacional@kroton.com.br

Homepage: <http://www.kroton.com.br/>

# Sumário

|  |            |
|--|------------|
| <b>Unidade 1   Introdução à citopatologia ginecológica</b> _____   | <b>9</b>   |
| Seção 1.1 - Introdução à citopatologia ginecológica _____  | 12         |
| Seção 1.2 - Epitélios, técnicas de coleta, fixação e coloração _____   | 28         |
| Seção 1.3 - Mucosa endometrial, junção escamo-colunar, metaplasia e padrões de esfregaço _____   | 49         |
| <br>   |            |
| <b>Unidade 2   Microflora e microrganismos patogênicos do sistema reprodutor feminino</b> _____  | <b>67</b>  |
| Seção 2.1 - Influências hormonais e tipos de esfregaços _____  | 69         |
| Seção 2.2 - Tipos de esfregaços _____  | 86         |
| Seção 2.3 - Alterações benignas e patológicas _____  | 101        |
| <br>   |            |
| <b>Unidade 3   Lesões pré-malignas e malignas do epitélio escamoso (exocérvice)</b> _____  | <b>119</b> |
| Seção 3.1 - HPV, lesões pré-malignas e malignas _____  | 121        |
| Seção 3.2 - Regras de nomenclatura e Sistema de Bethesda _____   | 136        |
| Seção 3.3 - Células atípicas de significado indeterminado _____  | 151        |
| <br>   |            |
| <b>Unidade 4   Lesões Malignas do Epitélio Glandular – Programa do Epitélio Glandular – Programa SISCOLO – Ministério da Saúde</b> _____ | <b>167</b> |
| Seção 4.1 - Lesão intraepitelial cervical de baixo grau _____  | 169        |
| Seção 4.2 - Lesão intraepitelial cervical de alto grau _____   | 182        |
| Seção 4.3 - Características e critérios celulares do carcinoma <i>in situ</i> e do carcinoma invasivo escamoso _____                     | 196        |



## Palavras do autor

A Citopatologia é um ramo das ciências farmacêuticas e biomédicas que investiga as doenças através das modificações celulares, avaliando as suas características citoplasmáticas e nucleares. Essa disciplina tem se desenvolvido, ao longo dos anos, através da aquisição de inúmeros conhecimentos científicos, assim como com a introdução de novas tecnologias.

Começou-se a alavancar o desenvolvimento dos conhecimentos na área com a invenção do microscópio óptico convencional aliado às técnicas de processamento e coloração das amostras biológicas, propiciando melhor detalhamento e estudo das estruturas celulares. A citologia cervicovaginal é uma das ferramentas mais utilizadas em medicina e em saúde pública. Teve início na década de 1920, com os estudos de George Papanicolau, sendo utilizada nos últimos 50 anos por meio da expansão das políticas de saúde pública estimuladas por recomendações da Organização Mundial da Saúde. Dessa forma, o teste citológico de Papanicolau se tornou o elo central na prevenção e no controle do câncer de colo de útero no Brasil e no mundo.

Atualmente, outras ferramentas complementares, entre esses métodos de análises celulares de forma automatizada, técnicas de biologia molecular e sistemas de informática são aplicadas ao exame citológico tradicional, diversificando as suas indicações e, principalmente, a confiabilidade diagnóstica. Simultaneamente, a história continua avançando e sendo escrita, uma conquista na área de prevenção do câncer de colo uterino é a utilização de vacinas contra o vírus do Papiloma Humano (HPV), incluindo as novas metodologias moleculares para a sua detecção, tendo em vista a necessidade em se aumentar a sensibilidade e a especificidade metodológica no rastreamento de lesões cervicais de alto grau. Pesquisas conduzidas em outros países demonstram que, à medida que mais meninas sejam vacinadas, com o tempo, conseguiremos no Brasil uma diminuição gradual na prevalência de anomalias citológicas sinalizadoras de lesões pré-cancerosas.

Tendo em vista essas considerações preliminares sobre o histórico e a importância da citopatologia oncológica, este livro didático foi dividido em quatro unidades, as quais contemplam essa evolução destacada no diagnóstico e na prevenção do câncer de colo uterino. As unidades e as seções contemplam assuntos que se iniciam com uma "Introdução à citopatologia ginecológica", discutindo o histórico, a anatomia do trato genital feminino e noções sobre as técnicas básicas utilizadas na citologia oncológica.

Na segunda unidade, serão descritos temas, subdivididos em seções, abordando sobre "Microflora e microrganismos patogênicos do sistema reprodutor feminino". Com esse objetivo, veremos que é importante a determinação específica do agente causal de doenças infecciosas que acometem as pacientes. Isso é crucial para o estabelecimento de um diagnóstico clínico laboratorial correto, assim como para o direcionamento do tratamento.

Nas últimas unidades, serão apresentadas as características de "Lesões pré-malignas e malignas do epitélio escamoso" e "Lesões malignas do epitélio glandular (Programa Siscolo – Ministério da Saúde)". Atualmente, o profissional competente na área farmacêutica tem que ter autonomia na realização e na definição de metas de aprendizado, por isso o autoestudo é fundamental para o desenvolvimento na carreira, construída passo a passo desde o início da graduação. Existem, atualmente, diversos recursos tecnológicos que auxiliam no autoaprendizado, como bibliotecas e sites de informação on-line, vídeos educativos, artigos científicos destacando as últimas descobertas da área, simpósios e congressos de saúde, entre outros. Este livro tem por objetivo auxiliar na compreensão e elucidação dos eventos relacionados à citopatologia oncológica, procurando instigar o desejo, a vontade de aprender - processo de importância fundamental para o aprimoramento profissional. Em cada seção, você será convidado a resolver situações-problema relacionadas à prática do conteúdo, por isso a resolução da maior parte dos exercícios e problemas precisará da análise e da compreensão dos processos e das técnicas envolvidas na citologia oncológica. Para conseguir assimilar todo o conteúdo, é necessário ler o livro didático, acessar os links de pesquisa e sempre buscar aprender mais. A prática leva à construção do sucesso na aprendizagem, pois dizem que "antes do tratamento, os deuses

criaram o diagnóstico". Dessa forma, o livro didático Citopatologia oncológica foi elaborado com o objetivo de possuir uma linguagem acessível para você, aluno do curso de Farmácia, que está iniciando a sua carreira. Esperamos que as informações contidas neste livro sirvam como objeto de estudo e de inspiração para você, que está adentrando na área de saúde, a fim de que possa ajudar no combate a essa doença ainda com elevada incidência e mortalidade. Vamos começar?



## Introdução à citopatologia ginecológica

### Convite ao estudo

Prezado aluno, neste momento, estamos iniciando o estudo introdutório sobre a citopatologia ginecológica, assimilando conceitos sobre a anatomia e a histologia do trato genital feminino, com os objetivos de rever a citologia normal do aparelho reprodutor feminino, realizar uma análise crítica sobre os métodos de estudo citopatológicos e correlacioná-los.

Aprofundaremos a nossa visão sobre o colo uterino, tendo em vista os aspectos anatômicos e citológicos. Você, aluno, será apresentado aos principais instrumentos e metodologias utilizados na citologia cervicovaginal, assim como às principais técnicas de coleta dessa amostra biológica, reconhecendo os possíveis erros e interferentes que podem ocorrer durante a coleta.

Em seguida, será direcionado aos princípios de leitura das lâminas citológicas. Aprenderá sobre os padrões citológicos nas diferentes fases da mulher, assim como deve ser o processamento de materiais no laboratório de citopatologia e a coloração segundo Papanicolau. Ao final das duas primeiras unidades, você conhecerá os principais microrganismos colonizadores da flora vaginal e uterina, patogênicos ou formadores da microflora, identificará os principais critérios celulares característicos da inflamação no colo uterino, bem como os HPVs oncogênicos e suas correlações com a etiologia do câncer de colo uterino. Com isso, estará pronto para confecção do nosso primeiro produto, que se trata da construção de uma tabela com diagnóstico normal e inflamatório em citopatologia ginecológica. Vamos lá!

Chegamos ao contexto de aprendizagem para esta unidade, e nos situaremos em uma cidade do interior do Brasil, onde existe

um hospital que também atua como uma instituição de ensino e pesquisa. O objetivo desse hospital é oferecer à comunidade o que há de melhor e mais moderno nos serviços relativos à atenção da saúde da mulher! O foco também é a formação de profissionais para ajudar na construção do conhecimento e da prática clínico-laboratorial. Inicialmente, a ideia era a integralidade na assistência à saúde da mulher, propondo ações de prevenção e promoção de saúde, serviços de obstetrícia, investigação de câncer, dentre outras ações relativas a diferentes momentos da vida da mulher.

O hospital é referência nacional em diagnóstico e tratamento das pacientes com tumores ginecológicos e mamários. O atendimento é realizado de maneira multidisciplinar, com várias áreas de atuação oncológica, além da fisioterapia, psicologia, enfermagem e o laboratório de citopatologia oncológica, assim como outros setores que auxiliam na recuperação das pacientes para enfrentarem uma das fases mais difíceis em suas vidas. Do ponto de vista de ensino e pesquisa, o hospital baseia-se no aprendizado multidisciplinar e integrado, garantindo uma visão crítica e abrangente da doença e da paciente.

Ana Beatriz é uma estudante de Farmácia que iniciará seu estágio no laboratório de citopatologia oncológica e está ansiosa por essa oportunidade de aprendizagem. Na primeira reunião com a equipe que integra a divisão de oncologia, ela foi orientada a trabalhar pensando na manutenção da paciente como mãe, esposa e filha! Um aspecto humanizado no atendimento às pacientes é elogiável do ponto de vista ético e de qualidade de vida para as pacientes. Ana Beatriz deverá, durante o estágio, acompanhar de perto o que acontece com a citopatologia ginecológica como processo de triagem nos programas de detecção de câncer de colo de útero.

Nesse mesmo dia, deu entrada no Hospital a sra. Maria Sílvia da Silva, casada, 42 anos, mãe de três filhos, residente na área rural, e seria a primeira vez que faria uma avaliação ginecológica. Os seus três filhos nasceram em casa e ela não fez pré-natal em nenhum dos partos. No decorrer desta unidade de ensino, trabalharemos com situações que podem ocorrer em um laboratório de citopatologia. Será que tais situações podem interferir no resultado final da análise?

Será que isso terá impacto negativo no futuro tratamento desses pacientes? Buscaremos, juntos, soluções e práticas adequadas.

Dessa forma, na primeira unidade deste livro didático, você terá uma noção geral da citopatologia na Seção 1.1, denominada Introdução à citopatologia ginecológica, aprenderá sobre epitélios, técnicas de coleta, fixação e coloração na Seção 1.2 e, por último, sobre mucosa endometrial, junção escamo-colunar, metaplasia e padrões de esfregaço.

# Seção 1.1

## Introdução à citopatologia ginecológica

### Diálogo aberto

Caro aluno,

No contexto de aprendizagem para esta unidade, conhecemos Ana Beatriz e o cenário do laboratório no qual ele realizará seu estágio. Agora, continuaremos acompanhando a rotina do laboratório de citopatologia e o estágio da estudante de Farmácia. Ana Beatriz é nova no laboratório e no Hospital de Amparo à Saúde da Mulher. Estava ansiosa por aprender e, como é de praxe nesse hospital, o estagiário deve ter uma visão completa do caso. Dessa forma, Ana Beatriz foi apresentada à sra. Maria Sílvia, que prontamente permitiu o acompanhamento da estudante na consulta ginecológica. Ana Beatriz visualizou a coleta do material, mas se preocupou com todo o procedimento. Ela recordava-se das aulas de Citopatologia oncológica e sabia que a citologia esfoliativa é uma ferramenta importante na prevenção e no tratamento do câncer de colo de útero. A técnica é considerada simples em termos de execução e tem um custo financeiro relativamente baixo, mesmo sem considerar o valor agregado quando se percebe a diminuição considerável nas taxas de mortalidade causadas pelas neoplasias cervicais.

Assim, chegamos à situação-problema desta seção.

Ana Beatriz refletiu sobre diferentes aspectos do procedimento: se uma anamnese incompleta interferiria nos resultados do exame citológico e o quanto é fundamental a compreensão de forma acurada do local de coleta do material a ser analisado, assim como a identificação adequada dos elementos presentes nos materiais, que são os raspados ecto e endocervicais durante a realização do exame de Papanicolau. Por causa desses questionamentos, Ana Beatriz resolveu estudar aspectos anatômicos e histológicos, assim como a citologia normal do trato genital feminino. Vamos ajudar Ana Beatriz a resgatar esses conhecimentos?

A aprendizagem desses conteúdos será muito importante caso você deseje ser um citopatologista e um profissional competente na área farmacêutica! No item *Não pode faltar*, você será introduzido aos principais conceitos e às técnicas relevantes na área de citopatologia oncológica; organize seus horários e dedique-se ao máximo no estudo, você verá que as recompensas dessa entrega, em breve, chegarão. Preparado? Então vamos em frente.

## Não pode faltar

### Histórico e importância da citopatologia cervicovaginal

A citopatologia é uma ciência que investiga as doenças através das modificações celulares, levando em conta as suas características citoplasmáticas e nucleares. Essa ciência consolidou-se através dos avanços nos conhecimentos científicos e em novas tecnologias, desde a invenção do microscópio óptico convencional às técnicas de coleta, ao processamento e à coloração das amostras, permitindo um melhor detalhamento e estudo das estruturas celulares.

Atualmente, foram incorporadas outras técnicas complementares, tais como análises celulares automatizadas e técnicas de biologia molecular e de diagnóstico por imagens, que podem ser aplicadas ao exame citológico tradicional, ampliando as suas utilizações e a confiabilidade diagnóstica.



### Pesquise mais

O rastreamento do câncer do colo do útero no Brasil segue recomendações feitas pelo Ministério da Saúde e destaca a periodicidade, o tipo de exame e a faixa de idade das mulheres que devem ser avaliadas nesse programa de prevenção. Pesquise mais sobre essas recomendações do Ministério da Saúde lendo as páginas 38 a 40 do Instituto Nacional do Câncer (INCA) sobre a incidência de câncer no Brasil:

DA SILVA, José Alencar Gomes. **Estimativa 2016**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015. 122 p. Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/bvscontrolecancer/publicacoes/edicao/Estimativa\\_2016.pdf](http://www.inca.gov.br/bvscontrolecancer/publicacoes/edicao/Estimativa_2016.pdf)>. Acesso em: 15 ago. 2017.

A citopatologia cervicovaginal é uma técnica muito utilizada na medicina, principalmente quando se pensa em saúde pública. Na segunda metade do século XX, a citopatologia se firmou como ciência, devido ao trabalho do Dr. George Nicholas Papanicolau (a ferramenta para rastreamento do câncer cervicovaginal ficou conhecida como teste do Papanicolau).

Esse médico e pesquisador iniciou as suas investigações científicas utilizando esfregaços vaginais de animais de laboratório, com o objetivo de entender os efeitos hormonais sobre a mucosa vaginal. Nesses estudos, ele encontrou células malignas e vislumbrou a possibilidade dessa técnica ser utilizada no diagnóstico precoce de câncer cervical, prevendo que um entendimento melhor e uma análise mais precisa do problema do câncer com certeza resultariam da aplicação desse método. Nesse sentido, é previsível também que sejam desenvolvidas técnicas análogas para o reconhecimento de câncer em outros órgãos.

Essa previsão ocorreu em 1920, entretanto, apenas nos últimos 50 anos, com o avanço das linhas de prevenção e tratamento do câncer, o teste citológico de Papanicolau tornou-se reconhecido mundialmente como fator-chave na prevenção e no controle do câncer cervicovaginal. Outro ponto que merece destaque sobre o histórico da citopatologia foi a modificação na técnica em relação à coleta das amostras, com a introdução da utilização de uma espátula, denominada espátula de Ayre (realiza a raspagem diretamente das células do colo uterino). Essa espátula foi projetada na década de 1940 pelo médico Ernest Ayre e, da mesma forma que o teste de Papanicolau, a espátula foi batizada com o nome do pesquisador. Essa espátula ainda é utilizada para a coleta do material ginecológico.

Os livros de Citologia destacam que um método diagnóstico, para ser perfeito, deve proporcionar resultados precisos e rápidos, ser isento de complicações e ser econômico. Levando em conta essas considerações, você deve perceber que o sucesso do teste de Papanicolau se deve a essas características: tem baixo custo, a técnica é simples e é eficaz em termos de diagnóstico. Além disso, essa técnica foi implantada em uma época em que o câncer de colo de útero era a primeira causa de morte relacionada ao câncer feminino nos Estados Unidos.

Apesar disso, infelizmente, o teste ainda não é utilizado de forma rotineira em muitos países (principalmente os países em desenvolvimento), ainda temos uma incidência mundial de cerca de meio milhão de mulheres diagnosticadas com câncer de colo de útero e cerca de 200 mil mortes anuais provocadas por essa doença, que infelizmente está ligada a diversos aspectos, incluindo fatores sócioeconômicos, pois 85% das mortes em todo o mundo estão concentradas em países menos desenvolvidos. Esses dados estatísticos indicam que o teste de Papanicolau ainda é uma estratégia eficiente tanto na detecção quanto na prevenção de câncer cervical.



## Assimile

Assimile um pouco mais sobre como, de forma geral, o câncer se desenvolve e suas possíveis causas, acessando o link e aprendendo de forma lúdica. Disponível em: <<https://tvuol.uol.com.br/video/entenda-como-o-cancer-se-desenvolve-e-suas-possiveis-causas-04028D183772D4C91326/>>. Acesso em: 15 ago. 2017.

Na última década, foram feitas descobertas científicas importantes que auxiliaram na elucidação da patogenia do câncer cervical. Reconhece-se claramente que o câncer invasor e suas lesões precursoras têm como causa a infecção de vários tipos de vírus do papiloma humano (HPV), de elevado poder oncogênico. Avanços na biologia molecular permitiram o desenvolvimento de testes moleculares sensíveis que permitem a identificação de pessoas infectadas com o HPV através da detecção do DNA viral, incluindo o tipo específico de HPV. Veremos que o HPV apresenta subtipos e alguns são mais oncogênicos que outros. Devido ao fato de o HPV ser um agente infeccioso responsável por esse tipo de neoplasia, recentemente foi desenvolvida a vacina contra a infecção pelo HPV, o que permitirá a realização da prevenção primária e que já teve a sua eficácia amplamente demonstrada em outros países. De acordo com a importância relatada até o momento, a Citopatologia foi incorporada à medicina atual no diagnóstico preventivo e terapêutico, sendo uma disciplina fundamental e bem estabelecida na área das ciências biomédicas e farmacêuticas.

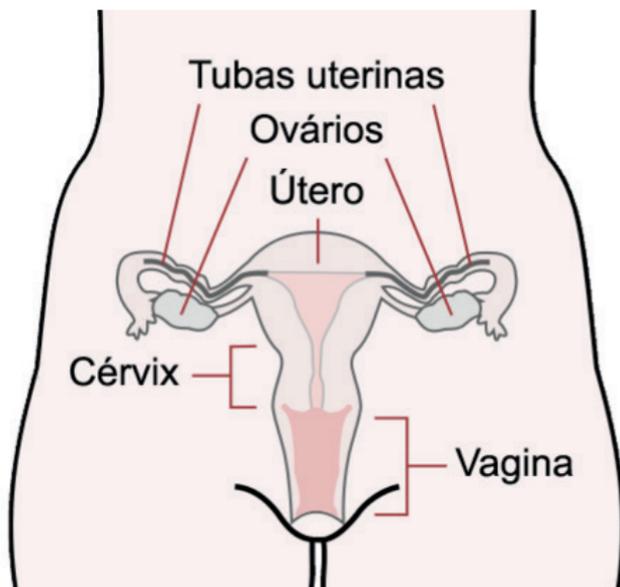


Dados recentes do INCA indicam que o câncer do colo do útero é o quarto tipo de câncer mais comum na população feminina, sendo que cerca de 70% dos casos diagnosticados ocorrem em regiões menos desenvolvidas, e quase um quinto desses casos ocorre na Índia. Cita também que o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer do colo uterino é a infecção pelo papilomavírus humano (HPV), visto que infecções persistentes por esse vírus podem ocasionar transformações intraepiteliais progressivas, as quais podem ter uma evolução para lesões intraepiteliais precursoras do câncer do colo uterino. Reflita sobre esses dados. Por que será que a maioria dos casos ocorre em regiões menos desenvolvidas? Como o HPV induz a essas alterações celulares?

## **Anatomia e histologia do trato genital feminino**

Reveremos os princípios básicos da anatomia do trato genital feminino, tendo em vista a importância de se compreender de forma acurada o local de coleta do material a ser avaliado, assim como a identificação adequada dos elementos celulares e contaminantes presentes nas amostras obtidas dos raspados ecto e endocervicais no teste de Papanicolau. Para isso, nesta seção, serão abordados os aspectos anatômicos, citológicos e histológicos do trato genital feminino. O trato genital feminino é constituído por um conjunto de órgãos que apresenta como função principal a reprodução feminina. É anatomicamente constituído por: órgãos genitais externos ou vulva; gônadas ou ovários; tubas uterinas; útero; vagina; clitóris; bulbo do vestíbulo e glândulas anexas (vestibulares maiores e menores).

Figura 1.1 | Representação esquemática do trato genital feminino mostrando as trompas de Falópio, ovários, útero e a vagina



Fonte: <[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/7/73/Scheme\\_female\\_reproductive\\_system-pt.PNG/440px-Scheme\\_female\\_reproductive\\_system-pt.PNG](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/7/73/Scheme_female_reproductive_system-pt.PNG/440px-Scheme_female_reproductive_system-pt.PNG)>. Acesso em: 14 ago. 2017.

A genitália externa possui um conjunto de formações que protegem o orifício externo da vagina e o meato uretral ou urinário. É dividida nos seguintes constituintes, que podem ser visualizados macroscopicamente: corpo do clitóris; clitóris; pequenos lábios; entrada vaginal e grandes lábios.

A vulva constitui os genitais externos do trato genital feminino, estendendo-se desde o monte de Vênus até a região do períneo, sendo constituída por: monte de Vênus, pequenos e grandes lábios, clitóris, prepúcio, vestibulo, meato uretral, entre outros constituintes. Em histologia, o monte de Vênus é constituído por tecido adiposo e recoberto por pelos. Os grandes lábios apresentam pelos, no entanto, os pequenos lábios (situados entre os grandes lábios) não. Apresenta epitélio estratificado pavimentoso queratinizado, assim como a face interna dos grandes lábios e o clitóris. Por toda a extensão do vestibulo (entrada da vagina), localizam-se as glândulas vestibulares menores e, em cada lado do vestibulo, estão situadas as glândulas vestibulares maiores.

A vagina é constituída por um tubo fibromuscular de 7 a 9 cm de comprimento e, na parte superior, tem uma comunicação com o canal cervical. Em mulheres virgens, o óstio da vagina é parcialmente fechado por uma fina membrana de tecido conjuntivo denominada hímen, localizado na entrada do canal vaginal. A porção denominada como fundo de saco ou foice da vagina é a que está em contato com a região do colo do útero. A parede da vagina é constituída histologicamente por três camadas: uma mucosa interna, constituída de epitélio pavimentoso estratificado; uma outra camada muscular intermediária, composta de músculo liso e, por último, uma adventícia externa, de tecido conjuntivo denso. O epitélio vaginal altera-se de acordo com as mudanças hormonais ocorridas durante o ciclo menstrual, tendo a sua diferenciação estimulada por estrógenos.

Dessa forma, o esfregaço vaginal pode demonstrar os níveis de estrógenos e progesterona durante as fases do ciclo menstrual e ainda servir no monitoramento dos valores hormonais durante a gestação. Reforçaremos o conhecimento sobre esse assunto na Unidade 2 (Seção 1.1), em que investigaremos as influências hormonais da idade da mulher e das fases do ciclo menstrual, em citologia ginecológica. O útero é um órgão que pode variar em relação à forma, tamanho, localização e estrutura, de acordo com alguns fatores, como a idade, a paridade e o estímulo hormonal, entretanto, mede cerca de 7 cm de comprimento, 5 cm de largura e possui cerca de 2,5 cm de espessura. É um órgão muscular, côncavo e possui paredes espessas, sendo dividido em duas partes: colo e corpo do útero. O colo se situa no segmento inferior do útero (Figura 1.2). A parte demonstrada na Figura 1.2 mostra o fundo vaginal, sendo denominada ectocervical, e a porção acima, porção supravaginal. Na região central, podemos verificar o orifício ou óstio cervical, nesse caso, especificamente na forma circular, próprio de nulípara, que apresenta continuidade com a região endocervical, que se encerra quando atinge o istmo. Existe também uma região mais ampla, localizada com a deflexão da parede vaginal, aprofundando-se no fundo do saco vaginal.

Figura 1.2 | Colo uterino de nulípara



Fonte: Araújo (1999, p. 1).



### Exemplificando

O vídeo exemplifica, através de modelos anatômicos, a anatomia do sistema reprodutor feminino.

Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=LtHKtT4ldVI>>. Acesso em: 15 ago. 2017.

Na Seção 1.2 desta unidade, veremos com mais detalhes a anatomia e a citologia básica do colo do útero. A parede do corpo uterino possui uma túnica serosa, uma túnica muscular média e uma túnica mucosa interna. O peritônio, ou túnica serosa, é sustentado por uma fina camada de tecido conjuntivo. O miométrio, ou túnica muscular média, constitui a maior parte da parede do útero e é um tecido denso, formado por músculo liso suportado por tecido conjuntivo. De forma óbvia, é firme nas mulheres nulíparas, tornando-se mais distendido durante a gravidez.

O endométrio (túnica mucosa) apresenta-se de forma contínua através das tubas uterinas, sendo a região onde ocorrerá a implantação do óvulo fecundado em uma gestação normal. Dessa forma, sofre alterações de acordo com as fases do ciclo menstrual ou na gravidez, respondendo aos hormônios sintetizados pelos ovários. O colo é a parte inferior do útero, dividindo-se em regiões supravaginal, com maior concentração de fibras musculares lisas, e vaginal, que apresenta maior quantidade de tecido conjuntivo.

Essa é a região visualizada durante o exame com o espécuro. Comunica-se com a cavidade uterina e a vagina através do óstio do útero, sendo revestido por uma membrana mucosa chamada endocérvice (porção interna do colo do útero), correspondendo ao canal endocervical. O ectocérvice (porção externa do colo do útero), o qual se estende do óstio do útero (externo) ao fórnix da vagina, é revestido por epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado, similar ao epitélio da vagina. Vale ressaltar que esse epitélio escamoso tem como principal função proteger a cérvice e a vagina de substâncias químicas, físicas e microbiológicas.

### **Citologia normal do trato genital feminino**

A citologia tem como fundamento básico a identificação das alterações na morfologia celular, observando-se essas modificações no citoplasma e no núcleo das células coradas pela técnica de Papanicolau. As características citoplasmáticas, tais como quantidade e forma, coloração, presença ou não de vacuolizações, depósitos anormais de proteínas, entre outros fatores, podem estar alterados, indicando o grau de diferenciação celular. Com relação ao núcleo, são analisados fatores como o aspecto, a coloração, o tamanho e a forma da membrana nuclear, indicando se a célula está com a morfologia nuclear normal ou se possui alterações (inflamatórias, pré-neoplásicas ou neoplásicas).

### **Métodos de estudo citopatológicos**

Histórica e merecidamente, a avaliação citológica possui uma série de vantagens quando comparada a outras técnicas diagnósticas, como a biópsia. As principais características positivas dos testes citológicos são: técnica com menor grau de invasão, dispensando, na maioria das vezes, o uso de anestésicos; chances remotas de complicações, durante e após a coleta e resultados rápidos e de baixo custo. Entretanto, temos que considerar os aspectos negativos, dentre esses, a possibilidade de maior número de resultados inconclusivos, seja por características, como em amostras escassas ou com artefatos, interpretação diagnóstica errônea, seja pela ausência da arquitetura tecidual, dificuldade de acesso a certos órgãos e/ou dificuldade de obtenção de amostras representativas em algumas lesões, além de menor visualização

dos elementos celulares pela presença de sangue. A utilização de técnicas adequadas quanto à amostragem e ao processamento apropriado das amostras reflete diretamente na precisão diagnóstica.

De forma geral, podemos dividir as amostras citopatológicas em dois grandes grupos, de acordo com a técnica empregada para a coleta das amostras: amostras obtidas através da punção aspirativa com agulha fina (PAAF) ou por capilaridade; amostras obtidas a partir da raspagem de uma lesão ou de células que descamam naturalmente (estão inclusos nesse grupo os raspados, escovados, lavados, os *imprints* e também as análises citológicas de escarro, urina, secreção de mamilo e líquidos cavitários).

As amostras obtidas de material ginecológico (esfregaços para serem corados pela técnica de Papanicolau) e os aspirados recolhidos por agulha fina são inseridos em lâminas e fixados antes de serem encaminhados ao laboratório de citopatologia. São fixados utilizando agentes fixadores com base alcoólica ou com etanol a 95%. Vale lembrar que outras amostras aquosas ou que possuem células com distribuição esparsa (urina ou líquidos obtidos de cavidades corporais) poderão ser colocados em membranas filtrantes ou concentrados para melhorar a amostragem celular. Dessa forma, a citocentrifugação concentra as células, formando um sedimento a partir do qual o esfregaço poderá ser realizado. Em técnicas de citopatologia, a fixação e a preservação das células são de suma importância para a correta interpretação diagnóstica laboratorial da amostra a ser analisada.

O agente fixador mais utilizado nas amostras citológicas é o etanol 95%, sendo também utilizado na fixação das amostras coradas pela técnica de Papanicolau modificada. Geralmente, os principais objetivos de um fixador citológico são adentrar rapidamente nas células com o intuito de manter a sua integridade morfológica, visto que a dessecação ao ar de uma amostra biológica modificará os aspectos celulares a serem investigados. O esfregaço direto da amostra biológica sobre a lâmina é a técnica preferida no processamento citológico, pois os esfregaços diretos são realizados usando-se a metodologia da "tração de duas lâminas", conforme demonstrado na Figura 1.3. A figura também demonstra outro método de distensão celular após biópsia por agulha.

Figura 1.3 | Distensão celular mostrando a confecção de esfregaços com a técnica de tração de duas lâminas e após biópsia por agulha



Fonte: adaptada de Molinaro et al. (2009, p. 195).

As técnicas de coleta, fixação e coloração através do teste de Papanicolau serão discutidas em detalhes ainda na Seção 1.2 deste livro didático.

## Sem medo de errar

Caro aluno,

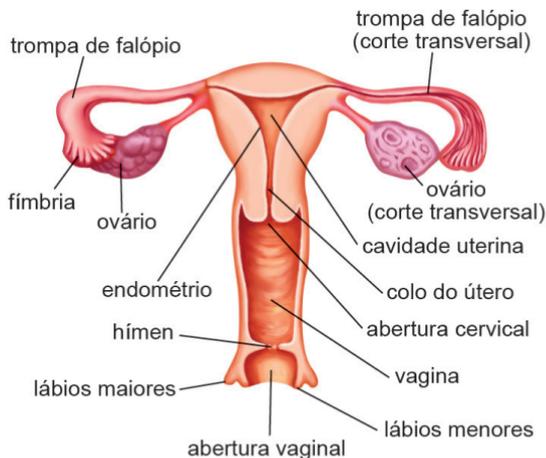
No laboratório do Hospital de Amparo à Saúde da Mulher, Ana Beatriz estava iniciando o seu estágio na área de citopatologia oncológica. Estava muito satisfeita em ter a oportunidade em aprender e, como foi destacado, nesse hospital, o estagiário deve ter uma visão completa dos exames. Dessa forma, Ana Beatriz foi apresentada à sra. Maria Silvia, que imediatamente permitiu o acompanhamento da estudante na consulta ginecológica. Ana Beatriz visualizou a coleta do material ginecológico, mas se preocupou com todo o procedimento. Quais foram os questionamentos da Ana Beatriz sobre o procedimento? Nesse momento, ela sentiu necessidade de recordar os aspectos anatômicos e histológicos do trato genital feminino.

Ana Beatriz refletiu sobre diferentes aspectos do procedimento: se uma anamnese incompleta interferiria nos resultados do exame citológico e o quanto é fundamental a compreensão de forma acurada do local de coleta do material a ser analisado, assim como a identificação adequada dos elementos presentes nos materiais, que são os raspados ecto e endocervicais durante a realização do exame de Papanicolau. Por causa desses questionamentos, Ana Beatriz resolveu estudar os aspectos anatômicos, histológicos, assim como a citologia normal do trato genital feminino. Vamos ajudar a Ana Beatriz a resgatar esses conhecimentos?

Inicialmente, a Ana Beatriz buscou, em livros e sites didáticos, figuras demonstrando como é a anatomia do trato genital feminino e, no livro

didático de Citopatologia oncótica, ela lembrou que o trato genital feminino é constituído por um conjunto de órgãos que apresenta como função principal a reprodução feminina, conforme visualizado na Figura 1.4.

Figura 1.4 | Representação esquemática do trato genital feminino mostrando as trompas de Falópio, os ovários, o útero e a vagina



Fonte: <<https://www.istockphoto.com/br/foto/sistema-reprodutor-feminino-com-diagrama-de-imagem-gm538949875-58863172>>. Acesso em: 29 ago. 2017.

Com relação à anamnese, Ana Beatriz logo aprendeu como é importante orientar previamente a mulher sobre não manter relação sexual no dia anterior ao exame, não utilizar duchas ou medicamentos vaginais nos três dias antes do exame e não estar menstruada. Essas restrições são necessárias para garantir uma coleta de material biológico adequada, levando à confecção de uma lâmina de qualidade para visualização pela microscopia.

## Avançando na prática

### Câncer de colo uterino e HPV

#### Descrição da situação-problema

Logo nos primeiros dias no estágio, Ana Beatriz percebeu a importância da humanização na relação com os pacientes e lembrou que deveria ter em mente a manutenção da paciente como mãe, esposa e filha. Um atendimento humanizado no relacionamento com

as pacientes é louvável, tendo em vista a ética e a qualidade de vida. O acolhimento que a sra. Maria Sílvia teve nesse ambiente hospitalar fez com que ela pensasse em sua família e, em especial, na sua filha de 13 anos. Reconhecendo que a prevenção sempre é a melhor estratégia e citando as próprias palavras da Dona Maria – “Prevenir é o melhor remédio”, Beatriz explicou para a sra. Maria sobre o que é o câncer de colo de útero e formas de evitá-lo. Beatriz tentou explicar para a paciente sobre a importância da realização do teste do Papanicolau e que algumas lesões aparecem nesse teste, incluindo as que são induzidas pelo vírus HPV. A dona Maria ficou intrigada com o nome papilomavírus e quis saber mais sobre o assunto, principalmente sobre a campanha do governo estimulando a vacinação das meninas contra o HPV. Dona Maria pediu para que Ana Beatriz escrevesse algumas informações sobre o HPV, incluindo a vacinação, para que ela conseguisse repassar os conhecimentos adquiridos para os seus filhos.

Vamos ajudar Ana Beatriz nesse processo?

### Resolução da situação-problema

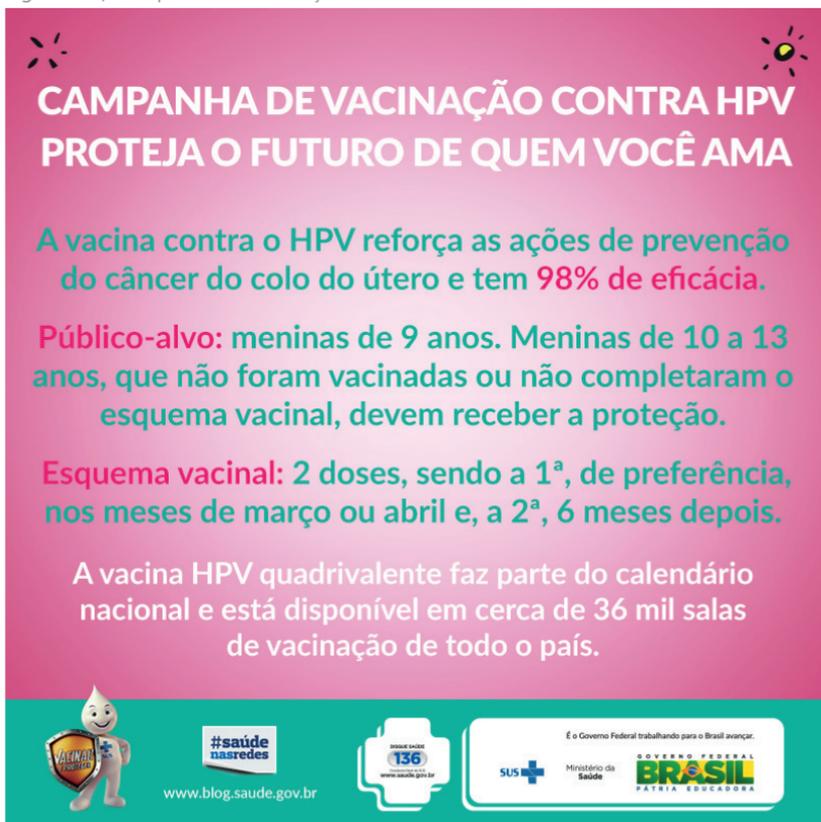
Ana Beatriz resolveu elaborar um quadro contendo algumas informações sobre o HPV e a relação com o câncer de colo uterino (Quadro 1.1).

Quadro 1.1 | Câncer de colo uterino e HPV

|                        |   |
|------------------------|---|
| CÂNCER DE COLO UTERINO | O colo do útero é a porção mais inferior do útero e liga o corpo do útero à vagina. As alterações no colo uterino são geralmente causadas por infecção pelo HPV, sendo que quase todos os cânceres do colo de útero (mais de 99%) possuem uma relação com esse vírus, principalmente pelo HPV tipos 16 ou 18. |
| HPV                    | Vírus do Papiloma Humano - Os HPVs são um grupo de mais de 100 vírus relacionados, causam verrugas ou papilomas, que são tipos de tumores não cancerígenos.   |

Ana Beatriz também resolveu entregar para a dona Maria um material informativo sobre a campanha do governo brasileiro sobre a vacinação de crianças contra o HPV.

Figura 1.5 | Campanha de vacinação contra o HPV



**CAMPANHA DE VACINAÇÃO CONTRA HPV**  
**PROTEJA O FUTURO DE QUEM VOCÊ AMA**

A vacina contra o HPV reforça as ações de prevenção do câncer do colo do útero e tem **98% de eficácia**.

**Público-alvo:** meninas de 9 anos. Meninas de 10 a 13 anos, que não foram vacinadas ou não completaram o esquema vacinal, devem receber a proteção.

**Esquema vacinal:** 2 doses, sendo a 1ª, de preferência, nos meses de março ou abril e, a 2ª, 6 meses depois.

A vacina HPV quadrivalente faz parte do calendário nacional e está disponível em cerca de 36 mil salas de vacinação de todo o país.

 [www.blog.saude.gov.br](http://www.blog.saude.gov.br)

É o Governo Federal trabalhando para o Brasil avançar.

GOVERNO FEDERAL  
**BRASIL**  
PÁTRIA EDUCADORA

Fonte: <[http://www.barradocordanoticia.com/wp-content/uploads/2016/03/12923198\\_1206311372720810\\_7350849656761411797\\_n-1-768x768.png](http://www.barradocordanoticia.com/wp-content/uploads/2016/03/12923198_1206311372720810_7350849656761411797_n-1-768x768.png)>. Acesso em: 30 ago. 2017.

## Faça valer a pena

**1.** A infecção pelo HPV, por si só, não representa uma causa suficiente para o surgimento do câncer de colo uterino, sendo necessária a persistência da infecção. A associação com outros fatores de risco, tais como o tabagismo e a imunossupressão (pelo vírus da imunodeficiência humana - HIV ou outras causas), influencia no surgimento desse tipo de neoplasia.

Analise as seguintes afirmativas, marcando como verdadeira (V) ou falsa (F):

( ) A vacina contra o HPV é uma das ferramentas para o combate ao câncer do colo do útero. No Brasil, o Ministério da Saúde implementou, no calendário vacinal, em 2014, a vacina tetravalente contra o HPV para meninas de 9 a 13 anos. Essa vacina protege contra todos os subtipos do HPV.

( ) O rastreamento do câncer do colo do útero no Brasil, recomendado pelo Ministério da Saúde, é o exame citopatológico em mulheres de 25 a 64 anos.

( ) A rotina de prevenção do câncer uterino é a repetição do exame de Papanicolau a cada três anos, após dois exames normais consecutivos realizados com um intervalo de um ano.

( ) O câncer de colo uterino apresenta alto potencial de prevenção e cura quando diagnosticado precocemente, ficando atrás somente do câncer de pele não melanoma.

Agora, assinale a alternativa que apresenta a sequência CORRETA:

- a) F – V – V – F.
- b) F – F – V – V.
- c) F – V – V – V.
- d) F – V – F – F.
- e) V – V – V – V.

**2.** HPV é a abreviatura de “human papillomavirus”, ou seja, papilomavírus humano, também conhecido como vírus HPV, que possui predileção por tecidos de revestimento (pele e mucosas), causando, na região infectada, o aparecimento de lesões em decorrência do crescimento celular irregular.

A incidência de mulheres contaminadas pelo HPV está aumentando, e esse fato é preocupante, tendo em vista ser uma doença sexualmente transmissível, correlacionada diretamente com o surgimento de:

- a) Câncer de colo uterino.
- b) Câncer de mama.
- c) Endometriose.
- d) Ovário policístico.
- e) Fibrosarcoma mamário.

**3.** O útero é um órgão que pode sofrer variações em relação à morfologia e aspectos celulares estruturais de acordo com alguns fatores, tais como a idade, a paridade e o estímulo hormonal. Na sua frente, encontra-se localizada a bexiga, da qual encontra-se separado pelo peritônio, membrana que reveste tanto o útero quanto a bexiga.

De acordo com a anatomia e a fisiologia uterinas, marque a alternativa correta:

- a) O colo uterino se situa no segmento inferior do útero.
- b) Apresenta forma, tamanho, localização e estrutura constantes.
- c) É um órgão constituído de fibroblastos, não possuindo células musculares.

- d) O colo uterino localiza-se no segmento superior do útero.
- e) O útero mede cerca de 20 cm de comprimento, 10 cm de largura e possui cerca de 5 cm de espessura.

## Seção 1.2

### Epitélios, técnicas de coleta, fixação e coloração

#### Diálogo aberto

Caro aluno,

Acompanharemos a rotina de uma estudante realizando estágio em um grande hospital, referência no atendimento à saúde da mulher! Com isso, enfrentaremos os mesmos dilemas e anseios da Ana Beatriz!

Nesta seção, daremos continuidade à história de Ana Beatriz, aluna de Farmácia que realiza seu estágio supervisionado em um laboratório especializado em citopatologia. Ana Beatriz, ao acompanhar o trabalho de coleta do médico ginecologista, sabia que o objetivo não era que ela aprendesse sobre as técnicas de coleta e todos os seus possíveis desdobramentos, mas, sim, que ela tivesse uma experiência de como a técnica deve ser realizada, ou seja, a estudante teve a oportunidade de visualizar as dificuldades que podem comprometer a qualidade da amostra. Dessa forma, Ana Beatriz se questionou sobre a coleta da amostra: é muito simples, mas deve ser sistematizada, porque pode ter influência direta sobre a eficácia da visualização das alterações celulares. Algumas orientações foram feitas previamente à paciente, a sra. Maria Sílvia, antes que a coleta fosse efetuada. Assim, foi perguntado para a paciente se ela tinha tido relação sexual ou usado duchas vaginais 24h antes da coleta, assim como se ela tinha usado cremes e/ou pomadas nas 48h anteriores ao exame.

Nesse contexto, chegamos à situação-problema desta seção, visto que Ana Beatriz se questionou a respeito de como essas situações poderiam alterar o conteúdo vaginal, interferindo com a amostra. Relembrando as etapas pré-analíticas e analíticas necessárias em um laboratório clínico, Ana Beatriz raciocinou que o exame de citologia é constituído por várias etapas, incluindo a coleta da amostra, a fixação do material biológico, a identificação

do material, o encaminhamento ao laboratório, a avaliação microscópica, o diagnóstico é finalizado com a emissão do laudo citológico. Vamos ajudar Ana Beatriz a elaborar um quadro resumindo os cuidados na coleta do material, na confecção dos esfregaços, assim como na coloração?

Tendo em vista todas essas indagações e incertezas que a estudante está enfrentando, várias dessas dúvidas poderão ser eliminadas se você ler com atenção os conteúdos do *Não pode faltar*. Nele estão descritos os procedimentos de coleta, fixação e coloração do esfregaço. Ressalta-se também nesta seção que, na fase pré-analítica, encontra-se a maior parte dos erros que podem gerar resultados incoerentes (inconsistentes com o quadro clínico da paciente).

## Não pode faltar

### Colo uterino - anatomia e citologia básica

Uma compreensão abrangente da anatomia e da fisiologia do colo uterino é essencial para uma avaliação colposcópica eficiente. Nesta seção, abordaremos a anatomia macroscópica e microscópica do colo uterino, assim como da fisiologia da zona de transformação. A identificação da zona de transformação é de extrema importância na colposcopia, uma vez que quase todas as alterações da carcinogênese cervical ocorrem nessa região, denominada zona de transformação. Relembrando a anatomia uterina, o útero possui medidas aproximadas de 7,5 cm de comprimento, 5,0 cm de largura na porção superior e 2,5 cm de diâmetro ântero-posterior, pesando aproximadamente 60 g. Usualmente está localizado na pelve menor, entre a bexiga e o reto, no entanto, tanto a localização quanto a estrutura podem variar em algumas situações, tais como idade, paridade e estímulos hormonais.

Esse órgão pode ser dividido em duas partes: uma superior, denominada corpo, e uma porção inferior, cilíndrica e menor, denominada cérvix ou colo. O corpo uterino, por sua vez, pode ser dividido em duas partes: a porção superior, situada acima dos pontos de entrada das tubas de Falópio, denominada fundo uterino e a porção inferior, mais estreita, onde o corpo encontra a cérvix, chamada istmo. O corpo do útero possui uma cavidade virtual, de

formato triangular, que vai se afunilando à medida que se aproxima do istmo. O istmo é uma porção estreita, apresenta cerca de 1 cm de comprimento e situa-se entre o colo e o corpo do útero. No final da gestação, essa parte do útero tem suas dimensões consideravelmente aumentadas, é denominada segmento inferior fundamental durante o trabalho de parto. O colo uterino, apesar de ser uma porção do útero, por ter características funcionais, fisiológicas, histológicas e patológicas importantes, é estudado pela literatura científica quase como um órgão à parte. Além disso, ele sofre modificações no decorrer da vida e apresenta uma região tunelizada no centro, formando o chamado canal do colo do útero (canal cervical), de formato cilíndrico, o qual promove a comunicação da cavidade endometrial com a região vaginal. Pela posição anatômica, o colo do útero pode apresentar duas regiões, a primeira é denominada porção supravaginal do colo (possui maior quantidade de fibras musculares lisas) e a segunda, porção vaginal do colo (possui maior quantidade de tecido conjuntivo). Essa segunda região é a parte visibilizada durante o exame especular. Na parede do canal cervical, são encontradas inúmeras pregas transversais e canais laterais que constituem ramificações dessas pregas. O endocérvice, assim como as pregas e suas ramificações, é constituído por epitélio simples colunar, que secreta muco relativamente espesso, viscoso e hialino, sendo denominado muco cervical, o qual se acumula no canal e pode ser eliminado pela vagina. Por outro lado, a porção denominada ectocérvice está revestida por epitélio estratificado escamoso (pavimentoso) não queratinizado. Esses dois tipos de epitélios (escamoso e colunar estratificado não queratinizado) encontram-se na junção escamocolunar.

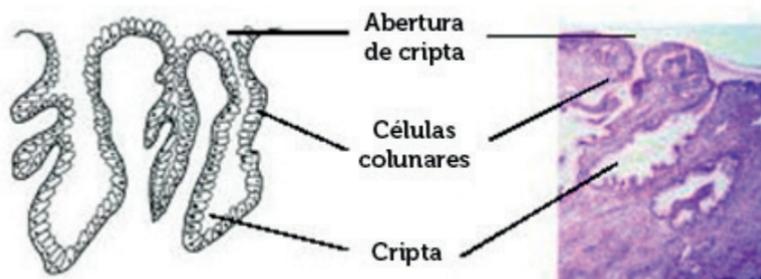
**Epitélio escamoso estratificado não queratinizado:** usualmente, uma grande área do ectocérvice está recoberta por um epitélio escamoso estratificado não queratinizado, o qual contém glicogênio. Apresenta-se diferenciado em várias camadas de células: basal, parabasal, intermediária e superficial.

Nas mulheres em fase pré-menopausa, o epitélio escamoso original é de coloração rósea, sendo que, na análise histológica do epitélio escamoso do colo uterino, apresenta, ao fundo, uma única camada de células basais arredondadas com grandes núcleos de coloração escura e citoplasma escasso, unida à membrana basal;

essas células apresentam capacidade mitótica. Por outro lado, a camada parabasal pode apresentar diversas camadas de células, maiores que as da camada basal, e tem uma função crucial na regeneração epitelial. Apresentam núcleos relativamente grandes, com coloração escura e citoplasma corado em azul-esverdeado. A diferenciação e a maturação das células parabasais induzem à formação da camada de células intermediárias de células poligonais com citoplasma abundante e pequenos núcleos arredondados. A sua espessura varia de acordo com estímulos hormonais do ciclo menstrual. Quando contém grande quantidade de glicogênio no interior do seu citoplasma, há atividade proliferativa e desenvolvimento normal desse epitélio. Inversamente, no caso de maturação anormal ou alterada, há diminuição ou falta de produção de glicogênio. O glicogênio se cora de acaju ou preto após a aplicação de solução de Lugol ou cor de magenta com o reativo de Schiff. A camada de células superficiais é a parte mais diferenciada desse epitélio, portanto, a mais madura e a que sofre descamação. A maturação do epitélio escamoso do colo uterino é dependente do hormônio feminino estrógeno. Nesse caso, se há ausência do estrógeno, não haverá a maturação completa; dessa forma, após a menopausa, as células maturam somente até a camada parabasal e não se dispõem em diversas camadas de células planas. O epitélio torna-se aos poucos fino e atrofia, tornando-se mais susceptível a infecções, traumatismos e sangramentos.

Epitélio colunar: o canal endocervical é recoberto pelo epitélio glandular, denominado epitélio colunar. É composto por uma única camada de células altas com núcleos corados em escuro próxima à lâmina basal. No seu limite superior, interliga-se com o epitélio do endométrio na parte inferior do corpo uterino e, no limite inferior, funde-se com o epitélio escamoso, formando a junção escamocolunar. Apresenta uma extensão variável do ectocérvice, dependendo da idade, do estado hormonal e reprodutivo e se estiver ou não na menopausa. O epitélio colunar forma diversas invaginações na matriz do estroma, resultando na formação de criptas endocervicais (Figura 1.6). Essas criptas podem estender-se até cerca de 8 mm da superfície do colo uterino. A formação de pregas e criptas concede ao epitélio colunar um aspecto granuloso no exame visual.

Figura 1.6 | Criptas do epitélio colunar

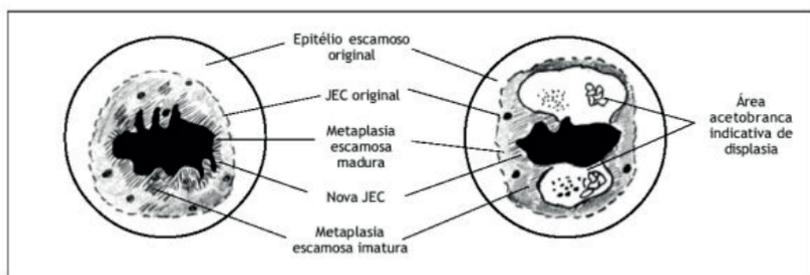


Fonte: <<http://screening.iarc.fr/colpopt/fig1-4.jpg>>. Acesso em: 15 set. 2017.

**Junção escamocolunar e zona de transformação:** a junção escamocolunar apresenta-se como um degrau, em vista da diferença de altura dos epitélios escamoso e colunar, representa um local de transição entre os epitélios da parte interna e externa do colo uterino e é denominada como JEC (junção escamocolunar). A localização da JEC varia, dependendo de fatores, tais como idade, estímulo hormonal, uso de anticoncepcionais, assim como gestação. A JEC observada na infância, na perimenarca, após a puberdade e no início da fase reprodutiva é denominada de JEC original, uma vez que representa a junção entre o epitélio colunar e o escamoso, formada durante a fase embrionária e a fase intrauterina. Na infância, a JEC original localiza-se no orifício cervical externo ou muito próxima a este. Na puberdade, devido ao crescimento do colo uterino, o canal cervical sofre um alargamento, dando origem ao epitélio ectópico, o qual se torna mais evidente durante a gestação. Quando esse epitélio ectópico é exposto ao meio ácido vaginal, há a substituição por epitélio escamoso do tipo metaplásico (processo denominado metaplasia escamosa). A irritação induzida pelo pH ácido vaginal leva ao surgimento de células subcolunares de reserva; com a proliferação dessas células, há uma hiperplasia, formando o epitélio escamoso metaplásico. A junção entre esse novo epitélio do tipo metaplásico e o epitélio cilíndrico endocervical passa a ser denominado como JEC funcional, e a região que se estende entre a JEC original e a funcional é conhecida como zona de transformação. A zona de transformação é considerada como normal quando contém metaplasia escamosa imatura e/ou madura em conjunto com as áreas de epitélio colunar, sem sinais evidentes

de carcinogênese cervical. Por outro lado, é denominada de zona de transformação anormal ou atípica quando há sinais evidentes de carcinogênese cervical (a Figura 1.7 mostra um diagrama representando a zona de transformação normal e a zona de transformação atípica com displasia). A identificação da zona de transformação durante a coleta do exame citológico é de suma importância, visto que é nessa região que se encontram a maioria das lesões precursoras do câncer de colo uterino (detalhes serão apresentados posteriormente neste livro didático, na Unidade 3).

Figura 1.7 | Esquema demonstrando a zona de transformação normal e a zona de transformação anormal ou atípica com displasia



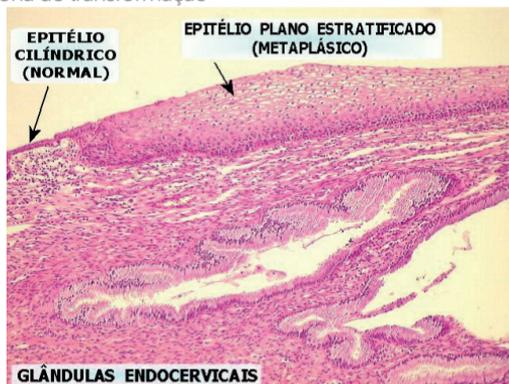
Fonte: <<http://screening.iarc.fr/colpopt/fig1-14.jpg>>. Acesso em: 30 out. 2017.



## Exemplificando

Exemplificando o que é a zona de transformação com a figura, disponível no arquivo de lâminas da Unicamp.

Figura 1.8 | Zona de transformação



Fonte: <<http://anatpat.unicamp.br/Dscn5179++.jpg>>. Acesso em: 15 set. 2017.

A zona de transformação refere-se a uma parte da endocérvice mais próxima do orifício externo do canal cervical e, desta forma, delimita-se com a ectocérvice. Nessa zona, é comum a ocorrência de metaplasia escamosa. O epitélio de revestimento da endocérvice, que usualmente é cilíndrico, mucoso idêntico ao epitélio glandular, sofre metaplasia para epitélio plano estratificado não corneificado (características visualizadas na ectocérvice). Na imagem, as glândulas endocervicais encontradas abaixo da superfície aparecem com aspecto normal. A importância da zona de transformação é que o epitélio metaplásico pode ser local de atipias celulares chamadas de displasia (de graus leve, moderado ou grave). Nesse caso, as células do tipo basal passam a ocupar mais de uma camada (normalmente só ocupam a primeira camada) e podem apresentar atipias nucleares. A displasia grave é considerada um carcinoma *in situ*, que é precursor do carcinoma do colo uterino.



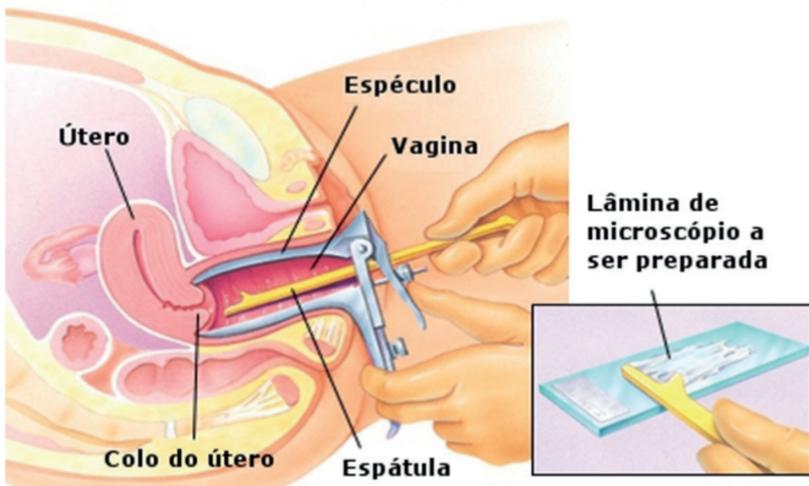
### Assimile

Avaliação da zona de transformação: área do colo uterino inicialmente recoberta por epitélio glandular, mas que, devido ao processo denominado metaplasia, é substituído por epitélio escamoso. Existe uma diversidade de variações de características desse tecido, e sua atividade é maior durante três períodos da vida da mulher: fetal, adolescência e na primeira gestação.

**Técnicas de coleta, fixação e coloração:** o exame de Papanicolau ou teste de citologia cervicovaginal possui diversas etapas, incluindo a coleta, a fixação e a coloração da amostra citológica. Posteriormente, no laboratório de citologia, a lâmina será processada através da avaliação microscópica, finalizando com a conclusão e a emissão do laudo diagnóstico. Todas essas etapas devem obedecer a padrões rígidos de controle de qualidade, que conduzirão ao diagnóstico fidedigno da condição citológica da paciente, permitindo a conduta clínica adequada que evite e/ou minimize os resultados falso-positivos e negativos. Isso porque, lembrando, o exame citológico proposto por Papanicolau é um procedimento totalmente manual, possui uma vulnerabilidade considerável em termos de erros, o que pode interferir na acurácia

do diagnóstico clínico laboratorial. A coleta, apesar de ser um procedimento simples, deve ter o protocolo sistematizado, porque influencia diretamente na qualidade do rastreamento das alterações celulares. A Figura 1.9 demonstra de forma esquemática como é a obtenção da amostra para a confecção do esfregaço e posterior coloração da amostra.

Figura 1.9 | Esquema demonstrando como deve ser feita a coleta e o esfregaço do material cervicovaginal



Fonte: <[http://imagens.comunidades.net/est/estrategiasaudehafamilia/EXAME\\_PREVENTIVO\\_\\_IMAGEM\\_DA\\_COLETA.png](http://imagens.comunidades.net/est/estrategiasaudehafamilia/EXAME_PREVENTIVO__IMAGEM_DA_COLETA.png)>. Acesso em: 15 set. 2017.

A paciente deve receber algumas instruções antes da coleta com o intuito de evitar qualquer procedimento que interfira com o conteúdo vaginal e influencie na adequabilidade da amostra. Dentre essas orientações, o Ministério da Saúde disponibiliza cartilhas e panfletos sobre o tema. Em um deles, questiona: *quais os cuidados para a realização do exame preventivo? Não ter relação sexual, nem mesmo com camisinha, dois dias antes do exame; não usar duchas ou medicamentos vaginais nos dois dias anteriores ao exame e não estar menstruada (regulada). Em caso de sangramento fora do período menstrual, a mulher deve procurar o serviço de ginecologia.*



Pesquise mais sobre a coleta de amostra cervicovaginal para a coloração de Papanicolau assistindo ao vídeo disponível em: <<https://youtu.be/95-t3FeiAXk?t=48>>. Acesso em: 15 set. 2017.

O esfregaço ideal contém elementos representativos citológicos do epitélio da ectocérvice (epitélio escamoso), endocérvice (epitélio glandular) e deve incluir a zona de transformação. O encontro de células metaplásicas ou endocervicais, representativas da JEC, constitui um indicador da qualidade da amostra obtida, visto que essa região de zona de transformação é a parte mais susceptível a alterações genéticas e é onde ocorre a maioria dos processos pré-neoplásicos e neoplásicos do colo do útero. Dessa forma, um esfregaço adequado deve conter os seguintes tipos celulares: células escamosas da ectocérvice; células metaplásicas imaturas; células endocervicais. Quanto ao procedimento relativo à coleta do material vaginal, existem algumas divergências: alguns serviços de saúde fazem a coleta do fundo do saco, já em outros, há a preferência da raspagem do terço superior da parede lateral da vagina, sendo que em ambos os casos de coleta, a amostra é coletada com a extremidade da espátula de Ayre (Figura 1.10). A coleta de fundo de saco possui como vantagem a obtenção de uma diversidade de células provenientes de todo o trato genital, sendo possível a detecção de tumores endometriais, tubários, de ovário ou metastáticos.

Figura 1.10 | A raspagem do colo uterino é realizada com o auxílio da espátula de Ayre



Fonte: <[http://static.catalogohospitalar.com.br/img/produtos/10326/imagem-de-espátula-ayre\\_g.jpg](http://static.catalogohospitalar.com.br/img/produtos/10326/imagem-de-espátula-ayre_g.jpg)>. Acesso em: 15 set. 2017.

Existem também opiniões contraditórias sobre a disposição do esfregaço na lâmina, se vertical ou horizontal, assim como quanto ao número de lâminas a serem usadas, se apenas uma ou duas.



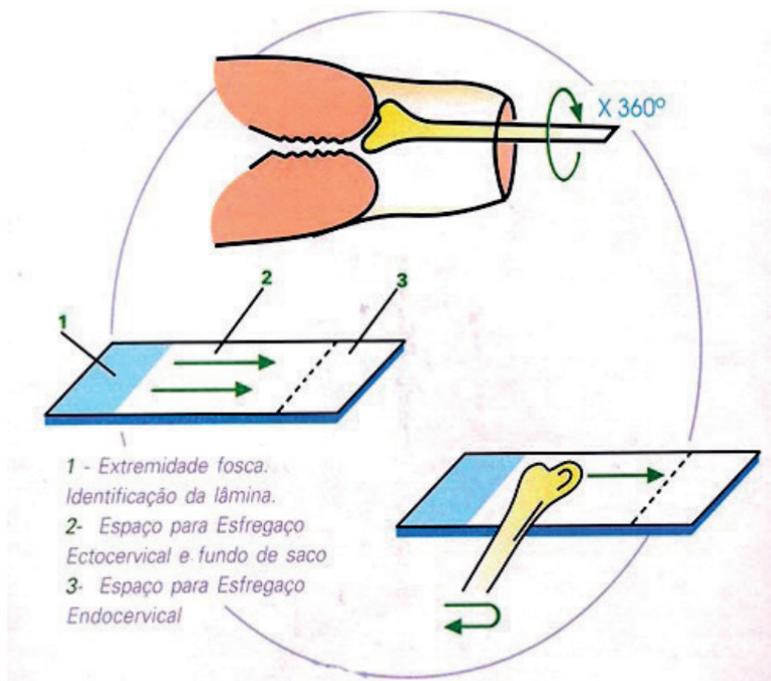
### Pesquise mais

Pesquise mais sobre as técnicas de coleta e fixação de amostras cervicovaginais assistindo à videoaula disponível em: <[https://www.youtube.com/watch?v=laDdplyd\\_7w](https://www.youtube.com/watch?v=laDdplyd_7w)>. Acesso em: 15 set. 2017.

A técnica mais recomendada e aceita pela literatura é conhecida como coleta tríplice, na qual são coletados materiais da parede lateral da vagina, da ectocérvice e da endocérvice. Dessa forma, uma única lâmina pode conter as amostras das três regiões anatômicas necessárias para a visualização no teste do Papanicolau. No caso de se utilizar mais de uma lâmina, os materiais deverão ser distribuídos em duas lâminas. Com os materiais obtidos da ectocérvice e da endocérvice, deverá ser confeccionado o esfregaço em uma lâmina e, com o material obtido da parede lateral da vagina, deverá ser confeccionado o esfregaço em outra lâmina.

A Figura 1.11 é uma representação esquemática mostrando a localização em uma única lâmina dos materiais coletados da ectocérvice e fundo de saco e espaço para o material coletado da região endocervical.

Figura 1.11 | Localização dos materiais coletados em uma única lâmina

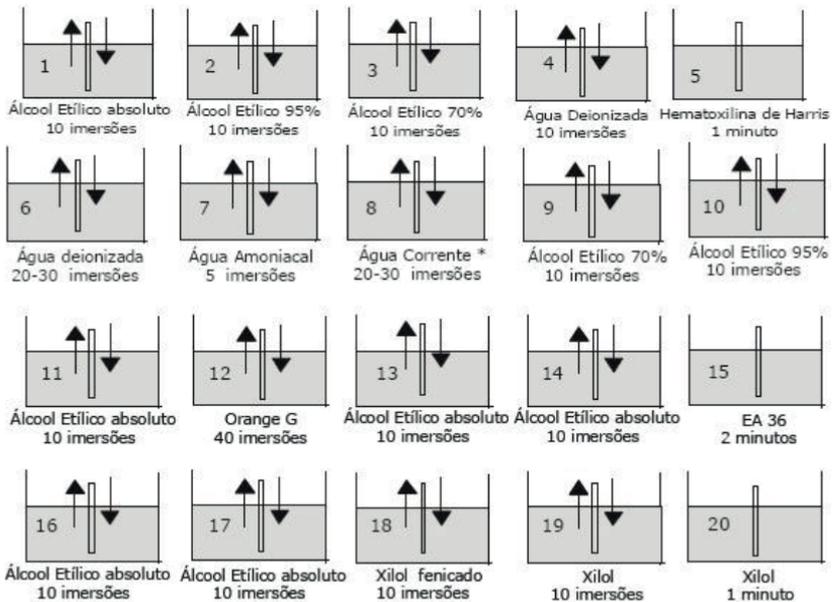


Fonte: <<http://player.slideplayer.com.br/1/297898/data/images/img3.jpg>>. Acesso em: 15 set. 2017.

A fixação dos esfregaços ocorrerá imediatamente após a dispersão sobre as lâminas, enquanto molhadas em etanol, por pelo menos quinze minutos, ou por um spray fixador. O ideal é que a fixação ocorra em um tempo inferior do que dez segundos após a coleta, com o objetivo de preservar a morfologia celular, preservar a amostra quanto ao ressecamento, permitir a permeabilidade dos corantes nas células, assim como manter as afinidades tintoriais da amostra cervicovaginal. Os agentes fixadores mais utilizados são o álcool etílico ou substâncias equivalentes, em uma graduação que pode ter concentrações variando entre 70 e 95%, e solução alcoólica de polietilenoglicol a 2%. Nessas soluções, o álcool atua como fixador através da desnaturação de proteínas; promove a estabilidade molecular de proteínas, ácidos nucleicos, polissacarídeos, lipídios, entre outros; protege contra a autólise e/ou a degradação das estruturas celulares e conserva a morfologia celular, além de evitar o ressecamento do material. A coloração dos esfregaços citológicos pode ser efetuada através das técnicas de Papanicolau ou Shorr, que são exemplos de colorações do

tipo policrômicas, isso significa que utilizam vários corantes, permitindo a visualização das células em cyanofílicas e/ou eosinofílicas. A coloração de Papanicolau, usada pela maioria dos laboratórios de citologia, é constituída por etapas que permitem a coloração diferenciada de núcleo e citoplasma, fase de desidratação, hidratação e diafanização. Essa bateria de corantes pode ser constituída em 12 a 17 cubas, de acordo com as adaptações utilizadas em cada laboratório. Em termos gerais, o material fixado em lâmina sofre a ação de uma série de diluições de etanol, um corante nuclear (Hematoxilina), em seguida, a ação de álcoois e corantes citoplasmáticos (Orange G) e, finalmente, a desidratação, usando álcool e xilol (Figura 1.12).

Figura 1.12 | Esquema demonstrando as etapas na coloração de Papanicolau



Fonte: <[http://3.bp.blogspot.com/-GTTkImF1lOo/UBbekGqqtCI/AAAAAAAAABss/PLN\\_oQ\\_jzeY/s1600/bateria-colora%C3%A7%C3%A3o.JPG](http://3.bp.blogspot.com/-GTTkImF1lOo/UBbekGqqtCI/AAAAAAAAABss/PLN_oQ_jzeY/s1600/bateria-colora%C3%A7%C3%A3o.JPG)>. Acesso em: 3 out. 2017.

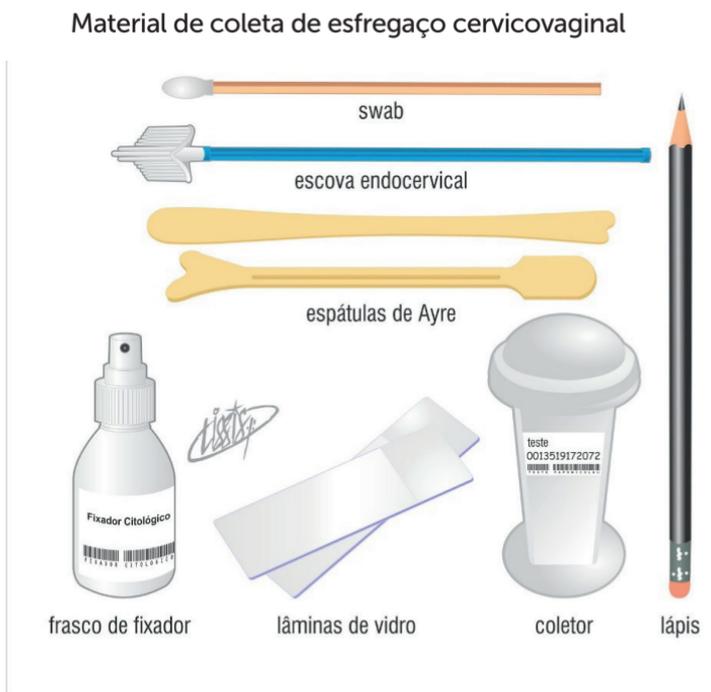
Na técnica coloração de Papanicolau (Figura 1.12), os banhos após a ação dos corantes são realizados utilizando os solventes de cada um deles. Dessa forma, depois da hematoxilina, que é aquosa, as lâminas são lavadas em água e, após coloração com o Orange G e o EA (corantes alcoólicos), as lâminas são lavadas em álcool. O banho com água, usado depois da hematoxilina, tem a

função de remover o corante que não foi ligado ao núcleo, ação potencializada com a aplicação de ácido clorídrico (diferenciação). As lâminas passam pelo Orange G e pelo EA a fim de corar os citoplasmas, respectivamente, em laranja intenso e brilhante e em rosa, verde ou azul. Parte dos corantes que não se ligou ao citoplasma é removida pelos banhos de álcool. As últimas imersões em álcool absoluto eliminam totalmente a água dos esfregaços (desidratação), prepara-os para o clareamento com xilol, permitindo a transparência das células.

### **Instrumentos utilizados e metodologia em citologia cervicovaginal**

O controle de qualidade dos corantes utilizados na bateria de coloração deve ser verificado diariamente através da análise microscópica. Dessa forma, uma amostra cervicovaginal deve ser submetida ao protocolo de coloração com o intuito de verificar o tempo e a qualidade dos corantes. Além disso, o analista observará aspectos relacionados à intensidade de coloração nuclear, o contraste entre a coloração citoplasmática eosinofílica e cianofílica, a definição da cromatina nuclear, a qualidade de desidratação da lâmina e a transparência da lâmina. Em 1947, Papanicolau descreveu as alterações morfológicas observadas nas células escamosas do colo do útero, tendo sido relatadas as alterações celulares, tais como as que ocorrem nas atipias celulares. Nessa época, a coleta das células para a confecção das lâminas era por meio de aspirado da secreção vaginal. Posteriormente, Ayre desenvolveu uma espátula para a coleta direta das células do colo uterino, com a qual é possível coletar amostras adequadas e representativas dos epitélios escamoso, glandular e/ou metaplásico. Os principais instrumentos utilizados na coleta de células e na confecção dos esfregaços para a coloração de Papanicolau estão apresentados na Figura 1.13: swab, espátula de ayres; Escova endocervical, lâminas de vidro, coletor e frasco de fixador. Anteriormente, você pôde visualizar o espécuro, utilizado na coleta da amostra cervicovaginal.

Figura 1.13 | Instrumentos utilizados na coleta de células para a detecção precoce do câncer de colo de útero



Fonte: <<https://2.bp.blogspot.com/-LTSzAZWkX8/WLlqcVTmMZI/AAAAAAAAABRo/QMUyaQbNmWU8IEw4UPTRmqfHq3K6fkTegCLcB/s1600/material-de-coleta-para-Papanicolaou.jpg>>. Acesso em: 15 set.2017.

### Erros e interferentes na coleta – Princípios de leitura das lâminas

Os exames laboratoriais, de forma geral, apresentam como finalidades principais auxiliar a conduta do médico após a obtenção da anamnese e a realização do exame físico da paciente. Por isso, todas as etapas de execução dos testes, incluindo a pré-analítica, devem ser seguidas obedecendo o rigor técnico necessário para a obtenção de resultados exatos e também garantindo a segurança da paciente, no caso do teste do Papanicolaou.



Evitar relações sexuais de 24 a 48 horas anteriores ao exame: durante as relações sexuais, podem ocorrer liberação de secreções, do homem e/ou da mulher, que podem modificar as características do conteúdo vaginal e dificultar o exame citopatológico, é uma das observações a serem seguidas antes do exame de Papanicolaou. Quais outros cuidados devem ser recomendados? Reflita sobre a importância dessas e outras orientações à paciente e a sua correlação com a qualidade final do exame.

De acordo com a literatura científica, na fase pré-analítica encontra-se a maior parte dos erros que podem gerar resultados incoerentes (não consistentes com o quadro clínico da paciente). De acordo com estimativas, cerca de 70% dos erros cometidos nos exames laboratoriais ocorrem na fase pré-analítica. Os Quadros 1.2 e 1.3 sumarizam os fatores que interferem na adequabilidade das amostras biológicas e os que sinalizam a sua qualidade.

Quadro 1.2 | Fatores que interferem na adequabilidade da amostra citológica

|  |
|--|
| Constrangimento da paciente dificulta a sua colaboração durante a coleta.                |
| Patologia vulvar.  |
| Tratamento prévio utilizando agentes abrasivos.  |
| Intenso processo inflamatório.   |
| Vaginismo.   |
| Obesidade.   |
| Fatores hormonais.   |
| Anatomia do óstio da cérvix uterina.   |
| Posicionamento da cérvix uterina.  |
| Habilidade do profissional.  |
| Identificação incorreta das lâminas e dos frascos.                                       |
| Fixação inadequada da amostra biológica.   |
| Coleta durante o período menstrual ou com sangramento excessivo decorrente da patologia. |
| Escassez na amostra biológica.   |
| Não realização da coleta endocervical.   |

Fonte: adaptado de Consolaro e Maria-Engler (2012, p. 270).

Quadro 1.3 | Fatores que indicam a qualidade da amostra

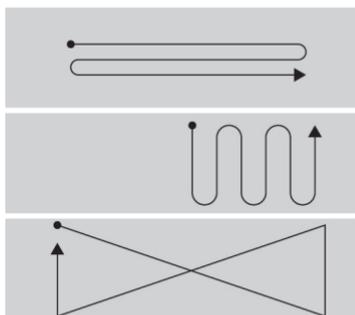
|  |
|--|
| Presença de informes clínicos anexados à amostra.                                  |
| Identificação das lâminas antes de iniciar a coleta.                               |
| Esfregaço realizado corretamente na face da lâmina que contém a extremidade fosca. |
| Esfregaço ocupando toda a superfície da lâmina.                                    |
| Acondicionamento apropriado das lâminas.   |
| Tipos de células presentes no esfregaço.   |
| Separação nítida entre a coleta ecto e endocervical.                               |
| Quantidade adequada de células no esfregaço.                                       |
| Espessura e homogeneidade do esfregaço.  |
| Preservação das estruturas celulares.  |

Fonte: adaptado de Consolaro e Maria-Engler (2012, p. 270).

A leitura das lâminas deve seguir procedimentos bem estabelecidos pelo laboratório e com embasamento da literatura. O exame microscópico é realizado com objetiva de 10X e oculares de 10X ou 15X. No entanto, células ou regiões atípicas devem ser avaliadas mais minuciosamente e por isso devem ser observadas utilizando a objetiva de 40X. A varredura da lâmina deve rastrear todos os campos do esfregaço, não existindo regra consensual sobre o sentido de varredura na lâmina, logo, pode ocorrer no sentido vertical ou horizontal (Figura 1.14). Entretanto, essa varredura deve ser sistematizada para evitar falhas na visualização de áreas do esfregaço. O sistema de Bethesda permite ao citologista analisar a qualidade técnica da realização do esfregaço, tendo classificações como satisfatório ou insatisfatório (esse assunto será abordado posteriormente neste livro didático, na Unidade 3). A classificação do esfregaço é de suma importância, visto que 50% dos casos com citologia falso-negativa são devidos a falhas técnicas.

A leitura das lâminas deverá obedecer a uma sistematização com rigorosa sobreposição das áreas observadas, com o intuito de se avaliar todos os campos da lâmina. A varredura poderá ocorrer em sentido vertical (diagrama acima) ou horizontal (diagrama intermediário) ou em “zigue-zague” (diagrama inferior).

Figura 1.14 | Sentido da varredura



Fonte: <<http://slideplayer.com.br/4905445/16/images/22/Leitura+dos+esfrega%C3%A7os.jpg>>. Acesso em: 15 set. 2017.

A qualidade do esfregaço citológico está diretamente relacionada ao correto desempenho técnico dos profissionais envolvidos. Nesse sentido, é importante a capacitação contínua desses profissionais, garantindo a qualificação e a melhoria dos processos relativos aos mecanismos de coloração, rastreabilidade da amostra e a qualidade técnica dos exames citológicos cervicais.

## Sem medo de errar

Durante o estágio supervisionado em um laboratório especializado em citopatologia, Ana Beatriz aprendeu na prática sobre as interferências que podem comprometer a qualidade da amostra biológica. A estudante, lembrando as etapas pré-analíticas e analíticas necessárias em um laboratório clínico, vislumbrou que o exame de citologia é constituído por várias etapas, incluindo a coleta da amostra, a fixação do material biológico, a identificação do material, o encaminhamento ao laboratório, a avaliação microscópica e o diagnóstico, finalizando com a emissão do laudo citológico. Com o intuito de fixar os conceitos recém-assimilados no estágio, Ana Beatriz decidiu elaborar um quadro resumindo os cuidados na coleta do material e na confecção dos esfregaços, assim como na coloração. Portanto, o Quadro 1.4 contém um resumo dos fatores que podem interferir na qualidade da amostra, assim como os cuidados necessários na coleta do material citológico, na confecção e na coloração dos esfregaços citológicos.

Quadro 1.4 | Fatores que interferem na qualidade da amostra e os cuidados na coleta do material citológico, na confecção dos esfregaços, assim como na coloração

|  |
|--|
| Presença de informes clínicos anexados à amostra.  |
| Identificação correta da lâmina.   |
| Esfregaço realizado corretamente no lado correto da lâmina (face da lâmina que contém a extremidade fosca): a coloração deve ser realizada sobre esse material; caso a amostra seja inserida no outro lado, a coloração será ineficaz. |
| Esfregaço ocupando toda a superfície da lâmina para garantir regiões mais fidedignas.  |
| Acondicionamento apropriado das lâminas.   |
| Tipos de células presentes no esfregaço.   |
| Separação nítida entre a coleta ecto e endocervical.   |
| Quantidade adequada de células no esfregaço.   |
| Espessura e homogeneidade do esfregaço.  |
| Preservação das estruturas celulares através da fixação adequada do material.  |
| pH do espécime celular.  |
| Presença de alterações inflamatórias.  |
| Coloração com objetivo de evidenciar variações na morfologia e grau de maturidade da atividade metabólica celular.   |
| Coloração: tipos de fixação e fixador.   |
| Coloração: fórmulas dos corantes.  |
| Coloração: tempo de coloração.   |
| Coloração: temperatura, pH e conteúdo químico da água usada.   |
| Coloração: presença de partículas de corantes e soluções não filtradas.  |

Fonte: elaborado pelo autor.

## Avançando na prática

### Causa versus prevenção de erros nos exames citopatológicos

#### Descrição da situação-problema

Ana Beatriz continuou pensando nos erros que poderiam ocorrer durante a confecção da lâmina contendo material cervicovaginal para o teste do Papanicolau. A estudante gostaria de minimizar os erros e os interferentes durante a realização das técnicas de processamento e rastreamento dos esfregaços citológicos cervicovaginais. Ana gostaria

de aprimorar cada vez mais a técnica, pensando no desgaste que seria para as várias “donas Marias” atendidas no Hospital de Atenção à Saúde da Mulher se tivessem que repetir a coleta do material ginecológico. Algumas delas poderiam até mesmo desistir de realizar o exame preventivo! Ana Beatriz começou a pensar nos possíveis erros e nas alternativas a esses erros, ou seja, ela queria definir as soluções para cada um deles! Inicialmente, começou a relacionar os diversos interferentes que poderiam ocorrer no procedimento: fixação incorreta; esfregaço com grande espessura; sangue em demasia na lâmina, excesso de lubrificante; citólise excessiva. Após Ana Beatriz enumerar as prováveis causas de erros nos exames citopatológicos, ela começou a pensar em como prevenir essas variáveis.

### Resolução da situação-problema

Ana Beatriz fez um quadro enumerando algumas causas e maneiras de se prevenir com relação aos erros nos exames citopatológicos (Quadro 1.5).

Quadro 1.5 | Causa versus prevenção de erros nos exames citopatológicos

| CAUSA                           | PREVENÇÃO   |
|---------------------------------|---|
| FIXAÇÃO INCORRETA               | Aplicar em cerca de vinte segundos o fixador à lâmina.      |
| ESFREGAÇO COM ELEVADA ESPESSURA | Espalhar o material de forma bem delgada e rápida à lâmina. |
| SANGUE DEMASIADO                | Evitar a coleta do material durante a menstruação.          |
| LUBRIFICANTE EXCESSIVO          | Utilizar menos lubrificante no espécúlo.                    |
| CITÓLISE EXCESSIVA              | Programar a coleta do material antes da ovulação.           |

Fonte: elaborado pelo autor.

## Faça valer a pena

**1.** A detecção precoce do câncer de colo uterino é essencial para uma boa resposta ao tratamento. Portanto, o teste do Papanicolau é essencial para o diagnóstico e a prevenção da doença. A natureza da amostra define a forma de coleta e o preparo do material para o exame preventivo de Papanicolau.

Com relação ao teste de Papanicolau, analise as seguintes afirmativas:

I – O esfregaço é realizado através da distensão sobre uma lâmina de vidro de uma leve camada de fluidos.

II – Nos escovados, a coleta é feita por esfoliação da superfície mucosa, utilizando-se uma escova. O material pode ser distendido sobre lâmina ou corta-se a cabeça da escova, imergindo-a em solução apropriada.

III – A amostra será fixada e corada com o objetivo de evidenciar variações na morfologia e graus de maturidade da atividade metabólica celular.

IV – Os corantes utilizados são: hematoxilina (corante básico, afinidade pelo núcleo da célula); corante Orange G (corante ácido que se combina com o *citoplasma* das células queratinizadas); corante policromático EA (oferece tonalidades diferentes nos *citoplasmas* das células intermediárias, parabasais e basais).

É correto o que se afirma em:

- a) I, II, III e IV.
- b) I, III e IV, apenas.
- c) I, II e III, apenas.
- d) II e IV, apenas.
- e) II, apenas.

**2.** A dinâmica da citologia cervical convencional tem por objetivo a análise microscópica das amostras celulares que tiveram sua obtenção realizada durante a coleta na ecto e endocérvice, depositadas e devidamente submetidas a esfregaço em lâmina de vidro, com fixação e coloração de acordo com o método de Papanicolau. O objetivo é a identificação de células que podem evidenciar anormalidades epiteliais pré-malignas e malignas. Além disso, esses esfregaços também podem revelar outros achados, tais como infecções e processos inflamatórios.

Com relação à amostra citológica cervical e à utilização de agentes fixadores, é correto afirmar que:

- a) O esfregaço ideal deve conter elementos representativos citológicos do epitélio da ectocérvice (epitélio escamoso), endocérvice (epitélio glandular) e deve incluir a zona de transformação.

- b) A maturação do epitélio escamoso do colo uterino independe do hormônio feminino estrógeno.
- c) A fixação dos esfregaços poderá ocorrer em qualquer tempo após a dispersão sobre as lâminas, podendo ocorrer depois de horas após a confecção do esfregaço.
- d) O fixador usado não tem relação com a preservação da morfologia celular nem com a preservação da amostra quanto ao ressecamento.
- e) O fixador tem por função apenas fixar a amostra biológica, não interfere com a permeabilidade dos corantes nas células nem interfere com as afinidades tintoriais da amostra cervicovaginal.

**3.** As substâncias utilizadas como fixadores atuam através da desnaturação de proteínas, promovendo a estabilidade molecular de proteínas, ácidos nucleicos, polissacarídeos, lipídios, entre outros, protegendo contra a degradação das estruturas celulares, conservando a morfologia celular, além de evitar o ressecamento do material.

A autólise de células isoladas é usualmente prevenida com a utilização de fixadores que impedem as alterações nucleares e citoplasmáticas. Com essa finalidade, o fixador universal utilizado na citologia diagnóstica é o(a):

- a) Álcool etílico a 95%.
- b) Formol a 10%.
- c) Xilol.
- d) Água destilada.
- e) Formol a 30%.

## Seção 1.3

### Mucosa endometrial, junção escamo-colunar, metaplasia e padrões de esfregaço

#### Diálogo aberto

Caro aluno,

Chegamos ao final desta unidade, em que acompanhamos Ana Beatriz no seu estágio supervisionado e as ricas experiências práticas que está vivenciando. Ana Beatriz aprendeu que a adequabilidade da amostra é um dos principais fatores que garantem a realização correta do exame de citologia cervicovaginal. Para isso, a representação celular das regiões de ectocérvice, JEC e canal endocervical leva à completa visualização das possíveis alterações celulares que podem acometer essas regiões, que são responsáveis pelo desenvolvimento e pela evolução do câncer do colo de útero em quase 100% dos casos.

Dessa forma, concluiremos esta unidade com a situação-problema da nossa Seção 1.3, em que você ajudará Ana Beatriz em algumas questões, visto que ela começou a se indagar a respeito do que é junção escamo-colunar. Deve-se considerar como amostra satisfatória apenas aquela que apresente células em quantidade? Vamos juntos ajudar a Ana Beatriz a responder esses questionamentos?

#### Não pode faltar

Padrões citológicos nas diferentes fases da mulher: durante as várias fases de vida da mulher, são observadas as alterações hormonais. De acordo com essas variações hormonais, os epitélios escamosos, glandular endocervical e endometrial são afetados, induzindo mudanças nos esfregaços cervicovaginais. Dessa forma, o padrão de referência citológico definido como normal se modifica de acordo com o estado hormonal.

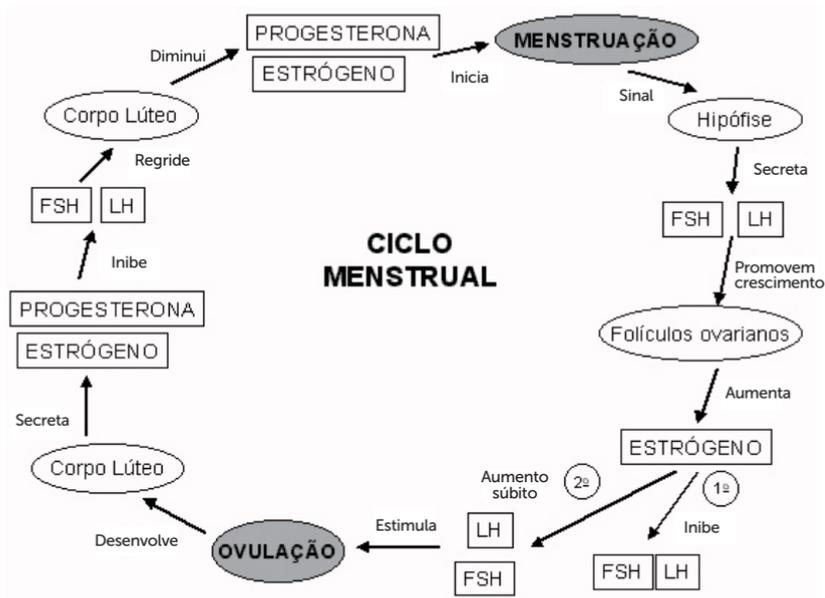
Na infância, até a quarta semana de vida, imediatamente após o nascimento, os esfregaços vaginais possuem um padrão celular compatível com o da mãe (semelhante ou idêntico ao da mãe), devido à influência da atividade hormonal materna. A recém-nascida apresenta um epitélio vaginal trófico, com células epiteliais escamosas do tipo intermediário. Estarão ausentes microrganismos, leucócitos e hemácias. Esse padrão será modificado rapidamente devido à ausência do estímulo hormonal materno, acarretando uma diminuição do epitélio escamoso, que se torna atrófico e apresenta majoritariamente células epiteliais escamosas das camadas profundas do tipo parabasal.

No início da vida adulta, denominada puberdade, haverá um aumento gradual na secreção dos hormônios gonadotróficos pela hipófise anterior por volta dos oito anos, tendo um pico maior com o início da menstruação. Nessa fase, haverá a maturação gradual do epitélio escamoso vaginal, com incremento gradual da espessura – de atrófico a hipotrófico, que se modifica até atingir o padrão de referência observado durante a menacme.

Na fase de menacme, haverá a estabilização dos ciclos menstruais, sendo que o epitélio escamoso estará sob a ação de dois hormônios, o estrógeno e a progesterona. Vamos relembrar o que ocorre na fisiologia hormonal durante o ciclo menstrual? Na verdade, o ciclo menstrual, como o próprio nome indica, é um processo cíclico induzido pela secreção alternada de quatro principais hormônios: estrógeno e progesterona (secretados principalmente nos ovários), hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH), sendo que os dois últimos são secretados pela hipófise. A hipófise é uma glândula endócrina situada na base do cérebro.

Na Figura 1.15, pode ser observada a representação esquemática do ciclo menstrual, mostrando a secreção alternada dos principais hormônios envolvidos no processo: hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo estimulante (FSH), progesterona e estrógeno, quando não ocorre a fecundação.

Figura 1.15 | Ciclo menstrual e hormônios

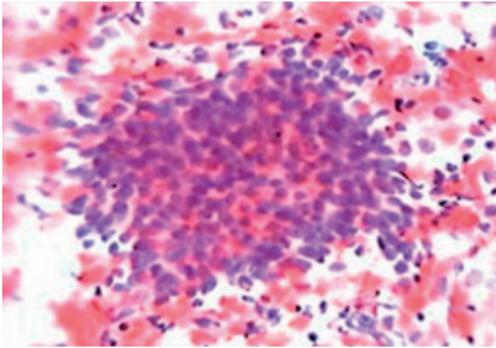


Fonte: <[http://www.ufrgs.br/espmat/disciplinas/midias\\_digitaais\\_II/modulo\\_II/figuras/fisiologia8.jpg](http://www.ufrgs.br/espmat/disciplinas/midias_digitaais_II/modulo_II/figuras/fisiologia8.jpg)>. Acesso em: 29 set. 2017.

Durante a fase menstrual, os esfregaços vaginais, entre o primeiro ao quinto dia do ciclo, terão células epiteliais escamosas, principalmente do tipo intermediário, eritrócitos, restos celulares, glóbulos brancos, células estromais isoladas ou agrupadas com tamanhos variáveis e poucas células glandulares endocervicais, conforme pode ser visto na Figura 1.16.

Durante o fluxo menstrual, período em que dificilmente será realizada a coleta para análise pela citologia cervicovaginal, podem ser visualizadas células endometriais aglomeradas, tanto do epitélio como do estroma, assim como leucócitos, formando o aspecto conhecido como "êxodo".

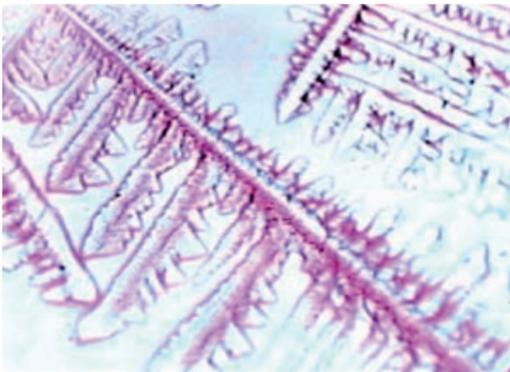
Figura 1.16 | Esfregaço durante a fase menstrual



Fonte: Araújo (1999, p. 112).

Na fase estrogênica inicial (6<sup>o</sup>. ao 12<sup>o</sup>. dia), haverá um predomínio de células escamosas intermediárias, devido ao efeito da progesterona produzida no ciclo anterior. À medida que os níveis de estrógeno se elevam, há um aumento progressivo de células epiteliais do tipo superficial, com poucas hemácias e diminuição do número de glóbulos brancos. Poderão ser visualizadas células endometriais, acompanhadas de histiócitos. Nessa fase, também poderá ser observada no esfregaço a presença do muco cervical, que se apresentará como uma estrutura cristalina (semelhante a um padrão de samambaia, conforme a Figura 1.17), e desaparece próximo da ovulação, tornando-se líquido. A cristalização do muco levando ao formato de forma de folha de samambaia é característica do período ovulatório do ciclo menstrual.

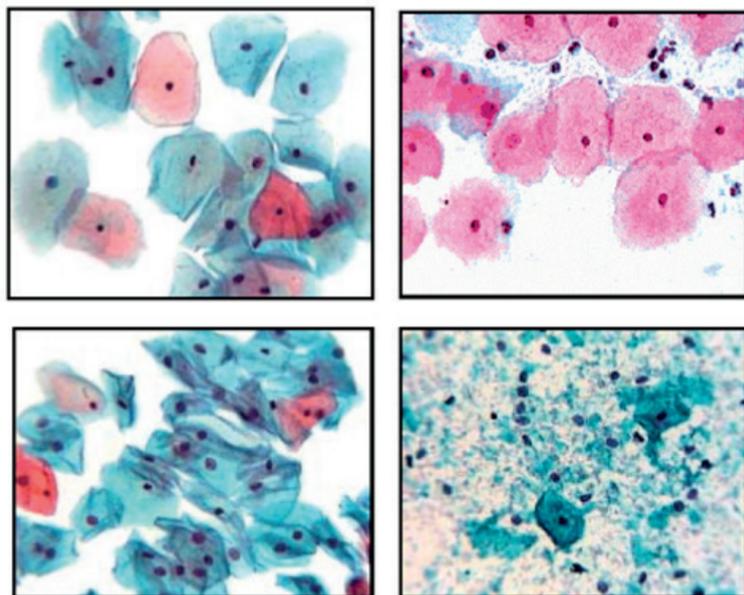
Figura 1.17 | Muco em samambaia (esfregaço cervicovaginal, Papanicolau, 100x)



Fonte: Araújo (1999, p. 112).

Continuando o acompanhamento das variações do ciclo menstrual, na fase pré-ovulatória, que ocorre entre os 12º e 13º dias, serão visualizados nos esfregaços quantidades crescentes de células epiteliais escamosas superficiais isoladas, eosinofílicas, de formato achatado e núcleo picnótico. Por outro lado, os leucócitos e os histiócitos estarão cada vez mais raros, até o completo desaparecimento. Entre o 6º e o 13º dia, as células glandulares endocervicais usualmente apresentarão morfologia esférica, com citoplasma basofílico e núcleo central. Durante a fase ovulatória (14º e 15º dias), haverá um pico na liberação do hormônio luteinizante (LH) e do estrógeno, induzindo um pico de células superficiais achatadas, eosinofílicas e núcleos picnóticos, demonstrando o máximo de maturidade celular em uma mulher. Nessa fase, a presença de leucócitos será rara. As células glandulares endocervicais estarão visualmente grandes, com citoplasma claro. Os núcleos poderão apresentar projeções escuras e papiliformes. Na fase progestacional, que ocorre entre o 16º e o 28º dia, também denominada fase secretora ou lútea, haverá como característica no esfregaço uma redução progressiva na proporção de células epiteliais escamosas do tipo superficial, sendo estas substituídas por células intermediárias, por causa do efeito da progesterona. Nessa fase, é observada a presença de muco, assim como um infiltrado leucocitário. Há a presença em grande número de lactobacilos, causando a citólise de células intermediárias, o que confere ao esfregaço um aspecto "sujo". A Figura 1.18 sumariza os eventos celulares observados na colpocitografia durante o fluxo menstrual, incluindo o final do ciclo, em que se visualiza um esfregaço com padrão "sujo". A partir do alto e à esquerda, visualizamos as células características da primeira semana, segunda semana, terceira semana e final do ciclo, mostrando o esfregaço com padrão "sujo".

Figura 1.18 | Esfregaço cervicovaginal visualizado ao longo do ciclo menstrual



Fonte: Araújo (1999, p. 112).

Durante a gestação, a citologia vaginal deixará de sofrer as alterações hormonais cíclicas, assumindo um padrão epitelial característico da intensa estimulação hormonal do tipo progesteracional. Na Unidade 2, Seção 1.1 deste livro didático, avaliaremos as influências hormonais da idade da mulher e das fases do ciclo menstrual em citologia ginecológica, e esse tópico sobre o período gestacional será abordado com mais detalhes.



### Assimile

Assimile e aprenda a interpretar alguns conceitos usados em citopatologia, tais como células eosinofílicas, citoplasma e/ou núcleo basofílico, núcleos picnóticos, citólise, desta forma: em uma lâmina histológica, o processo de coloração facilita o reconhecimento dos compostos celulares; os núcleos e os citoplasmas denominados como basofílicos são os que captam os elementos basófilos dos corantes, adquirindo uma cor azul ou um tom azulado; em contraste, o citoplasma pode assumir uma cor rosa (eosinofílico) ou azul (cianofílico); o núcleo picnótico apresenta intensa condensação cromatínica. A citólise é a ruptura, a destruição e a degradação de alguns tipos celulares.

Principais técnicas de coleta dos materiais: na Seção 1.2 da primeira unidade deste livro didático, aprendemos sobre os principais instrumentos utilizados, assim como as principais metodologias em citologia cervicovaginal. É muito importante a identificação das alterações celulares características de lesões precursoras do câncer de colo uterino e tem sido alvo de investigações científicas no mundo todo. A partir de uma boa coleta, haverá uma melhoria na qualidade do preparo das amostras celulares, com o intuito de aumentar a sensibilidade na identificação das alterações celulares. Para isso, novas metodologias estão sendo implantadas com o objetivo de melhorar os estudos em citologia cervicovaginal. A implantação do método em meio líquido, associada a processos automatizados, levou à melhora na identificação dessas alterações celulares, incluindo a diminuição de interferentes nos esfregaços que podem interferir na sua análise. Essas mudanças na metodologia de coleta dos materiais propiciaram o preparo e a obtenção de amostras com maior representatividade celular. Em termos comparativos, a citologia convencional rende um aproveitamento de apenas 20% do material coletado, visto que cerca de 80% da amostra coletada é descartada com os instrumentos de coleta. Em contraste, a metodologia de meio líquido permite o aproveitamento de 100% da amostra celular coletada, propiciando também a preservação da morfologia celular, diminuindo os interferentes na amostra citológica: acúmulo de detritos celulares, fundo com restos de processos hemolíticos, muco, aglomerados inflamatórios, assim como a sobreposição das células durante a confecção do esfregaço.

A utilização da coleta de material celular em meio líquido aumenta a sensibilidade do exame citológico comparativamente à metodologia convencional, permitindo inclusive uma maior valorização das características citomorfológicas presentes nas atipias de significado indeterminado. Esse tipo de amostra permite um aumento no tempo de conservação celular e o uso desse material para diagnósticos moleculares e imunocitoquímicos. A coleta usando meio líquido aumenta a sensibilidade na análise celular, além de permitir a análise automatizada, que usa a espátula de Ayres (já visualizada na Seção 1.2), removendo as respectivas cabeças plásticas presentes na espátula para a confecção do raspado celular. O método usado no preparo de amostras em meio líquido permite

uma maior distribuição das células na lâmina. Isso ocorre porque, após realizar uma homogeneização das células, conservadas no frasco de coleta, a amostra pode ser enriquecida usando um processo de concentração celular por centrifugação (Vórtex). No sedimento formado (pellet), é adicionado um líquido conservante, que mantém a integridade celular e a amostra é fixada em uma lâmina diferente por possuir carga elétrica, induzindo uma maior fixação das células. Em seguida, a lâmina é submetida à coloração de Papanicolau, promovida por equipamentos automatizados. A quantidade de células é uma característica padrão para a avaliação das amostras, dessa forma, esfregaços com pequeno número de células são considerados insatisfatórios para a avaliação celular. Por outro lado, o excesso de células pode induzir a sobreposição celular, interferindo negativamente na identificação de alterações celulares com características de lesão.

## **Processamento de materiais no laboratório de citopatologia**

Conforme estudamos na Seção 1.2 desta unidade do livro didático, o esfregaço considerado ideal deverá conter elementos celulares representativos dos epitélios escamoso e glandular e deve incluir também a zona de transformação. Um indicador da qualidade do esfregaço obtido é a visualização de células metaplásicas ou endocervicais, características da junção escamo-colunar. Vimos também que a coleta de fundo de saco tem como vantagem a aquisição de uma diversidade celular adquirida a partir de todo o trato genital, dessa forma, é possível a detecção de processos tumorais endometriais, tubários, de ovário e metastáticos.

Agora, enfatizaremos que a padronização da coleta cervicovaginal em meio líquido propiciou a automatização de métodos para a análise primária das amostras. Isso permitiu uma padronização da leitura dos esfregaços, assim como a identificação de alterações estruturais das células. Estudos comparativos constataram que a automação em rotinas laboratoriais coletadas em meio líquido aumentou a sensibilidade em cerca de 20% no diagnóstico de carcinoma de colo uterino e de lesão intraepitelial de alto grau (HSIL), veremos melhor essas definições de carcinoma e os graus

de lesão intraepitelial nas Unidades 3 e 4 deste livro didático. A automatização da citologia cervicovaginal (Figura 1.19) permite a adoção dos programas de controle de qualidade na avaliação do esfregaço (verifica como foi a coleta) e, como está à disposição da amostra biológica, a análise em larga escala, assim como a identificação primária das alterações celulares, que muitas vezes não são visualizadas no método convencional.



### Exemplificando

A partir da classificação realizada inicialmente pelo Dr. George Papanicolau, ocorreram diversas modificações que foram incorporando progressivamente os conhecimentos adquiridos sobre os processos histológicos dessas lesões, com o intuito de melhorar a correlação dos eventos citológicos observados, identificando alterações sugestivas de uma doença e, conseqüentemente, também indicar ações que propiciem o diagnóstico com maior precisão. Dessa forma, o Ministério da Saúde e o Instituto Nacional do Câncer produziram um manual sobre a "Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais", incluindo a recomendação de se incluir no laudo do teste de Papanicolau aspectos ligados aos tipos de amostra e critérios observados na avaliação pré-analítica. Exemplificando, com relação aos tipos de amostra, devem ser relatados nos laudos se a citologia foi realizada pelo método convencional ou em meio líquido. Isso porque o tipo de amostra interfere na adequabilidade do material, assim uma avaliação pré-analítica inclui os critérios que levam à rejeição de uma amostra.

O equipamento automatizado obtém a avaliação celular através da análise de múltiplos algoritmos, análise isolada de células, análise de grupos celulares, bem como a intensidade na coloração dos núcleos, de forma comparada às alterações celulares presentes na metodologia convencional. A automação permite a seleção de 15% da amostra, contém as alterações celulares a serem analisadas pelo programa de análise de imagem, permite automaticamente a identificação das áreas com alterações citológicas presentes na amostra, captura e digitaliza a imagem. Apesar das vantagens da automação, ainda é uma metodologia que usa equipamentos que exigem um investimento financeiro maior por parte dos laboratórios, criando uma dificuldade na implantação dessa metodologia como análise de rotina laboratorial.

Observe, na Figura 1.19 (A), o equipamento FocalPoint™ Slide Profiler, demonstrando a automação na análise de esfregaços cervicovaginais coletadas em meio líquido. Em 1.19 (B), temos o Focal Point™ GS Imaging System, sistema automatizado para captura de imagens e diagnóstico morfológico das amostras citológicas.

Figura 1.19 | (A) FocalPoint™ Slide Profiler; (B) FocalPoint™ GS Imaging System



Fonte: <<http://s3.amazonaws.com/magoo/ABAAgYUYAF-23.jpg>>. Acesso em: 30 set. 2017.

### Pesquise mais

Pesquise mais sobre a coleta de material biológico para a confecção do esfregaço de Papanicolau assistindo ao vídeo "Colposcopia e biópsia por suspeita de HPV". Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=2v1YBKVBQBk>>. Acesso em: 30 set. 2017.

## Coloração segundo Papanicolau

Na Seção 1.2, vimos as etapas envolvidas na coloração segundo Papanicolau, assim como os agentes fixadores e corantes utilizados. Essa coloração pode ser utilizada tanto na metodologia convencional quanto no preparo de amostras em meio líquido. Da mesma forma, pode ser utilizada nos processos automatizados de captura de imagens ou na avaliação microscópica individual realizada pelo citologista. De forma geral, o laudo emitido no exame de Papanicolau deverá descrever inicialmente a qualidade da amostra enviada (satisfatória ou insatisfatória), fornecendo os critérios de diagnóstico.

### Reflita

Alguns trabalhos vêm demonstrando que o exame citopatológico tem obtido críticas devido às altas taxas de resultados falsos negativos, tendo

em vista disso, é fundamental que se avaliem outros métodos alternativos, incluindo medidas internas de controle da qualidade, mesmo que isso acarrete uma demanda financeira maior. Quais poderiam ser as consequências financeiras e psicológicas que um resultado falso negativo acarreta nas pacientes afetadas?

De forma resumida, um laudo ideal deverá conter informações sobre se a amostra enviada foi satisfatória para avaliação pelo citopatologista. Em casos de amostras insatisfatórias, a coleta do material deverá ser repetida pelo médico ginecologista.

- (a) Salientar que tipos de tecido originaram as células captadas, ressaltando, por exemplo, as células da junção escamo-colunar, da zona de transformação, ectocérvice e endocérvice, como discutido na Seção 1.2. Conforme veremos em outras unidades, na maioria das situações, se não houver a presença de células da JEC ou da zona de transformação, haverá comprometimento na qualidade do exame, visto que essas regiões são as que são mais acometidas pela infecção pelo HPV.
- (b) Indicar os tipos celulares presentes no esfregaço, destacando as células escamosas, metaplasia escamosa, endocérvice, entre outras. Deverá conter uma descrição da flora bacteriana que, conforme veremos posteriormente, possui lactobacilos em sua flora microbiológica natural. Além disso, o laudo pode indicar a presença de alguma infecção ginecológica em processo, ressaltando, por exemplo, a presença de leucócitos e a presença de microrganismos, tais como a *Candida albicans* e a *Gardinerella*. Se o laudo não encontrar a presença de células pré-malignas ou malignas, ele deverá conter uma descrição indicativa dessas visualizações, salientando a ausência de atipias, negatividade para lesões intraepiteliais e malignas.



### Pesquise mais

Pesquise mais sobre o teste de Papanicolau assistindo ao vídeo "Papanicolau, câncer de colo de útero – dicas". Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=pyCLXDreSdg>>. Acesso em: 30 set. 2017.

Caro aluno,

Acompanhamos a rotina e a ansiedade da Ana Beatriz no seu estágio supervisionado, apesar das ricas experiências práticas que está vivenciando, ela se preocupa bastante em realizar um bom trabalho. Ana Beatriz assimilou que a adequabilidade da amostra é um dos principais fatores que garantem a realização correta do exame de citologia cervicovaginal. Você se lembra das indagações da Ana Beatriz? Ela quer revisar a respeito do que é junção escamo-colunar (JEC). Além disso, como avaliar se uma amostra será considerada satisfatória? Apenas aquela que apresente células em quantidade? Vamos juntos ajudar a Ana Beatriz a responder esses questionamentos? Inicialmente, a Ana buscou definir a JEC: entre os epitélios colunar e escamoso, encontra-se a junção escamo-colunar (JEC), que pode estar tanto na ecto como na endocérvice, dependendo da situação hormonal da mulher. Dessa forma, na infância e no período pós-menopausa, geralmente, a JEC situa-se dentro do canal cervical. Na fase da menacme, fase reprodutiva da mulher, geralmente a JEC situa-se no nível do orifício externo ou externamente a este – ectopia ou eversão. Ocorrendo essa situação, o epitélio colunar da endocérvice fica em contato com o ambiente vaginal ácido, hostil a essas células, e células subcilíndricas, de reserva, bipotenciais, por meio de metaplasia, se transformam em células mais adaptadas (escamosas), dando origem a um novo epitélio, entre os epitélios originais (colunar e escamoso), denominado de zona de transformação. É na zona de transformação que se localizam mais de 90% das lesões precursoras ou malignas do colo do útero. Ana Beatriz teve acesso a um manual produzido pela parceria do Ministério da Saúde com o Instituto Nacional do Câncer sobre a “Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais”, incluindo recomendações de se incluir no laudo do teste de Papanicolau aspectos ligados aos tipos de amostra e critérios observados na avaliação pré-analítica. Ana verificou que o tipo de amostra interfere na adequabilidade do material, assim como os critérios que levam à rejeição de uma amostra, que poderá ser considerada como satisfatória ou insatisfatória para avaliação oncótica. As razões para a amostra ser considerada insatisfatória são devido:

- ao material acelular ou hipocelular (<10% do esfregaço);
- à leitura prejudicada (no caso, > 75% do esfregaço com presença de substâncias diversas (sangue, piócitos, artefatos produzidos por dessecação, contaminantes externos, intensa sobreposição de células, entre outros);
- a casos de não visualização dos epitélios representativos na amostra (escamoso, glandular e metaplásico), assim como em outras situações que prejudiquem a interpretação das células epiteliais, essa amostra será classificada como insatisfatória, o que significa que a amostra não é confiável na detecção das anormalidades epiteliais cervicais.

## Avançando na prática

### Alterações hormonais durante a gestação

#### Descrição da situação-problema

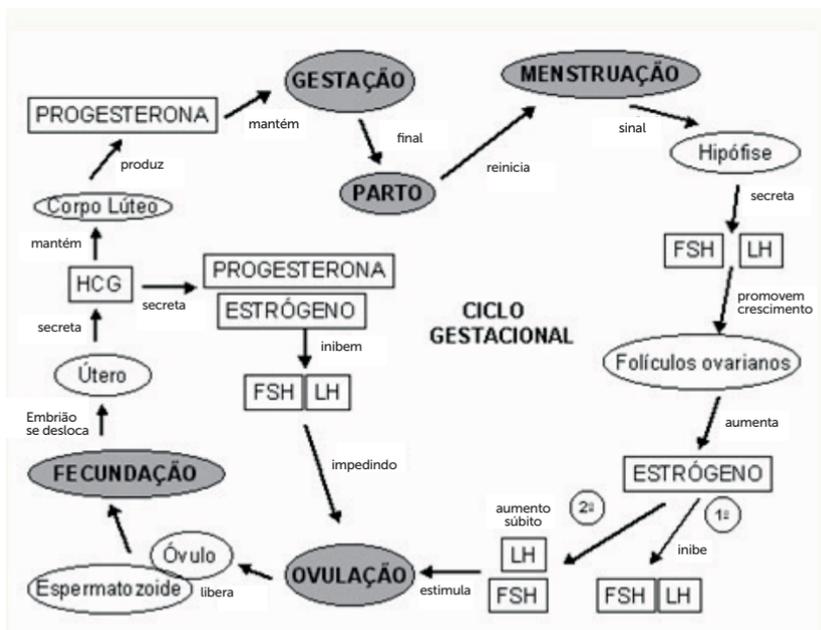
Ana Beatriz verificou, através da prática no laboratório de Citopatologia, que o padrão de referência citológico definido como normal se modifica de acordo com o estado hormonal. Aprendeu que, na infância, até a quarta semana de vida, logo após o nascimento, os esfregaços vaginais possuem um padrão celular compatível com o da mãe (semelhante ou idêntico ao da mãe), devido à influência da atividade hormonal materna. Na fase de menacme, haverá a estabilização dos ciclos menstruais, sendo que o epitélio escamoso estará sob a ação de dois hormônios, o estrógeno e a progesterona. Ana Beatriz lembra que o professor explicou o que ocorre na fisiologia hormonal durante o ciclo menstrual. Agora, ela começou a pensar como são as alterações hormonais que ocorrem na gestação. Ela decidiu resumir esse conteúdo esquematizando os principais hormônios envolvidos. Vamos ajudar Ana nesses estudos?

#### Resolução da situação-problema

Durante o ciclo menstrual, ocorre a fecundação. A placenta passará a secretar um hormônio denominado de hCG (gonadotrofina coriônica humana), que tem como função impedir a degeneração do

corpo lúteo. Ele possui a função fisiológica de manter a produção de progesterona e estrógenos, hormônios cruciais para a manutenção da gestação. A produção pelos ovários desses hormônios inibe a produção hipofisária dos hormônios luteinizante (LH) e folículo estimulante (FSH), inibindo a ovulação durante todo o período gestacional, ocorrendo, dessa forma, um bloqueio do ciclo menstrual. Após o parto, um novo ciclo menstrual se inicia, conforme podemos verificar na representação esquemática realizada pela Ana Beatriz (Figura 1.20), demonstrando a secreção alternada dos principais hormônios envolvidos na fecundação e durante a gestação.

Figura 1.20 | Diagrama do ciclo menstrual



Fonte: <[http://www.ufrgs.br/espmat/disciplinas/midias\\_digitais\\_II/modulo\\_II/figuras/fisiologia8.jpg](http://www.ufrgs.br/espmat/disciplinas/midias_digitais_II/modulo_II/figuras/fisiologia8.jpg)>. Acesso em: 30 set. 2017.

## Faça valer a pena

**1.** O exame citopatológico é uma importante ferramenta para a detecção das lesões precursoras do câncer do colo uterino que, se detectadas nessa etapa, são tratáveis, resultando em decréscimo da mortalidade em taxas significativas. Entretanto, o exame citopatológico apresenta falhas, pois a taxa de resultados falsos negativos pode variar de 2% a 50%.

Recentemente, foram desenvolvidos vários sistemas de automação em citologia para análise de esfregaços convencionais corados pelo Papanicolau. As primeiras investigações acerca desses sistemas sugerem que eles podem ser úteis:

- a) Na redução de falsos negativos.
- b) Na indicação de casos que devem ser submetidos à biópsia.
- c) Na redução de falsos positivos.
- d) Na substituição do rastreamento humano.
- e) Em controle de qualidade e indicações de autópsia.

**2.** A coloração de Papanicolau pode ser utilizada tanto na metodologia convencional quanto no preparo de amostras em meio líquido. Da mesma forma, pode ser utilizada nos processos automatizados de captura de imagens ou na avaliação microscópica individual realizada pelo citologista. De forma geral, o laudo emitido no exame de Papanicolau deverá descrever inicialmente a qualidade da amostra enviada (satisfatória ou insatisfatória), fornecendo os critérios de diagnóstico. De forma resumida, um laudo ideal deverá conter informações sobre se a amostra enviada foi satisfatória para avaliação pelo citopatologista.

Com relação aos itens que devem constar em um laudo, assinale a alternativa correta:

- a) O teste de Papanicolau é ineficaz na detecção de infecções ginecológicas em processo, portanto, essa indicação não consta no laudo do exame.
- b) O laudo deve conter apenas a indicação de lesões pré-malignas e malignas.
- c) Amostras consideradas insatisfatórias não exigem a necessidade de repetição da coleta, visto que a paciente deve ter hipocelularidade.
- d) Leucócitos e microrganismos como a *Candida albicans* fazem parte da flora do esfregaço.
- e) O laudo deverá conter indicações dos tipos celulares presentes no esfregaço, destacando as células escamosas, metaplasia escamosa, endocérvice, entre outras.

**3.** O câncer do colo uterino demora muitos anos para se desenvolver, sendo que as alterações das células que podem desencadear a doença são descobertas facilmente através do exame de Papanicolau, por isso é fundamental a sua realização periódica. Além disso, as alterações hormonais desencadeadas nas diferentes fases do ciclo menstrual induzem modificações celulares que podem ser visualizadas no teste de Papanicolau.

Analise as seguintes afirmativas, marcando-as como verdadeiras ou falsas:

(     ) Durante o fluxo menstrual, período em que dificilmente será realizada a coleta para análise pela citologia cervicovaginal, podem ser visualizadas células endometriais aglomeradas, tanto do epitélio como do estroma, assim como leucócitos.

( ) Na fase estrogênica do ciclo menstrual, poderá ser observada no esfregaço a presença do muco cervical, que formará uma estrutura cristalina (semelhante a um padrão de samambaia) e desaparece próximo da ovulação, tornando-se líquido.

( ) Durante a fase menstrual, os esfregaços vaginais, entre o primeiro e o quinto dia do ciclo, terão células epiteliais escamosas, principalmente do tipo intermediário, eritrócitos, restos celulares, glóbulos brancos, células estromais isoladas ou agrupadas com tamanhos variáveis e poucas células glandulares endocervicais.

Agora, assinale a alternativa que apresenta a sequência correta:

- a) V, V, V.
- b) F, F, F.
- c) F, V, V.
- d) F, F, V.
- e) V, V, F.

# Referências

- ALMADA, Luiz. **Papanicolau, câncer de colo de útero**: dicas. 2008. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=pyCLXDreSdg>>. Acesso em: 30 set. 2017.
- ARAÚJO, Samuel Regis. **Citologia e histopatologia básicas do colo uterino para ginecologistas**: "uma sessão de slides": a mente aprende melhor por imagens. Curitiba: VP, 1999.
- CONSOLARO, Maria Edilaine Lopes; MARIA-ENGLER, Silvy Stuchi. **Citologia clínica cervicovaginal**: texto e atlas. São Paulo: Roca, 2012.
- DOC DROPS. **Anatomia do sistema reprodutor feminino**: esplanologia. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=LtHKtT4ldVI>>. Acesso em: 15 ago. 2017.
- LÓPEZ, Aldo. **Colposcopia e biópsia por suspeita de HPV**. 2014. Disponível em: <<https://www.youtube.com/watch?v=2v1YBKVBQBk>>. Acesso em: 30 set. 2017.
- MOLINARO, Etelcia Moraes; CAPUTO, Luzia Fatima Gonçalves; AMENDOEIRA, Maria Regina Reis. **Conceitos e métodos para a formação de profissionais da área de saúde**. Rio de Janeiro: EPSJV/IOC, 2009.
- SILVA, Gislaíne Paes Ferreira; CRISTOVAM, Priscila Cardoso; VIDOTTI, Daniela Berguio. O impacto da fase pré-analítica na qualidade dos esfregaços cervicovaginais. **Rev. Bras. Anal. Clin.**, Rio de Janeiro, mar. 2016. Disponível em: < <http://www.rbac.org.br/artigos/o-impacto-da-fase-pre-analitica-na-qualidade-dos-esfregacos-cervicovaginais/>>. Acesso em: 30 set. 2017.
- SILVA, José Alencar Gomes da. **Estimativa 2016**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015. Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/bvscontrolecancer/publicacoes/edicao/Estimativa\\_2016.pdf](http://www.inca.gov.br/bvscontrolecancer/publicacoes/edicao/Estimativa_2016.pdf)>. Acesso em: 15 ago. 2017.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA. **Vídeo sobre coleta do Papanicolau**. 2010. Disponível em: <<https://youtu.be/95-t3FeiAXk?t=48>>. Acesso em: 15 set. 2017.
- TELESSAÚDE ALAGOAS. **Vídeo sobre técnicas de coleta e fixação em citologia oncológica**. 2015. Disponível em: <[https://www.youtube.com/watch?v=laDdplyd\\_7w](https://www.youtube.com/watch?v=laDdplyd_7w)>. Acesso em: 15 set. 2017.
- TV UOL. **Entenda como o câncer se desenvolve e suas possíveis causas**. 2011. Disponível em: <<https://tvuol.uol.com.br/video/entenda-como-o-cancer-se-desenvolve-e-suas-possiveis-causas-04028D183772D4C91326/>>. Acesso em: 15 ago. 2017.
- UNESPTV. **Filosofia da educação**: Descartes. 2010. Disponível em: <<http://www.youtube.com/watch?v=M3oLEGlzs6k>>. Acesso em: 17 jan. 2016.



# Microflora e microrganismos patogênicos do sistema reprodutor feminino

## Convite ao estudo

Prezado aluno, neste momento iniciamos o estudo sobre a microflora e os microrganismos patogênicos do sistema reprodutor feminino; iremos ressaltar as influências hormonais da idade da mulher, incluindo as fases do ciclo menstrual em citologia ginecológica. Além disso, veremos a morfologia dos diferentes tipos de padrões de esfregaços (normotróficos, hipotróficos, hipertróficos e citolíticos). A citopatologia diagnóstica, como conhecemos atualmente, teve início a partir de uma investigação das mudanças hormonais do epitélio vaginal durante o ciclo menstrual, realizada por Papanicolau e Stockard, que acabaram por descobrir e estudar as células cancerosas. Essas variações no padrão citológico fundamentam-se na característica do epitélio estratificado escamoso não queratinizado de ter receptores hormonais, os quais controlam a maturação e a diferenciação celular. Aprenderemos que a citologia cervicovaginal tem papel crucial no reconhecimento das modificações inflamatórias e infecciosas do trato genital feminino, denominadas pelo Sistema Bethesda para diagnóstico citológico como alterações celulares reativas. Dessa forma, a citologia será capaz de avaliar a intensidade da reação inflamatória, acompanhar a evolução do processo e, em certas situações, determinar o agente causador do processo infeccioso. Técnicas de microbiologia serão necessárias para a determinação específica do agente causal de doenças infecciosas.

Um elevado número de microrganismos, sendo a grande maioria bactérias, é conhecido por colonizar a região vaginal. Algumas dessas bactérias, como as espécies de *Lactobacillus*,

estão adaptadas às especificidades da região vaginal, sendo um indicativo de condições saudáveis. Alterações dramáticas nos tipos e nas quantidades relativas da flora microbiana na região vaginal podem levar a doenças. Veremos que os microrganismos vaginais mais frequentemente isolados em cultura são lactobacilos, *Streptococcus* spp. e *Staphylococcus epidermidis* e *Gardnerella vaginalis* e que podemos encontrar também *Escherichia coli* e *Clostridium* spp. Além disso, doenças metabólicas, como o diabetes melito, podem favorecer a colonização e a infecção por *Candida* spp. Aprenderemos, ainda, que alguns fatores podem influenciar a composição da microbiota vaginal, entre eles, os fatores hormonais, alguns fármacos ou doenças e fatores locais vaginais (traumas, uso de contraceptivos vaginais, abortos, entre outros).

Ao final da segunda unidade, você irá adquirir a competência geral de reconhecer os principais microrganismos colonizadores da flora vaginal e uterina, patogênicos ou formadores da microflora, identificar os principais critérios celulares característicos da inflamação no colo uterino, bem como conhecer os HPVs oncogênicos (HPV – papiloma humano viral) e suas correlações com a etiologia do câncer de colo uterino. Durante essa unidade, iremos elaborar tabelas diferenciando o diagnóstico normal e inflamatório em citopatologia ginecológica e interpretaremos laudos na área. Para compreendermos o assunto e atingirmos as competências e os objetivos da disciplina, continuaremos acompanhando nas situações-problema alguns casos hipotéticos para que você se aproxime dos conteúdos teóricos juntamente com a prática. No decorrer deste livro didático, iremos trabalhar com situações que podem ocorrer em um laboratório de citopatologia, interferindo no resultado final da análise, e vamos juntos buscar soluções e práticas adequadas.

## Seção 2.1

### Influências hormonais e tipos de esfregaços

#### Diálogo aberto

Nesta seção, vamos continuar acompanhando o estágio de Ana Beatriz em um laboratório especializado em citopatologia, assim como os anseios da paciente, a sra. Maria Sílvia, com a condução dos seus exames no hospital. A sra. Maria Sílvia resolveu conversar com a estagiária sobre aspectos ligados à sua intimidade, relatou a Ana Beatriz que estava tendo alguns sintomas estranhos: um suor intenso, uns calores extremos, sentia-se cansada e irritada o tempo todo. A paciente não sabia mais o que fazer para diminuir essas sensações e a sua ansiedade. Contou para a Ana Beatriz que esses sintomas estavam ligados à idade dela e à interrupção dos ciclos menstruais (na linguagem da sra. Maria, à parada nas regras). Relatou também, muito envergonhada, que estava tendo episódios frequentes de infecção urinária, apesar de “ser muito limpinha”, conforme suas próprias palavras.

Dessa forma, chegamos à situação-problema desta seção. Ana Beatriz se questionou a respeito de como essas alterações hormonais poderiam influenciar nos sintomas da sra. Maria, assim como o fato relatado de que a paciente estava tendo infecções urinárias frequentes. Ana Beatriz gostaria de explicar para a sra. Maria o porquê dessas infecções recorrentes e também se o exame de Papanicolau poderia demonstrar se ela já se encontrava na menopausa. Vamos ajudar Ana Beatriz a sanar essas dúvidas?

Tendo em vista todas essas indagações e incertezas que a estudante está encontrando no estágio, várias dúvidas poderão ser eliminadas se você estudar com atenção os conteúdos do *Não pode faltar!* Nele estão descritas as influências hormonais da idade da mulher e das fases do ciclo menstrual em citologia ginecológica. Além disso, estão descritos também a visualização dos esfregaços cervicovaginais durante as diferentes fases hormonais na vida de uma mulher.

## Não pode faltar

### Influências hormonais da idade da mulher e das fases do ciclo menstrual em citologia ginecológica

Os epitélios do colo uterino e da vagina se comportam como espelhos da atividade hormonal, os estrogênios induzem a maturação epitelial completa, levando à predominância das células escamosas superficiais maduras nos esfregaços citológicos. Por outro lado, a progesterona produz efeitos contrários aos estrogênios, inibindo o processo de maturação celular. Dessa forma, a ausência de estrogênios e hormônios relacionados provoca uma acentuada queda no nível de maturação do epitélio escamoso, o que denominamos de atrofia.

O epitélio glandular endocervical também se modifica com as influências hormonais, no entanto, essas alterações são mais discretas, portanto mais difíceis de serem avaliadas. Na Unidade 1, Seção 3, vimos como são as variações do epitélio do colo uterino durante as fases do ciclo menstrual.

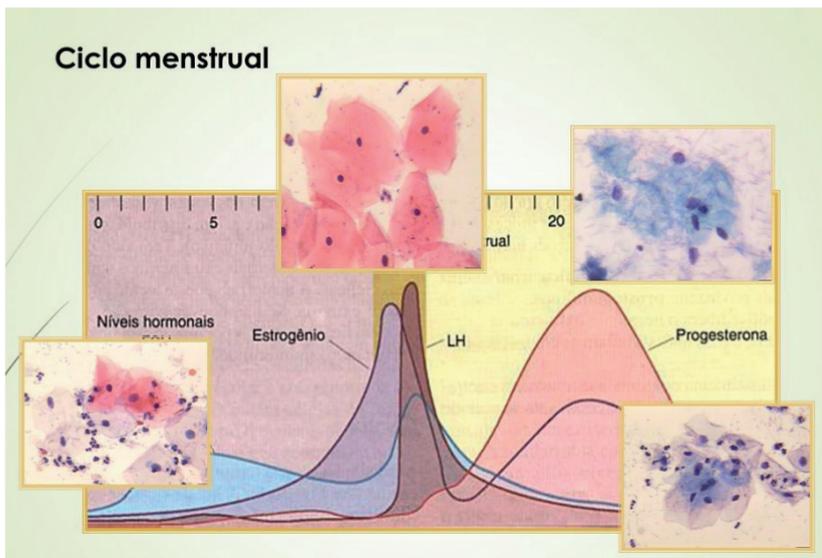
Na lactância e na infância, os esfregaços são atróficos, caracterizando o colo uterino na infância até o momento da menarca. No entanto, logo após o nascimento, os esfregaços vaginais refletem a atividade hormonal materna. Eles são compostos por células escamosas superficiais intermediárias e poucas células naviculares.

Com a aproximação da menarca, o epitélio escamoso passa a ter uma maturação gradual, precedendo o início das primeiras menstruações. A indicação da avaliação dos aspectos citológicos de uma menina pode ser a presença de infecções vaginais, tais como a tricomiase. A citologia vaginal em meninas permite também a investigação de distúrbios hormonais, dentre eles, a puberdade precoce e os tumores ovarianos, os quais sintetizam hormônios. Vale a pena recordar que o ciclo menstrual é um processo controlado pela hipófise com a mediação dos ovários. O intuito final desse processo é organizar o endométrio para uma possível gravidez.

No endométrio, o ciclo menstrual se caracteriza por três fases: menstrual (1º ao 5º dia), estrogênica ou proliferativa (6º ao 14º dia), que finaliza no momento da ovulação, e progestacional ou secretora (15º dia ao 28º dia). Na fase secretória, o endométrio se encontrará

rico em glicogênio, estará receptivo à implantação do ovo. Se não houver gravidez, o endométrio descamará e o ciclo será reiniciado. As variações hormonais vistas durante o ciclo menstrual também interferem com os epitélios escamoso e endocervical, podendo, portanto, ser acompanhados nos esfregaços cervicovaginais, conforme demonstrado na Figura 2.1.

Figura 2.1 | Mucosa vaginal durante o ciclo menstrual: fase menstrual, fase estrogênica, fase pós-ovulatória e fase lútea ou progestacional



Fonte: <<http://slideplayer.com.br/4893456/16/images/48/Ciclo+menstrual.jpg>>. Acesso em: 12 out. 2017.

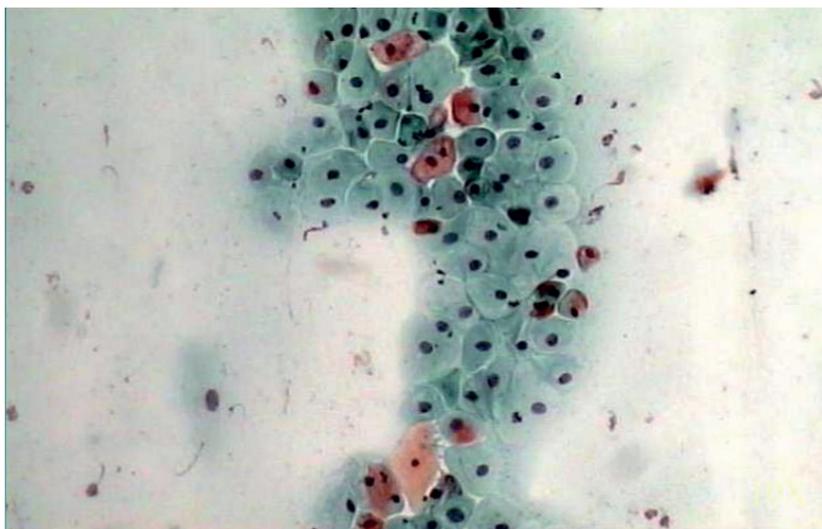
Na menopausa, ocorre o desaparecimento dos ciclos menstruais normais, isso é devido ao decréscimo na produção de hormônios esteroidais. A menopausa ocorre de forma progressiva e os eventos decorrentes das alterações hormonais se refletem nos esfregaços cervicovaginais. Três aspectos citológicos podem ser evidenciados e reconhecidos durante a menopausa:

1. Nas fases iniciais da menopausa, as imagens citológicas serão parecidas com aquelas do período pós-ovulatório do ciclo menstrual, tendo como característica a baixa atividade estrogênica. Há predomínio das células escamosas intermediárias, no entanto, as células escamosas superficiais ainda estão presentes. Nos casos de mulheres sexualmente

ativas, esse tipo de esfregaço pode persistir durante muitos anos após o início da menopausa.

2. Após um tempo, que varia de alguns meses a vários anos, dependendo da mulher, a atividade estrogênica decai progressivamente. Haverá um predomínio de células intermediárias agrupadas, algumas das quais possuem depósitos amarelados de glicogênio (células naviculares). Esses esfregaços podem apresentar uma preponderância de células intermediárias agrupadas, conforme visualizado na Figura 2.2, quadro atrófico, mostrando um agrupamento de células escamosas parabasais, poucas células intermediárias e superficiais, esfregaço característico de menopausa tardia e da infância.

Figura 2.2 | Esfregaço característico de menopausa tardia e da infância

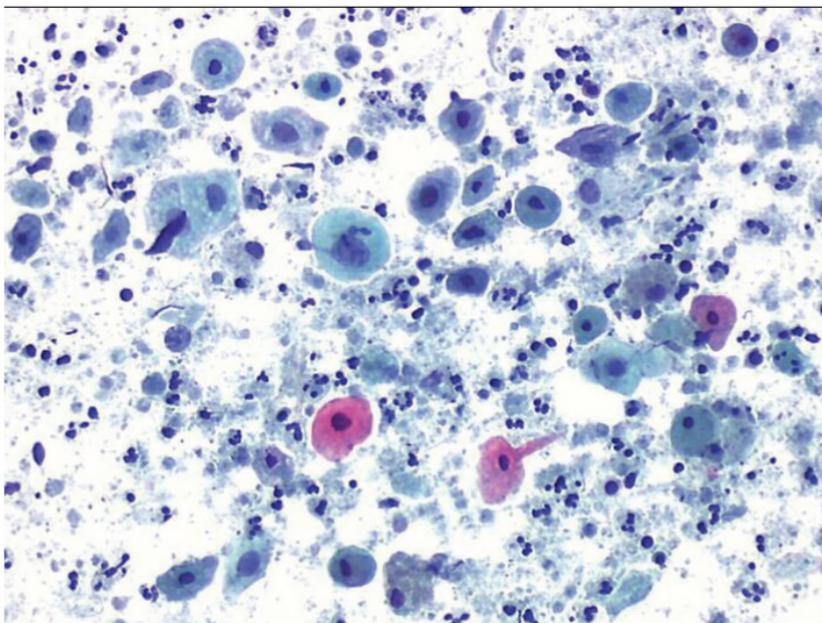


Fonte: <[http://images.slideplayer.com.br/62/11808412/slides/slide\\_17.jpg](http://images.slideplayer.com.br/62/11808412/slides/slide_17.jpg)>. Acesso em: 12 out. 2017.

3. O terceiro aspecto visualizado nos esfregaços de mulheres na menopausa é a presença significativa de células parabasais, devido à reduzidíssima produção estrogênica. Pode ser possível a visualização de escassas células intermediárias ou superficiais. Esses esfregaços espelham a ausência de maturação (atrofia) do epitélio escamoso, sendo por isso classificados como atróficos. A atrofia pode vir acompanhada de inflamação, decorrente da menor produção de muco endocervical, que induz o dessecamento dos epitélios.

Esfregaços atróficos são típicos de menopausa tardia, as células parabasais dessecadas possuem um aspecto achatado e, em consequência, possuem aparência maior, contendo núcleos grandes e pálidos. O dessecamento também induz eosinofilia citoplasmática, que pode ser acompanhada de picnose nuclear, cariorexe e variação no tamanho e na forma das células escamosas. Podemos encontrar células alongadas com núcleos também pouco corados e alongados. A picnose nuclear pode sugerir hiper cromasia nuclear. Avaliando todas essas alterações em conjunto, fica confusa a interpretação desses fenômenos, dificultando o diagnóstico, conforme visualização na Figura 2.3, que mostra o processo inflamatório e necrótico, contendo células parabasais e alterações degenerativas nucleares, bem como exsudato inflamatório com granulações basofílicas.

Figura 2.3 | Esfregaço atrófico menopausal



Fonte: <<http://slideplayer.com.br/3631784/11/images/24/Atrofia+com+inflama%C3%A7%C3%A3o.jpg>>. Acesso em: 12 out. 2017.



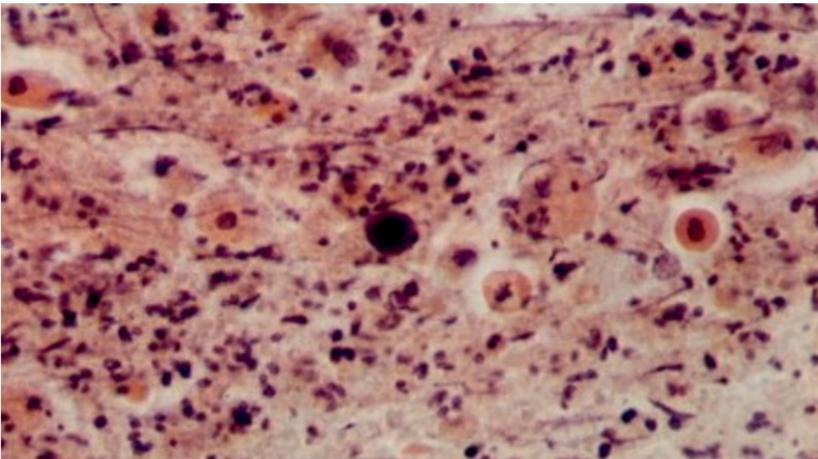
## Assimile

Para acompanhar mais facilmente nossa discussão, alguns conceitos são pertinentes de serem assimilados com maior ênfase para facilitar a compreensão da citopatologia oncológica:

- Picnose nuclear: intensa contração e condensação da cromatina, tornando o núcleo intensamente basófilo, de aspecto homogêneo e bem menor que o normal.
- Hiperchromasia nuclear: maior afinidade tintorial do núcleo. Os núcleos se coram mais intensamente. Deve-se à maior riqueza de DNA.
- Cariorexe: fragmentação e dispersão do núcleo no citoplasma.
- Cariopicnose: o núcleo pode se retraindo, torna-se escuro e não se pode distinguir os grânulos de cromatina.

Na atrofia menopausal, podemos visualizar nos esfregaços a presença de corpos densos com formato oval ou esférico, que normalmente apresentam características cianofílicas, ou ainda eosinofílicas, características das fases avançadas da menopausa. Esses corpos azuis podem apresentar tanto muco condensado como células parabasais degeneradas e ser interpretados de forma confusa como células cancerosas (Figura 2.4). Nessa figura, pode-se verificar corpos azuis, células inflamatórias, muitos restos celulares no fundo do esfregaço e a presença de células parabasais contendo alterações degenerativas variadas. Na região central do campo está uma estrutura redonda corada em azul escuro, achados comuns em esfregaço atrófico, que poderiam causar suspeita de malignidade.

Figura 2.4 | Vaginite atrófica



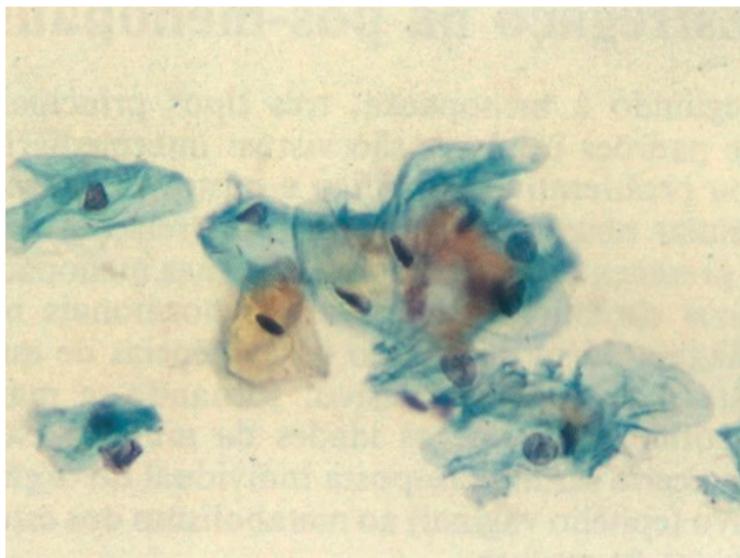
Fonte: <[https://citopato.files.wordpress.com/2017/08/091\\_jpg.jpg?w=560](https://citopato.files.wordpress.com/2017/08/091_jpg.jpg?w=560)>. Acesso em: 12 out. 2017.

Durante a gravidez, a citologia vaginal não apresenta mais as variações cíclicas. Com o avanço da gestação, assume um padrão secundário a ação progestacional. Dessa forma, nas primeiras seis semanas de gravidez, os esfregaços apresentam um aspecto semelhante ao período pré-menstrual e podem ter como característica um discreto efeito estrogênico.

Classicamente, o esfregaço gestacional é composto por lâminas de células escamosas intermediárias, acompanhadas por abundantes células naviculares, lactobacilos e citólise (apenas a partir do terceiro trimestre da gravidez). Apesar dessas mudanças, os aspectos citológicos visualizados nas gestantes não são específicos, podendo ocorrer também em fases iniciais da menopausa e em certos estados de amenorrea.

Na gravidez, alterações decíduais podem ser visualizadas no estroma do colo uterino. Nos esfregaços cervicais, haverá a presença de células grandes com citoplasma abundante, com discreta vacuolização, de natureza basofílica ou eosinofílica. Além disso, possuem grandes núcleos, podendo ser visíveis os nucléolos, sendo que algumas vezes os núcleos das células decíduais tornam-se picnóticos e hiper cromáticos, o que pode induzir a identificá-las erroneamente como células neoplásicas. Na Figura 2.5, verifica-se algumas características observadas no esfregaço cervicovaginal na gestação. Células mostram um citoplasma dobrado e são moldados juntos, com as bordas enroladas, resultando na composição de formas características na descrição das células "naviculares". Os núcleos podem ser ovoides e colocados excêntrica e a névoa amarela em algumas células indica a presença de glicogênio.

Figura 2.5 | Esfregaço cervical gestacional



Fonte: <[https://citopato.files.wordpress.com/2016/12/007\\_jpg.jpg](https://citopato.files.wordpress.com/2016/12/007_jpg.jpg)>. Acesso em: 12 out. 2017.

Trofismo do epitélio: as modificações nos níveis de estrógeno e progesterona são eventos característicos da vida de uma mulher e induzem alterações em seus esfregaços cervicovaginais. Isso ocorre porque os hormônios sexuais se ligam a proteínas receptoras citoplasmáticas específicas que entram no citoplasma, ligam-se a receptores específicos do DNA e induzem, no final, a síntese de proteínas específicas, que são expressas no citoplasma das células-alvo.

O estrógeno, ao se ligar em receptores específicos do epitélio estratificado escamoso não queratinizado, induz sua proliferação, maturação e estratificação. Lembre-se de que esse epitélio reveste a porção infravaginal do colo uterino e da vagina. Dessa forma, há uma estreita relação entre o estado trófico e o nível do hormônio estrógeno. Quando os níveis de estrógeno são baixos, a análise citológica demonstra um baixo número de células escamosas superficiais eosinofílicas, com redução da microbiota de lactobacilos, com conseqüente aumento no pH vaginal, propiciando a predisposição a infecções vaginais. Além disso, a redução ou a ausência do estrógeno diminui significativamente os mecanismos essenciais que levam à lubrificação vaginal. Por outro lado, a progesterona promove a proliferação do epitélio vaginal e inibe o processo de maturação celular. Nesse sentido, quando os níveis de

progesterona são superiores aos do estrogênio, haverá o predomínio citológico de células escamosas do tipo intermediário.



### Exemplificando

Segundo Lustosa et al. (2002), existem diversos índices para classificar as influências hormonais no epitélio vaginal e urinário, sendo mais utilizados o índice de maturação celular, o índice de cariopinicose e de eosinofilia. O que apresenta mais informações é o índice de maturação celular ou de Frost, o qual avalia a proporção relativa de células parabasais, intermediárias e superficiais do epitélio vaginal (P/I/S). Em contraste, o valor de maturação ou índice de Meisels é calculado a partir do índice de maturação celular e corresponde ao somatório do número das células profundas multiplicadas por zero, do número de células intermediárias multiplicadas por meio e do número de células superficiais multiplicadas por um, porém esses índices não são indicados para laudos citológicos destinados à conduta clínica.

O epitélio escamoso pode apresentar diferenças quanto ao trofismo e possui quatro padrões citológicos diferenciados; alguns deles podem ser visualizados na Figura 2.6:

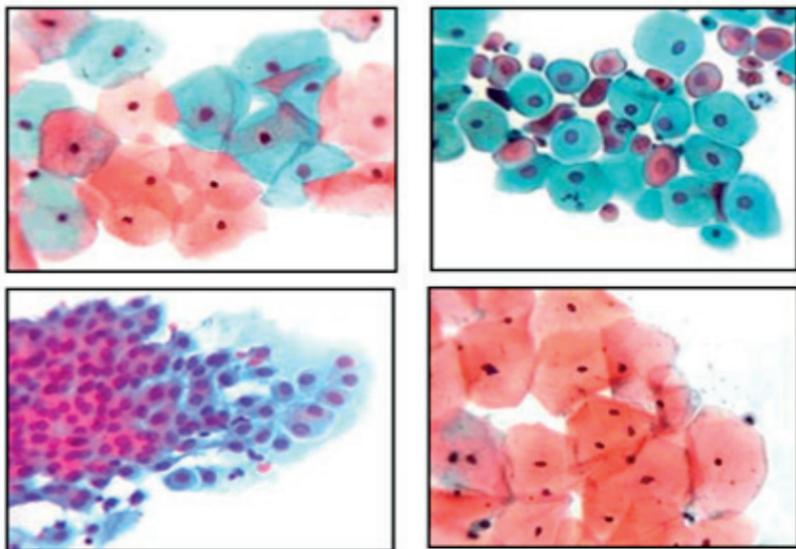
- Hipertrófico: quando, no esfregaço, há apenas células escamosas do tipo superficial e intermediária, havendo à prevalência de células escamosas superficiais em relação às intermediárias. É denominado como estrogênico, visto que é visualizado quando o nível de estrogênio está predominando, o que leva à indução da maturação celular.

- Normotrófico: quando, no esfregaço, há apenas células escamosas do tipo superficial e intermediário; pode haver predominância de células intermediárias. Esse tipo de esfregaço ocorre quando a mulher apresenta maior taxa de secreção de progesterona ou equilíbrio entre os hormônios ovarianos.

- Hipotrófico: quando, no esfregaço, é encontrado predomínio de células escamosas do tipo intermediário, no entanto, com presença de células parabasais. Esse padrão de esfregaço é comum quando a menina começa a secretar os hormônios ovarianos ou em mulheres na pré-menopausa.

- Atrófico: quando, no esfregaço, há o predomínio de células escamosas do tipo parabasal em relação às células intermediárias. Há uma acentuada redução no nível de maturação do epitélio, assim as células escamosas superficiais tendem a desaparecer. Esse padrão de esfregaço, conforme comentamos anteriormente, é característico de mulheres em menopausa tardia.

Figura 2.6 | Esfregaços trófico e hipotrófico (imagens superiores); esfregaços atróficos (imagens inferiores)



Fonte: Araújo (1999, p. 112).

Nos esfregaços atróficos, é possível visualizar a descamação em grandes placas celulares, sugestivo de hipoestrogenismo, com predomínio de células superficiais.

Resumidamente, por influência direta do estado hormonal da mulher, o aspecto do esfregaço cervicovaginal se altera durante o ciclo, apresentando padrões distintos ao longo da vida da mulher, de acordo com maior ou menor aporte hormonal e, em alguns casos, com o excesso ou a deficiência mantida em períodos prolongados. Devemos sempre lembrar que a análise do trofismo em laudo citológico deve ser sempre comparada, de forma correlacionada, com a situação clínica da mulher.

Dessa forma, em crianças e em mulheres mais idosas, teremos esfregaços do tipo atrófico, valendo a pena destacar que a palavra “atrófico” se refere sempre à característica do epitélio escamoso, não é obrigatoriamente relacionado à idade ou mesmo à senilidade, visto que pode ser encontrado em crianças e também em mulheres no pós-parto, ou seja, são alterações fisiológicas. Por outro lado, o esfregaço hipotrófico indica ação hormonal presente, porém em níveis reduzidos, e pode ser encontrado no climatério, na menopausa inicial e na fase de menarca com o uso de alguns anticoncepcionais hormonais de baixa dosagem. Em contraste, o diagnóstico de hiperestrogenismo é mais complicado de ser realizado em citologia, visto que o pico ovulatório na maioria das mulheres induz transitoriamente um aumento de células superficiais.



### Pesquise mais

Saiba mais sobre o Padrão hormonal feminino: menopausa e terapia de reposição, acessando o artigo científico publicado na Revista Brasileira de Análises Clínicas. Disponível em: <<http://www.rbac.org.br/artigos/padrao-hormonal-feminino-menopausa-e-terapia-de-reposicao-48n-3/>>. Acesso em: 12 de out. 2017.

Oliveira et al. (2012) nos mostram que os hormônios são responsáveis pela comunicação entre os diversos órgãos no nosso organismo. As mulheres em idade reprodutiva produzem todas as classes de hormônios esteroidais, estrógenos, progesterona e androgênios. Níveis normais de estrógenos estão associados ao desenvolvimento das características sexuais femininas. Alterações rítmicas na secreção dos hormônios femininos e mudanças morfológicas nos ovários e órgãos sexuais são características dos ciclos reprodutivos femininos. A maturação e a diferenciação do epitélio do colo uterino respondem à ação hormonal do estrógeno e da progesterona, determinando o predomínio de células de determinado grau de diferenciação, de acordo com a faixa etária e a fase do ciclo menstrual. A reposição hormonal com estrógeno previne a osteoporose, assim como os sintomas relacionados à diminuição do estradiol.



Sobre as alterações hormonais e as informações constantes no folder que descreve as fases da mulher: será que a altura de uma mulher tem a ver com a idade da menarca? Será que alguns alimentos podem aliviar os sintomas da menopausa?

Figura 2.7 | Fases hormonais da mulher

## Ciclo menstrual

Ginecologista José Bento e endocrinologista Antônio Roberto Chacra detalham início e fim da vida fértil feminina

### Menarca



Essa fase, em que a menina vira biologicamente uma mulher, pode ocorrer dos 9 aos 16 anos

A primeira menstruação marca o término da infância e o começo da vida adulta

No início da vida fértil, nem sempre a menina menstrua todo mês. Às vezes, leva até três meses entre um ciclo e outro e cerca de um ano para o processo se normalizar



1♀

200.000.000♂

Por mês, a mulher produz um único óvulo. Já no homem, há fabricação de 200 milhões de espermatozoides por dia, renovados a cada ejaculação

Durante a gravidez e a amamentação, a mulher não ovula e a libido diminui

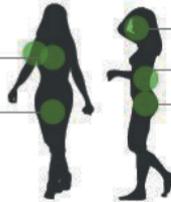


### Principais sintomas

**Cólicas**  
**Corimentos claros**  
**Irritabilidade**

O que dá o "clique" no cérebro é o Índice de massa corporal (IMC). Acima dos 40 kg, o corpo entende que chegou a hora de menstruar

O odor nas axilas fica mais forte  
Os seios crescem, a auréola fica mais pigmentada e o mamilo se torna mais saliente  
Os pelos pubianos engrossam



a pele começa a ter cravos e espinhas  
a coluna apresenta uma leve lordose  
há aumento de gordura no bumbum e nos quadris

Menarca entre 14 e 15 anos



Menarca entre 10 e 11 anos



Quanto mais o corpo demora para ajustar a data da menstruação, maior é o crescimento da menina

### Orientações

Em geral, essa é uma fase de sofrimento por causa das mudanças bruscas do corpo. Por isso, os pais devem dar orientações adequadas

### Falar de sexo

É importante para a menina entender que as alterações hormonais são indícios da menarca ou da TPM e para evitar relações precoces

### Para amenizar sinais

Recomenda-se fazer atividades físicas (como aeróbica, natação e balé) e evitar gorduras, frituras, doces e refrigerantes

## Menopausa

É a última menstruação da mulher, quando a produção de hormônios cai drasticamente. O período que antecede essa fase é conhecido como climatério e se estende por até dois anos antes e dois anos depois



g1.com.br

## Genética

O componente hereditário interfere tanto na menarca quanto na menopausa

## Dicas

Nem todas as mulheres precisam de reposição hormonal. Entre as dicas para passar bem por esse período estão: usar cremes vaginais nas relações sexuais, passar hidratante na pele e fazer ginástica para não ganhar peso

## Alimentos

Leite de soja, frutas, verduras, legumes, sucos naturais, queijo branco, pão e arroz integrais, linhaça e carnes grelhadas ajudam a produção hormonal

Fonte: <<http://s.glbimg.com/jo/g1/ff/original/2011/05/18/menarcamenopausa.jpg>>. Acesso em: 12 out. 2017.

## Sem medo de errar

Durante o estágio supervisionado em um laboratório especializado em citopatologia, Ana Beatriz está aprendendo na prática sobre como conviver com as pacientes e auxiliá-las em seus questionamentos em relação aos exames. Nesse momento, Ana Beatriz está em dúvida sobre como é o esfregaço cervicovaginal de pacientes em menopausa, além disso, quer explicar para a sra. Maria Sílvia se as infecções frequentes que ela tem estão relacionadas com a idade e com as variações hormonais.

Inicialmente, Ana Beatriz leu no *Não pode faltar* do livro didático de *Citopatologia Oncótica* sobre as alterações cervicovaginais que podem ser visualizadas no esfregaço na menopausa. Esse tipo de esfregaço é considerado atrófico, devido à reduzida ação do hormônio estrógeno. Juntamente com o hipoestrogenismo encontrado na menopausa, ocorrem alterações do pH e da flora vaginal, esses eventos podem predispor as mulheres na menopausa a infecções urinárias.

Ana Beatriz decidiu investigar o mecanismo de ação que leva a essas modificações no pH e na microbiota vaginal. Ela verificou que o estrógeno está relacionado com a deposição de glicogênio nas células vaginais. Através da degradação enzimática induzida por

microrganismos da flora vaginal, esse glicogênio é convertido em ácido láctico. Dessa forma, quando a mulher está na menopausa, ocorre uma redução dos níveis de estrogênio, tornando o epitélio extremamente delgado, o que leva a uma diminuição ou à ausência total de glicogênio.

Como consequência, a redução do glicogênio leva a uma diminuição parcial dos lactobacilos e à elevação do pH vaginal. Essa alteração na flora vaginal e no pH propiciam a proliferação de outras bactérias, incluindo *Streptococcus*, coliformes e difteroides, predispondo as mulheres a infecções genito-urinárias.

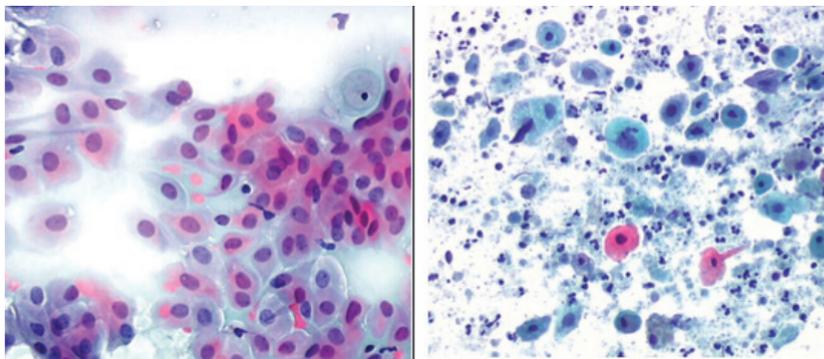
## Avançando na prática

### Menopausa ou lesões cancerosas?

#### Descrição da situação-problema

Ana Beatriz continuou pensando nos exames da sra. Maria Silvia, observou a lâmina e reparou que as células têm alterações significativas na morfologia celular, que a princípio parecem com lesões de baixo e de alto grau do epitélio escamoso, inclusive com características de células neoplásicas. Observe as lâminas obtidas da amostra coletada na sra. Maria na Figura 2.8.

Figura 2.8 | Esfregaço da sra. Maria mostrando atrofia



Células parabasais de variadas formas (alongadas e outras arredondadas). Presença de núcleos picnóticos e outros em cariólise. Restos celulares amorfos ou inflamatórios estão associados.

Fonte: <<https://screening.iarc.fr/pic/cyto6410.jpg>>; <<https://screening.iarc.fr/pic/cyt15395.jpg>>. Acesso em: 13 out. 2017.

De acordo com a observação das células, podemos verificar a presença de células com citoplasma eosinófilo denso (denominada atrofia vermelha de Koss). Destacam-se células parabasais com relação núcleo-citoplasma aumentada; células parabasais isoladas ou formando fragmentos tissulares, apresentam uma hipertrofia nuclear com cromatina pálida e de aspecto borrado. Células intermediárias com binucleação ou multinucleação também podem ser visualizadas. Formas pleomórficas com núcleos volumosos, borrados, pálidos ou hipercromáticos são frequentes, confundindo a interpretação do esfregaço.

### Resolução da situação-problema

E agora? Como interpretar os esfregaços observados? Ana Beatriz pesquisou a respeito e descobriu que é muito importante o citologista ter os dados da paciente em mãos e também que o laudo poderá ser descritivo e quantitativo. Na descrição, serão ressaltadas as características citomorfológicas relevantes, correlacionando-as com a histórica clínica da paciente. Por outro lado, o laudo quantitativo poderá usar índices como o eosinofílico, de agrupamento, picnótico e o índice de maturação. Esse último é feito contando-se 100 células e determinando-se a porcentagem de células basais, intermediárias e superficiais.

### Faça valer a pena

**1.** A citologia vaginal pode auxiliar na investigação de alterações hormonais ou outras do ciclo menstrual. Na menopausa, devido às modificações fisiológicas marcantes, a mulher pode ter sintomas como fogachos, irritabilidade, fadiga, ansiedade, entre outros distúrbios. Esses sintomas estão relacionados com os níveis reduzidos de estrógeno.

Essas alterações fisiológicas podem se refletir no esfregaço vaginal que, no caso da menopausa, será do tipo:

- a) Atrófico.
- b) Normotrófico.
- c) Hipertrofico.
- d) Hipotrófico.
- e) Eutrófico.

**2.** Na atrofia observada na menopausa tardia, podemos visualizar nos esfregaços a presença de corpos densos que possuem formato oval ou esférico, que normalmente apresentam características cianofílicas ou ainda eosinofílicas. Esses corpos azuis podem apresentar tanto muco condensado como células parabasais degeneradas e podem ser interpretados erroneamente como células cancerosas.

De acordo com o texto, uma maneira de minimizar essa interpretação errônea entre esfregaço típico de menopausa tardia e esfregaço com características cancerosas é:

- a) O citologista deve ser informado sobre os dados clínicos da paciente, incluindo idade, data do último ciclo menstrual, utilização de tratamento hormonal, dentre outras informações.
- b) A avaliação do esfregaço coletado em fases distintas do ciclo menstrual.
- c) Realizar outros testes de diagnóstico e repetir o exame de Papanicolau passados seis meses da primeira análise.
- d) Os hormônios não interferem no esfregaço cervical, portanto a fase reprodutiva da mulher não interfere nas análises.
- e) Apenas em gestantes temos modificações nos esfregaços ligados às variações hormonais.

**3.** O epitélio escamoso pode apresentar diferenças quanto ao trofismo e possui quatro padrões citológicos diferenciados, refletindo a maturação e a diferenciação do colo uterino em resposta à atividade hormonal do estrogênio e da progesterona. Marque como verdadeiras (V) ou falsas (F) as seguintes afirmativas:

I– ( ) Esfregaço hipertrófico: quando, no esfregaço, há apenas células escamosas do tipo superficial e intermediária, havendo a prevalência de células escamosas superficiais em relação às intermediárias. É denominado como estrogênico, visto que é visualizado quando o nível de estrogênio está predominando, o que leva à indução da maturação celular.

II– ( ) Esfregaço normotrófico: quando, no esfregaço, há apenas células escamosas do tipo superficial e intermediária, podendo haver predominância de células intermediárias. Esse tipo de esfregaço ocorre quando a mulher apresenta maior taxa de secreção de progesterona ou equilíbrio entre os hormônios ovarianos.

III– ( ) Esfregaço hipotrófico: quando, no esfregaço, é encontrado predomínio de células escamosas do tipo intermediária, no entanto com presença de células parabasais. Esse padrão de esfregaço é comum quando a menina começa a secretar os hormônios ovarianos ou em mulheres na pré-menopausa.

IV– ( ) Esfregaço atrófico: quando, no esfregaço, há o predomínio de células escamosas do tipo parabasal em relação às células intermediárias. Há

uma acentuada redução no nível de maturação do epitélio, assim as células escamosas superficiais tendem a desaparecer. Esse padrão de esfregaço é característico de mulheres em menopausa tardia.

Marque a alternativa com a sequência correta:

- a) V – V – V – V.
- b) V – F – F – F.
- c) V – F – V – V.
- d) V – V – V – F.
- e) F – F – F – V.

## Seção 2.2

### Tipos de esfregaços

#### Diálogo aberto

Você sabe que bactérias dentro do nosso organismo nem sempre são sinal de doença? Você sabe o que são probióticos e lactobacilos? Vamos aprender, nesta seção, que os lactobacilos têm uma função muito importante no colo uterino. Ana Beatriz continuava no laboratório de citopatologia realizando o seu estágio e aprendendo muito sobre rotina laboratorial e pesquisas em andamento no hospital. Uma dessas pesquisas investigava o uso de culturas lácticas probióticas em conjunto com a utilização de antibióticos tradicionais em infecções vaginais.

Ana Beatriz ficou surpresa com a pesquisa e se impressionou, pois que lactobacilos auxiliam para o melhor funcionamento da flora intestinal, isso ela já sabia, sendo que, normalmente, essas bactérias são consumidas em leites fermentados ou em iogurtes, mas que poderiam beneficiar a saúde íntima das mulheres, isso Ana Beatriz desconhecia. O estudo estava sendo coordenado pela equipe do farmacêutico Rodrigo Ranieri e, nessa pesquisa, as pacientes foram selecionadas e acompanhadas no Centro de Atenção à Saúde da Mulher.

A pesquisa avaliava grupos de pacientes com infecções vaginais, um deles constituído por mulheres com diagnóstico de vaginose bacteriana, outro com pacientes diagnosticadas com candidíase vulvovaginal e um grupo controle, constituído por mulheres saudáveis. Durante quatro semanas, as pacientes receberam o tratamento terapêutico adequado (antibióticos ou antifúngicos) e suplementação com cápsulas contendo os microrganismos probióticos ou placebo.

Ao final da pesquisa, o grupo verificou que houve um aumento da taxa de cura em ambos os grupos de mulheres que receberam a terapia tradicional e a suplementação com cápsulas contendo os probióticos, no entanto a cura foi maior nas pacientes que receberam a suplementação (em torno de 30% a mais na eficácia).

Ana Beatriz ficou intrigada com esses resultados e resolveu aprender mais sobre isso, então, resolveu investigar o mecanismo de ação dos probióticos sobre a região vaginal e também sobre o que seriam esses probióticos! Vamos acompanhá-la nesse trabalho investigativo?

Nesta seção, você terá acesso a informações de como é o esfregaço de um exame de Papanicolau considerado normal, tanto nas células quanto na flora, verificará as características da presença dos lactobacilos no esfregaço e será conduzido à aprendizagem de conceitos sobre alterações celulares benignas que estão associadas aos processos inflamatórios. Dessa forma, o *Não pode faltar* te ajudará a entender e a resolver a situação-problema.

## Não pode faltar

### Esfregaço de Papanicolau normal

Nesse caso, a amostra deve ser classificada como satisfatória e será aquela que apresenta células em quantidade representativa, bem distribuídas, fixadas e coradas, de tal maneira que a sua visualização permita uma conclusão diagnóstica. Os epitélios representados na amostra devem ser do tipo escamoso, glandular (não inclui o epitélio endometrial) e metaplásico, conforme vimos na Unidade 1, Seção 2. A indicação dos epitélios representados na amostra é uma informação obrigatória nos laudos citopatológicos.

A presença de células metaplásicas ou células endocervicais, representativas da junção-escamo-colunar (JEC), tem sido considerada como indicador da qualidade do exame, visto que elas se originam do local onde se situa a quase totalidade dos cânceres do colo do útero. No Brasil, o exame colpocitopatológico deve ser realizado em mulheres de 25 a 60 anos de idade, uma vez por ano e, após dois exames anuais consecutivos negativos, a cada três anos. Tal recomendação baseia-se em evidências sobre a evolução natural do câncer do colo do útero, que permite a detecção precoce de lesões pré-neoplásicas e o seu tratamento oportuno, graças à lenta progressão que apresenta para doença mais grave.

O câncer do colo do útero tem início a partir de uma lesão pré-invasiva, curável em até 100% dos casos (anormalidades epiteliais

conhecidas como displasia e carcinoma *in situ* ou diferentes graus de neoplasia intraepitelial cervical (NIC), que na maioria dos casos progride lentamente, por anos, antes de atingir o estágio invasor da doença (nessa situação a cura é mais difícil ou impossível). Segundo a OMS, estudos quantitativos têm demonstrado que, nas mulheres entre 35 e 64 anos, depois de um exame citopatológico do colo do útero negativo, um exame subsequente pode ser realizado a cada três anos, tendo a mesma eficácia da realização anual.

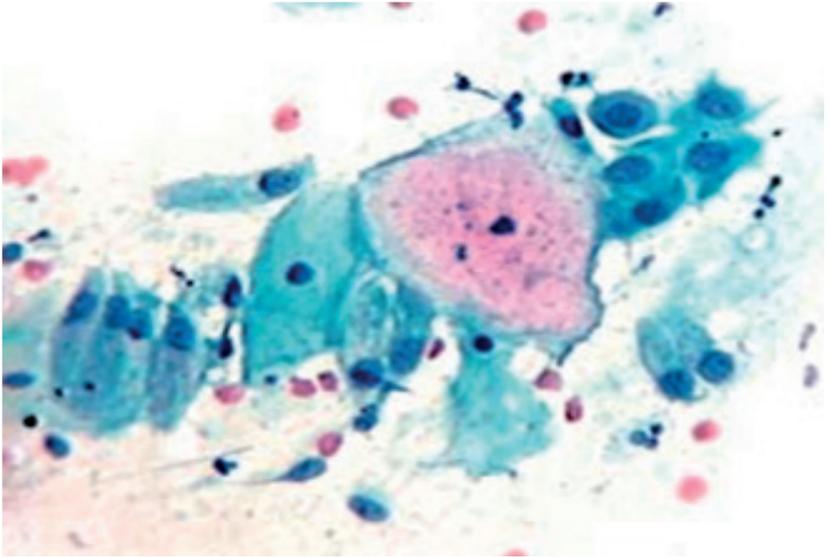
Dentro dos limites da normalidade no material examinado, é necessária, no laudo, a inclusão da expressão “no material examinado” com o objetivo de estabelecer, de forma clara e inequívoca, aspectos do material submetido ao exame. O princípio básico da citologia é a identificação das alterações na morfologia celular, visando à observação do citoplasma e do núcleo das células coradas pelo Papanicolau. As características citoplasmáticas sinalizam o grau de diferenciação celular que, quando se alteram, podem indicar diferenças em sua quantidade, forma e coloração, mostrando vacúolos, depósito anormal de proteínas, dentre outras características citoplasmáticas.

O núcleo, por outro lado, tem o seu aspecto analisado (a coloração, o tamanho e a morfologia da membrana nuclear), indicando se a célula está normal, saudável ou se apresenta alterações inflamatórias, pré-neoplásicas e neoplásicas. Revisando o que vimos na Unidade 1, Seção 2, sobre a junção escamo-colunar e a zona de transformação, lembraremos que a junção escamo-colunar representa um local de transição entre os epitélios da parte interna e externa do colo uterino e é denominada como JEC (junção escamo-colunar). Vimos que a localização da JEC varia, dependendo de fatores tais como a idade, o estímulo hormonal, o uso de anticoncepcionais, assim como a gestação. Quando o epitélio ectópico é exposto ao meio ácido vaginal, há a substituição por epitélio escamoso do tipo metaplásico (processo denominado metaplasia escamosa).

A irritação induzida pelo pH ácido vaginal leva ao surgimento de células subcolunares de reserva, com sua proliferação, há uma hiperplasia das células de reserva, formando o epitélio escamoso metaplásico. A junção entre esse novo epitélio do tipo metaplásico e o epitélio cilíndrico endocervical passa a ser denominado JEC funcional, e a região que se estende entre a JEC original e a funcional é conhecida

como zona de transformação. Esta é considerada normal quando contém metaplasia escamosa imatura e/ou madura em conjunto com as áreas de epitélio colunar, sem sinais evidentes de carcinogênese cervical. Ressalta-se que a identificação da zona de transformação durante a coleta do exame citológico é de suma importância, visto que é nessa região que se encontra a maioria das lesões precursoras do câncer de colo uterino (Figura 2.9).

Figura 2.9 | Zona de transformação demonstrando as células endocervicais, as células escamosas e as metaplásicas em maturação



Fonte: Araújo (1999, p. 12).

### ***Lactobacillus* spp e suas características no esfregaço**

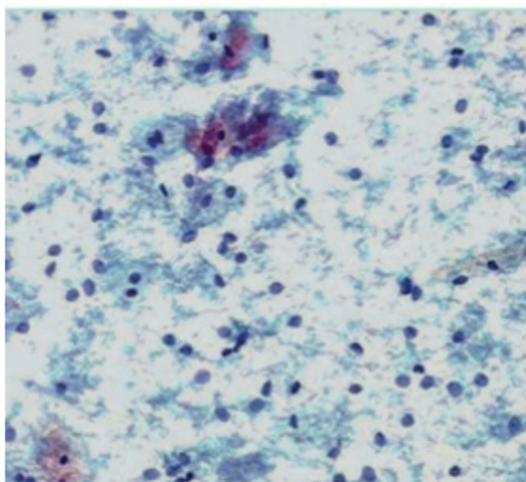
Os lactobacilos continuam sendo considerados os principais microrganismos da microbiota vaginal, apesar da presença de outros microrganismos como *Corynebacterium* spp., *Bifidobacterium* spp., *Megasphaera* spp., *Gardnerella vaginalis*, dentre os principais encontrados no canal vaginal de mulheres saudáveis.

Dessa forma, a vagina é colonizada por um número vasto de bactérias de espécies diferentes que vivem harmonicamente com o *Lactobacillus* sp, conforme foi destacado, sendo espécie bacteriana predominante no meio vaginal e responsável pela manutenção do pH

ácido (3,8 a 4,5). Os lactobacilos inibem o crescimento das demais espécies bacterianas, as quais podem ser nocivas à mucosa vaginal.

Entretanto, a diminuição ou a ausência de *Lactobacillus* sp na flora vaginal tem relação direta com processos patogênicos, como as vaginoses bacteriana e citolítica e as doenças sexualmente transmissíveis. Vale ressaltar que relatos da literatura demonstram que a vaginose bacteriana correlaciona-se com a diminuição dos lactobacilos e o aumento dos agentes anaeróbicos, como *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* sp, dentre outros. Várias espécies de *Lactobacillus*, conhecidos também como bacilos de Döderlein, são encontradas e identificadas na vagina, destacando-se *L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. vaginalis*, *L. crispatus*. Nesse sentido, você deve perceber como a mais conhecida o *L. acidophilus*, classificada como bacilos Gram positivos anaeróbios facultativos, que causam citólise das células escamosas intermediárias, ricas em glicogênio em seus citoplasmas cervicovaginal (Figura 2.10).

Figura 2.10 | Citólise em esfregaço cervicovaginal



Fonte: <[http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atlas\\_citopatologia\\_ginecologica.pdf](http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atlas_citopatologia_ginecologica.pdf)>. Acesso em: 21 out. 2017.

Na Figura 2.10, observa-se citólise em esfregaço cervicovaginal, que demonstra a presença de restos de citoplasma e numerosos núcleos desnudos, oriundos de células escamosas intermediárias (citólise), por causa da ação dos lactobacilos, microrganismos que representam a flora microbiana padrão em pacientes saudáveis.



Assimile e compreenda mais sobre a citólise ou lise do citoplasma, resultante da fermentação do glicogênio pelos lactobacilos. Visto que as células escamosas intermediárias são ricas em glicogênio citoplasmático, elas são o principal local de encontro dos lactobacilos. Os esfregaços são caracterizados pela presença de numerosos núcleos isolados e detritos ou restos celulares. Os núcleos, denominados desnudos ou nus, são observados, principalmente, durante a fase pré-menstrual do ciclo e durante a gravidez. Para diferenciar da necrose, vale lembrar que esta se caracteriza por condensação (picnose) ou fragmentação (cariorexe) nucleares.

A acidez característica do canal vaginal ocorre devido ao metabolismo do glicogênio, que é convertido em glicose e, posteriormente, em ácido láctico pelos lactobacilos (Figura 2.11), portanto são responsáveis pela acidificação do pH vaginal, criando um ambiente adequado, que protege contra a invasão e a proliferação de um inúmero rol de microrganismos patogênicos. Como exceção, destacam-se as leveduras – microrganismos que proliferam bem em ambientes ácidos.

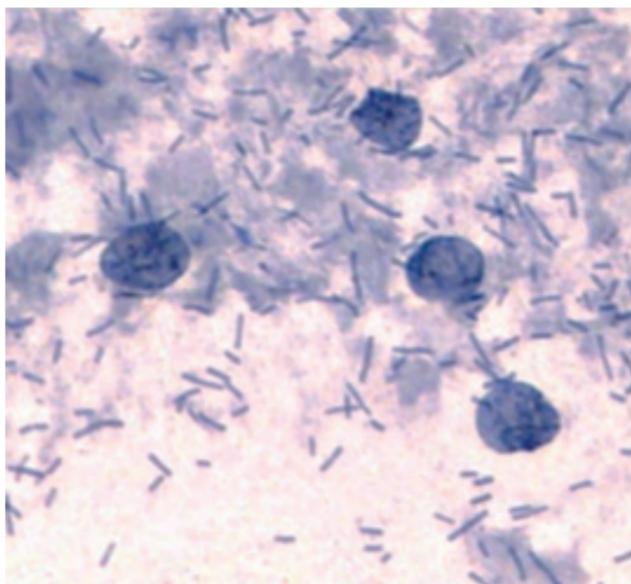
As células parabasais e superficiais possuem pouca quantidade de glicogênio e, por isso, são resistentes à citólise induzida pelos lactobacilos. Além disso, os lactobacilos possuem peróxido de hidrogênio e destroem outras bactérias, tais como a *Gardinerella vaginalis* e outras espécies anaeróbias, que não têm a enzima peroxidase para degradar esse composto.

No exame de Papanicolau, com frequência, a *G. vaginalis* é encontrada sob a forma de leucorreia e alterações celulares de grande valor diagnóstico chamadas de “células-guia”, um achado citológico caracterizado pela presença de células escamosas recobertas por densas colônias do microrganismo, corado em escuro pela coloração de Papanicolau.

A proliferação aumentada de *G. vaginalis* relaciona-se com a geração de corrimento abundante de cor branca acinzentada e de odor fétido (“peixe podre”) e, por serem citotóxicas, induzem a esfoliação das células epiteliais e o corrimento vaginal. Além destas, as bactérias do gênero *Mobiluncus* sp, por sua vez, são

também anaeróbicas, Gram-variáveis (usualmente Gram negativas) e, frequentemente, estão associadas a vaginose bacterianas. Proliferam preferencialmente em pH alcalino e compreendem espécies bem definidas e morfologicamente diferentes, como o *Mobiluncus mulieris* e o *Mobiluncus curtisii*; nos exames a fresco, apresentam-se como bacilos espiralizados e móveis ou bacilos curvos ao exame citológico de Papanicolau.

Figura 2.11 | Citólise e lactobacilos em esfregaço cervicovaginal



Fonte: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atlas\\_citopatologia\\_ginecologica.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atlas_citopatologia_ginecologica.pdf)>. Acesso em: 21 out. 2017.

A Figura 2.12 mostra a presença de restos citoplasmáticos e núcleos desnudos de células epiteliais escamosas do tipo intermediário. Os lactobacilos metabolizam o glicogênio intracitoplasmático em ácido láctico (bacilos de Döderlein) e são visualizados na figura como bacilos basofílicos disseminados.

### Exemplificando

A vagina e o colo uterino são comumente colonizados por diversas espécies de bactérias aeróbicas e anaeróbicas, que constituem um ecossistema complexo. Por exemplo, em condições em que há alterações

do pH vaginal, diminuição da imunidade, diabetes, hipoestrogenismo e fatores iatrogênicos, pode haver um desequilíbrio nessa microbiota, podendo culminar em processos inflamatórios e infecciosos. A vaginose bacteriana é uma das principais infecções vaginais em mulheres em idade fértil, sendo caracterizada pela substituição da flora vaginal bacilar normal por outra, mista, que inclui bactérias patogênicas. A flora vaginal normal é constituída, em cerca de 90%, por lactobacilos de Döderlein, estes têm por função proteger a vagina contra agentes patogênicos por meio da manutenção do pH vaginal ácido, além da síntese de peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), dificultando a proliferação de microrganismos causadores de doença.

Em contraste, mulheres podem apresentar sintomas como prurido, dispareunia e corrimento branco-leitoso em pH entre 3,5 e 4,5, intensificados na fase lútea. No esfregaço citológico, é observada grande quantidade de lactobacilos, poucos leucócitos e citólise. Não são encontrados agentes etiológicos, como *Candida* spp, nem na citologia, nem na bacterioscopia. O tratamento indicado é a elevação do pH vaginal com a realização de duchas vaginais, contendo substâncias que irão alcalinizar o meio vaginal.

Ainda não foi comprovado que os lactobacilos, isoladamente, são causadores de vaginite, no entanto, podem ser responsáveis por corrimento vaginal nos casos em que a citólise é pronunciada. Isso ocorre em situações em que há uma maior quantidade de glicogênio, tais como na fase lútea (citada anteriormente), na gravidez e na utilização de alguns tipos de anovulatórios hormonais.



Refleta

A utilização de probióticos na alimentação interfere na flora vaginal. Os lactobacilos predominam na flora saudável durante a vida reprodutiva e na pós-menopausa quando sob terapia hormonal. Pesquisas indicam que as alterações atróficas na pós-menopausa, em mulheres que não fazem uso de reposição hormonal, induzem uma depleção de lactobacilos e favorecem o aparecimento de infecções. Você poderia imaginar como os probióticos podem influenciar na imunestimulação?

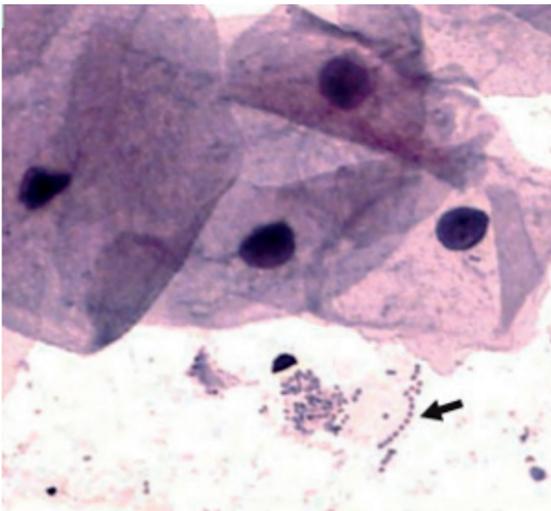
## Cocos no esfregaço

A microbiota cocoide ocorre em situações em que o epitélio escamoso encontra-se pobre em glicogênio, isso acontece em mulheres que apresentam o epitélio vaginal com predomínio de células parabasais (situações típicas encontradas na pré-menarca, na pós-menopausa ou no pós-parto). Os cocos Gram positivos (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., dentre outros) estão presentes na microbiota, não são responsáveis por alterações clínicas.

Muitas espécies de cocos Gram negativos podem também estar presentes, como os integrantes da microbiota vaginal (*Neisseria* spp., *Acinetobacter* spp., *Moraxella* spp., *Megasphera* spp., dentre outros), excetuando-se a *Neisseria gonorrhoeae*, agente etiológico da cervicite gonocócica.

Na citologia, são observadas bactérias dispostas em aglutinados ou em correntes, dificultando o diagnóstico específico quanto às espécies e aos gêneros, dessa forma, são referidas apenas como presença de bactérias com morfologia cocoide (Figura 2.12).

Figura 2.12 | Bactérias cocoides em esfregaço cervicovaginal no Papanicolau: células escamosas intermediárias, e bactérias cocoides representando um arranjo em contas



Fonte: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atlas\\_citopatologia\\_ginecologica.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atlas_citopatologia_ginecologica.pdf)>. Acesso em: 21 out. 2017.

Caso haja a necessidade de diagnóstico mais específico, por exemplo, no caso de suspeita de gonorreia, devem ser realizadas a bacterioscopia (teste de Gram) e a cultura para a identificação do agente etiológico. No caso dos outros cocos, apenas a bacterioscopia é suficiente, visto que não causam, na maioria dos casos, alterações significativas na microbiota vaginal.

O Sistema Bethesda identifica, como mudança na flora sugestiva de vaginose bacteriana, a presença de microrganismos em citologia cervical e desequilíbrios no ecossistema vaginal, identificados por substituição da microbiota predominantemente lactobacilar normal por aumento na concentração de outras bactérias, principalmente as anaeróbias.

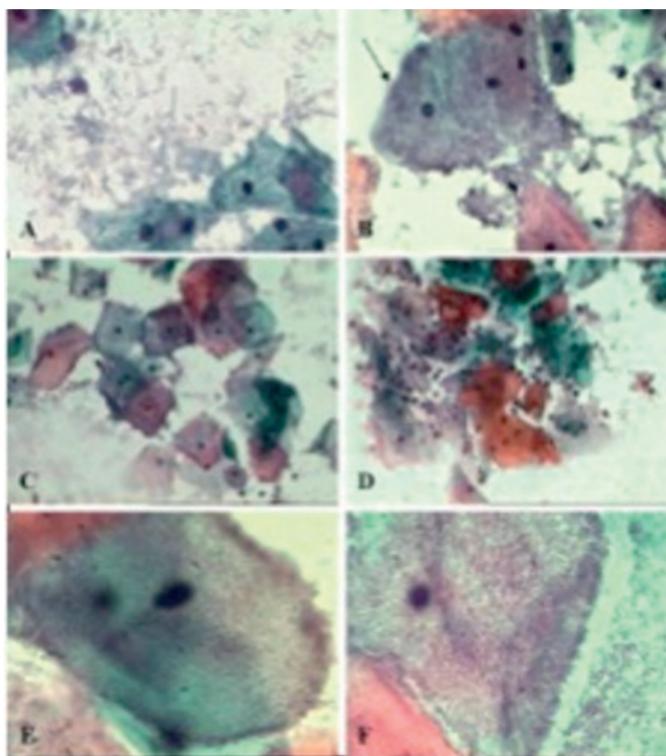
Alguns gêneros bacterianos estão mais associados à vaginose bacteriana, ressaltando-se a *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides* spp. e *Mycoplasma hominis*, no entanto, outros gêneros podem estar também associados à vaginose bacteriana. Essa situação pode acarretar situações adversas à saúde da mulher, incluindo a indução de partos prematuros, endometrite pós-parto ou pós-aborto, além de propiciar o aumento da suscetibilidade a outros patógenos, como *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* e *Chlamydia trachomatis* (agentes etiológicos que abordaremos em outras seções).

De forma geral, a vaginose bacteriana acomete mulheres em idade reprodutiva e, em menor frequência, aquelas nas fases pré-puberal e pós-menopáusicas, salientando a correlação com a influência hormonal. Posteriormente, veremos que a vaginose bacteriana devida à elevação do pH vaginal induz a volatilização de aminas, causando odor anormal, semelhante ao de peixe ou ao de amônia. Essas aminas são citotóxicas, acarretando corrimento vaginal.

A Figura 2.13 mostra a diferenciação do padrão lactobacilar (1A) do anaeróbio (1B a 1F), situações com ou sem processo inflamatório associado (1D e 1C, respectivamente), e a identificação das *clue cells* (1B, 1E e 1F). Como pode ser observado, a infecção por *Gardnerella vaginalis* é caracterizada por células escamosas individuais cobertas por uma camada uniforme de cocobacilos, particularmente ao longo da margem da membrana celular, formando as chamadas

*clue cells* (Figura 1E). Na figura 1F, observamos a presença de bacilos curvos em forma de vírgula sobre as células escamosas (*comma cells*), dando aspecto de “tapete de pelo”, o que sugere infecção por *Mobiluncus spp.*, conforme relatado no artigo científico intitulado “Vaginose bacteriana diagnosticada em exames citológicos de rotina: prevalência e características dos esfregaços de Papanicolau”.

Figura 2.13 | Esfregaços cervicovaginais



Fonte: <<http://sbac.org.br/rbac/wp-content/uploads/2016/06/48.2art12.3.jpg>>. Acesso em: 21 out. 2017.

Lactobacilos e citólise secundária (A). Vaginose bacteriana (B-F). A seta indica uma típica *clue cell* (B). Presença de numerosas *clue cells* e ausência de características inflamatórias (C). Reação inflamatória com degeneração das células epiteliais e numerosos leucócitos polimorfonucleares (D). *Clue cell*: presença de cocobacilos cobrindo toda a célula escamosa, com marginalização das bactérias, sugerindo infecção por *Gardnerella vaginalis* (E) e célula escamosa coberta com bacilos curvos com características morfológicas sugestivas de *Mobiluncus spp.*, dando aspecto de tapete de pelo (F). A e B: 400X; C e D: 200X; E e F: 1000X. Coloração de Papanicolau.



Pesquise mais como o sistema imune pode proteger o organismo contra infecções, lendo o artigo intitulado *Mecanismos de resposta imune às infecções* que pode ser acessado pelo link: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-05962004000600002](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962004000600002)>. Acesso em: 4 nov. 2017.

## Sem medo de errar

Ana Beatriz investigava a correlação entre a utilização de probióticos e o aumento da eficácia no tratamento medicamentoso de infecções vaginais. A estudante leu que o ecossistema vulvovaginal tem suma importância na proteção da genitália feminina, portanto, na prevenção das infecções vaginais. Alguns estudos preconizam a reposição dos lactobacilos vaginais por meio da ingestão de substâncias probióticas, o que diminui as infecções genitais, dentre elas, a candidíase recorrente. A suplementação com probióticos foi realizada com *Lactobacillus rhamnosus* e *Lactobacillus reuteri*, cepas estudadas em pesquisas anteriores e que já mostravam potencial para o tratamento de infecções vaginais.

Como os lactobacilos auxiliam na cura das infecções vaginais?

Ana relembrou que esses microrganismos probióticos conseguem colonizar o trato digestivo e também o epitélio vaginal (um dos tipos de tecido que revestem a vagina). Ela percebeu que toda mulher possui uma população de bactérias considerada “protetora”, como os lactobacilos – que mantêm o pH ácido e fazem parte da mucosa vaginal, oferecendo uma barreira competitiva contra a proliferação de bactérias patogênicas. A vaginose ocorre quando, por algum motivo, há uma ruptura desse equilíbrio, com diminuição do número de lactobacilos e aumento do número de bactérias anaeróbias. A flora vaginal normal é constituída, em sua grande maioria, por lactobacilos de Döderlein, os quais têm a função proteger a vagina contra agentes patogênicos, através da manutenção do pH vaginal ácido, além da síntese de peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), dificultando a proliferação de microrganismos causadores de doença. Consequentemente, Ana Beatriz aprendeu como os probióticos atuam na proteção contra infecções vaginais.

## Avançando na prática

### Alimentos versus infecções vaginais

#### Descrição da situação-problema

A saúde vaginal é muito importante na vida das mulheres. Ana Beatriz viu os benefícios da utilização de probióticos para a manutenção do pH ácido e da flora vaginal. Entretanto, ela viu que, além desse remédio natural para prevenir reinfecções vaginais, é importante que a paciente evite comer alguns tipos de alimentos, principalmente muitos doces e açúcares refinados. Por que isso ocorre? Ana já sabe a resposta: os doces favorecem o crescimento de fungos e bactérias, são os responsáveis pela sua proliferação. Ana percebeu que aquele ditado “Você é o que você come!” cabe bem nessas situações. Quais os alimentos recomendados para prevenir as infecções vaginais, fora os probióticos? Como eles agem?

#### Resolução da situação-problema

Ana Beatriz descobriu que entre os alimentos destacados para melhorar e manter a saúde vaginal estão os vegetais, os cereais integrais e os legumes. O que esses alimentos têm em comum? São ricos em fibras, considerados prébióticos por manterem as bactérias do bem, presentes no intestino, e auxiliarem na manutenção das bactérias da região vaginal. Além disso, as frutas também são aliadas nessa proteção vaginal pelo mesmo motivo (são ricas em fibras). Outros alimentos com mecanismo de ação diferente: o alho (possui propriedades antifúngicas e bactericidas); chá verde (possui catequinas que combatem uma das principais bactérias que podem causar infecções vaginais, a *Escherichia coli*); outros alimentos, como a couve, são ricos em fibras e em vitamina C, que fortalecem o sistema imunológico.

## Faça valer a pena

**1.** O diagnóstico da vaginose bacteriana pela técnica de Papanicolau é considerado preventivo, uma vez que a sensibilidade é menor quando comparado com a técnica de Gram e também por ter como principal objetivo o diagnóstico de câncer de colo uterino, no entanto, contribui para a detecção de casos assintomáticos da doença. A técnica da coloração de Papanicolau pode ser útil para a visualização de *clue cells* (células-guia), alterações celulares

induzidas pelos processos infecciosos, acentuada diminuição da microbiota vaginal, entre outros.

A presença de alguns microrganismos no exame de Papanicolau pode indicar infecções, porém alguns microrganismos fazem parte da flora dessa região. É um microrganismo pertencente à flora vaginal:

- a) Lactobacilos.
- b) Cândida.
- c) *Giardia lamblia*.
- d) *Escherichia coli*.
- e) *Trypanosoma cruzi*.

**2.** O exame preventivo, esfregaço cervicovaginal ou simplesmente teste de Papanicolau é um exame ginecológico de citologia cervical, utilizado como prevenção ao câncer do colo do útero, causado principalmente pelo HPV (vírus do papiloma humano). Segundo as recomendações do Sistema Bethesda, para a realização correta e emissão do laudo do teste de Papanicolau há necessidade da coleta de uma adequada representação da zona de transformação/endocervical, entre outros fatores. O teste do Papanicolau para ser considerado normal deverá conter alguns critérios. Avalie as afirmativas sobre esse contexto.

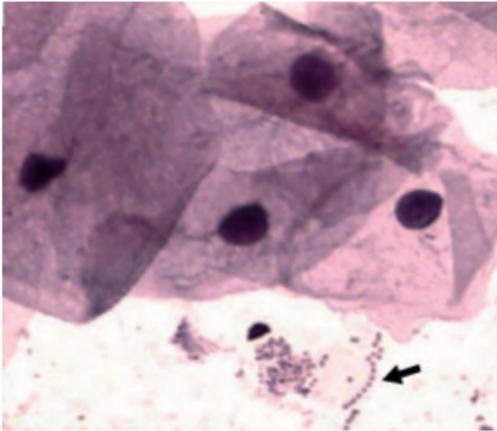
- I– Adequabilidade da amostra, satisfatória ou não.
- II– Tipos de epitélios representados na amostra: escamoso e/ou glandular.
- III– Flora vaginal, lactobacilos.
- IV– Um adequado componente endocervical/zona de transformação (mínimo de dois agrupamentos de células endocervicais com pelo menos 10 células).

Segundo o exposto, é correto o que se afirma em:

- a) I, apenas.
- b) I e II, apenas.
- c) II e IV, apenas.
- d) II, III e IV, apenas.
- e) I, II, III e IV.

**3.** A citologia contribui para o reconhecimento e a avaliação da intensidade dos processos inflamatórios do trato genital feminino, em certos casos identificando a natureza do agente causal. As causas dos processos inflamatórios podem ser diversificadas, compreendendo desde trauma, substâncias tóxicas, diminuição ou interrupção do fluxo sanguíneo, agentes físicos como o calor e irradiação, além da proliferação de microrganismos patogênicos. A figura de um esfregaço cervicovaginal corado pelo Papanicolau mostra a presença de células escamosas intermediárias e também de microrganismos.

Figura | Esfregaço cervicovaginal



Fonte: Lima (2012, p. 39).

Em relação aos microrganismos visualizados na figura e apontados pela seta, eles são do tipo:

- a) Bactérias na forma de cocos, representando um arranjo em cadeia.
- b) Bactérias na forma de bacilos, representando um arranjo em cadeia.
- c) Bactérias na forma de cocos, representando um arranjo em cacho.
- d) Bactérias na forma de diplococos.
- e) Filamentos fúngicos.

## Seção 2.3

### Alterações benignas e patológicas

#### Diálogo aberto

Ana Beatriz permanecia no laboratório de citopatologia realizando o seu estágio e evoluindo muito em seus conhecimentos sobre a rotina laboratorial, assim como sobre pesquisas desenvolvidas no hospital. Inicialmente, ela acompanhou uma pesquisa que investigava o uso de culturas lácticas probióticas em conjunto com a utilização de antibióticos em infecções vaginais. Apesar de ter gostado muito da pesquisa, Ana foi acompanhar outro grupo que estudava a correlação de câncer de colo uterino e HPV. Apesar de pesquisas (nacionais e internacionais) terem trazido mais informações sobre a evolução das lesões intraepiteliais e do câncer do colo uterino, ainda existem muitas indefinições, e vários projetos de pesquisa buscam realizar uma tipagem de HPV como um guia para a conduta terapêutica e de acompanhamento das pacientes. Ana Beatriz teve contato com o grupo e percebeu que as técnicas utilizadas para essa tipagem são ainda caras. Apesar do fato de se reconhecer que uma família heterogênea de agentes transmitidos por relações sexuais é um importante fator de risco para o carcinoma de colo de útero, ainda é necessário responder a algumas indagações sobre a complexidade desse grupo variável de vírus. Ana Beatriz teve acesso a pesquisas recentes, nas quais foram desenvolvidas vacinas profiláticas capazes de prevenir a infecção por HPV-16 e 18, que, de forma conjunta, causam aproximadamente 70% dos cânceres de colo uterino. Algumas proteínas que são expressas pelo vírus, principalmente as proteínas E1 e E2, estão envolvidas no controle da replicação viral. Apesar de ter obtido acesso a todas essas informações sobre a biologia molecular do HPV, Beatriz quis resgatar o que se conhece atualmente sobre o câncer de colo de útero e o HPV. Para isso, ela fez um questionário simples para auxiliá-la na aprendizagem desse tema. Ela se perguntou: 1. O que significa HPV? 2. Qual é a correlação entre HPV e câncer? 3. Quais são os tipos de HPV que podem desencadear o câncer? 4. Qual é o risco de uma mulher contaminada pelo HPV desenvolver câncer de colo uterino? No “Não pode faltar”, você aprenderá sobre as alterações

celulares benignas, associadas com processos inflamatórios, assim como infecções por alguns tipos de microrganismos como *Gardnerella vaginalis*, *Candida* e *Trichomonas vaginalis*. Aprenderá também como a biologia do HPV influencia na carcinogênese desse vírus sobre o colo uterino, dessa forma terá condições de responder aos questionamentos da Ana Beatriz.

## Não pode faltar

### Alterações celulares benignas associadas com inflamação

A inflamação é a resposta dos tecidos às lesões induzidas por diversos tipos de agentes, entre estes, bactérias, fungos, vírus, parasitas, assim como traumas, variações extremas de temperatura (calor ou frio intensos) ou radiação. Os processos inflamatórios podem ser classificados como agudos ou crônicos e ser visualizados nos esfregaços cervicovaginais, sendo que ocasionalmente é possível reconhecer nesses esfregaços os agentes causadores dos processos inflamatórios.



#### Assimile

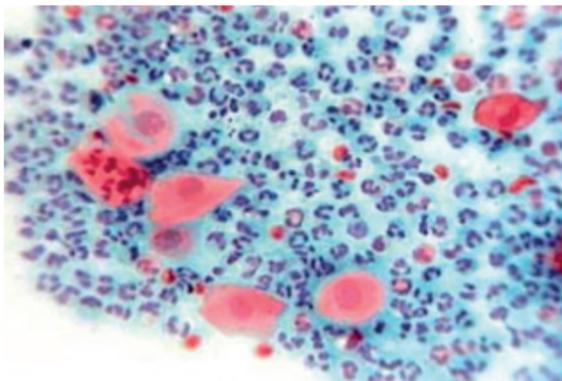
Didaticamente, os processos inflamatórios podem ser divididos em agudos, subagudos, crônicos e granulomatosos, como podemos resumir a seguir:

- Processo inflamatório agudo ou de evolução rápida: tem duração de poucos dias e induz necrose com destruição tecidual, levando à formação de pus.
- Processo inflamatório subagudo: tem duração maior que o agudo, uma destruição menor e presença de polimorfonucleares.
- Processo inflamatório crônico ou de evolução lenta: a duração pode levar meses, tendo por característica a presença persistente do agente lesivo.
- Processo inflamatório granulomatoso: de evolução lenta, associada a agentes específicos (por exemplo, o *Mycobacterium tuberculosis*) e possui uma reação vaginal rara.

No trato genital feminino, esses agentes infecciosos são comumente transmitidos durante as relações sexuais. Quando ocorrem mudanças no pH da região vaginal, pode haver processos inflamatórios devido

a alterações na flora vaginal normal. No entanto, independentemente da causa do processo inflamatório, as reações inflamatórias são visualizadas nos esfregaços por um exsudato inflamatório constituído por leucócitos, macrófagos e restos celulares oriundos de necrose celular, o que chamamos em citologia de esfregaços “sujos”. Os neutrófilos podem formar agrupamentos no esfregaço e em elevado número. Por outro lado, os linfócitos são característicos de inflamações crônicas, podem estar presentes em formas mais imaturas como os linfoblastos. Frequentemente, podem ser visualizados macrófagos, mono ou multinucleados, contendo fragmentos fagocitados de células em seus citoplasmas. A presença de eritrócitos, na forma preservada ou fragmentada, também é um encontro comum em processos inflamatórios, devido ao fato de que tecidos lesados sangram com mais facilidade. O esfregaço pode ter a visualização prejudicada caso a presença de eritrócitos seja elevada. Histiócitos podem estar presentes nas formas grandes ou pequenas, com citoplasma do tipo cianofílico, apresentando microbolhas ou vacúolos, sem margens celulares nítidas e são visualizados nos processos inflamatórios crônicos. As mudanças celulares ocasionadas pelos processos inflamatórios podem afetar o núcleo e o citoplasma, culminando com a morte celular. Os primeiros sinais de degeneração nuclear são a condensação e o espessamento da borda da cromatina, em seguida, há fragmentação nuclear, formando pequenos grânulos, denominada cariorrhexe. Em relação ao citoplasma, a vacuolização é um evento típico da inflamação, assim como a presença de halos perinucleares (Figura 2.14).

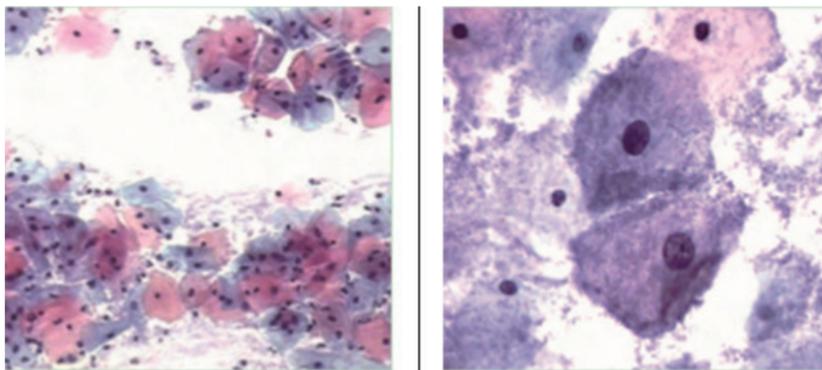
Figura 2.14 | Processo inflamatório mostrando alterações celulares, tais como vacuolização, alteração na coloração com anofilia, além da presença de exsudato inflamatório (em geral do tipo polimorfonuclear neutrofílico)



Fonte: Araújo (1999, p. 112).

*Gardnerella vaginalis*: é uma bactéria na forma de cocobacilo, tendo como propriedade a aderência ao citoplasma das células superficiais e intermediárias (células-guia). Essas bactérias são mais facilmente identificadas nas bordas citoplasmáticas. A *Gardnerella*, quando associada a outras bactérias, constitui uma situação denominada como vaginose bacteriana, já descrita em outra seção deste livro didático. Usualmente, o esfregaço não contém bacilos de Döderlein e há escassez de neutrófilos (Figura 2.15).

Figura 2.15 | *Gardnerella vaginalis* no esfregaço cervicovaginal na coloração de Papanicolau.



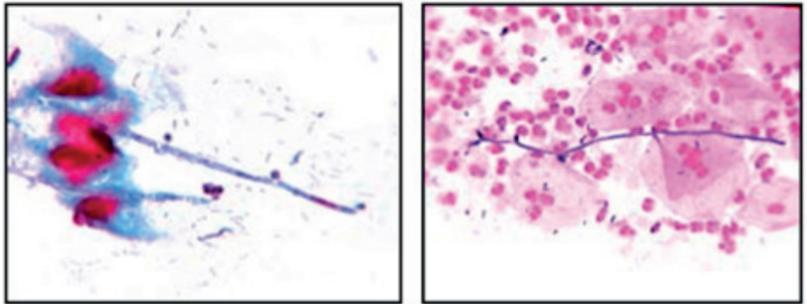
Fonte: Lima (2012, p. 203).

A imagem à direita, mostra células escamosas superficiais e intermediárias com alterações inflamatórias discretas. A presença da concentração de bactérias pode ser observada nas bordas citoplasmáticas, notando-se a escassez de neutrófilos polimorfonucleados. A imagem à esquerda mostra que o fundo do esfregaço está repleto de cocobacilos, conferindo um esfregaço com aspecto granular.

*Candida* spp: a vulvovaginite causada por *Candida* sp. é encontrada em todo o mundo, sendo reconhecida como a causa mais comum de vaginite nos trópicos e atinge mulheres de todas as classes sociais, entretanto, com maior prevalência nas mulheres com menor nível socioeconômico. A infecção por *Candida* pode ser classificada em primária (idiopática); secundária; e - com relação à frequência - em esporádica ou recorrente. Em cerca de 90% dos casos associados à *Candida*, a espécie isolada com a cultura é a *Candida albicans*. A *Candida* sp. é um fungo polimórfico e suas formas fenotípicas representam

fases do seu desenvolvimento ou crescimento, que dependem de condições ambientais e nutricionais. A candidíase vulvovaginal (CV) é uma doença ocasionada pelo crescimento anormal de leveduras no trato genital feminino. A aderência da *C. albicans* in vitro varia muito entre as pacientes, mas a ancoragem da *Candida* ao epitélio deve ser suficiente para que não seja deslocada pelo fluxo da secreção vaginal. A infecção é caracterizada por prurido, ardor e corrimento vaginal em grumos, com aparência de nata de leite. Esses sintomas se tornam mais intensos no período pré-menstrual, quando a acidez da vagina aumenta. Por microscopia, é possível ver nesses grumos a presença do fungo na forma filamentosa (Figura 2.16).

Figura 2.16 | Hifas de *Candida* sp, coradas por Gram, mostrando a presença de hifas e brotamentos, que podem ser isolados dos grumos presentes na secreção vaginal

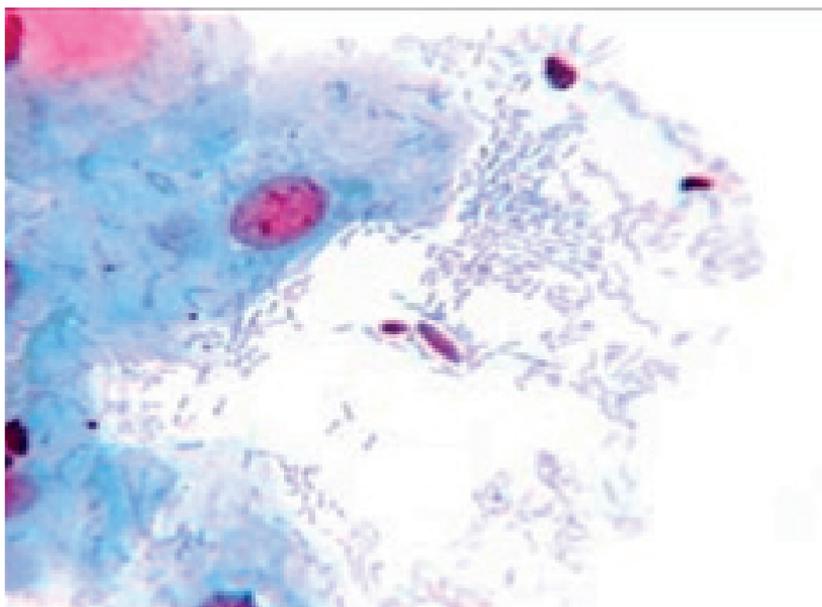


Fonte: Araújo (1999, p. 112).

A principal fonte de contaminação é o trato gastrointestinal, através de contaminação endógena, dessa forma, as leveduras podem ser veiculadas da região anal para a região vaginal por autoinoculação e, encontrando condições adequadas (pH aumentado), podem se desenvolver. Através de sistemas enzimáticos, podem penetrar no epitélio escamoso e constituir reservatórios, dessa forma a paciente terá infecções recorrentes ou alterações e distúrbios imediatos. A infecção vaginal por *C. albicans* é favorecida por situações de debilidade da paciente, bem como quando o pH vaginal está diminuído (diferentemente do que ocorre com a maioria dos outros microrganismos), o que ocorre quando a oferta de glicogênio está elevada. O esfregaço citológico pode ou não apresentar alterações inflamatórias nas células escamosas e, quando ocorrem, são mais frequentes nas células escamosas intermediárias (Figura 2.17). É importante relatar a forma fúngica visualizada no esfregaço, assim

como correlacionar com a presença ou não de alterações celulares inflamatórias, auxiliando no diagnóstico de candidíase vulvovaginal.

Figura 2.17 | No esfregaço corado pelo Papanicolau, podem ser observadas as formas em esporos de *Candida* sp, sendo comum a visualização em grande número de lactobacilos, podendo ou não ocorrer citólise, devido ao baixo pH, o que favorece a proliferação da levedura

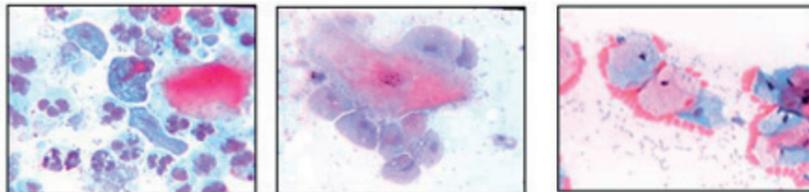


Fonte: Araújo (1999, p. 112).

*Trichomonas vaginalis*: é um parasita extracelular da mucosa urogenital que precisa superar a resposta imune do hospedeiro para consolidar o processo infeccioso. É um protozoário anaeróbico facultativo, possui flagelos e grande mobilidade, sendo encontrado apenas na forma trofozoítica (ovalada ou piriforme). Esse parasita deve ser capaz de reconhecer o hospedeiro, colonizar a mucosa vaginal, competir com outros microrganismos ali presentes e sobreviver às variações ambientais. Não possui mitocôndrias, obtendo o alimento através da fagocitose. Em pH ácido (normal no ambiente vaginal), tem o crescimento e a movimentação suprimidos, crescendo melhor em pH entre 5.5 e 6.0. Além dessas limitações ao seu desenvolvimento, há ainda a extensa camada de muco cervical, nutrientes em concentrações limitantes e o constante fluxo da secreção vaginal. Por isso, a citoaderência é uma das primeiras etapas no processo infeccioso, desempenhando um papel fundamental para a colonização

e a sobrevivência desse parasita. A tricomoníase causa uma resposta celular local com inflamação da mucosa vaginal, ocorrendo uma elevada infiltração de leucócitos, incluindo os linfócitos T CD4+ e macrófagos. Em esfregaços citológicos corados pelo Papanicolau, é possível visualizar várias alterações sugestivas da infecção por *T. vaginalis*. Devido ao pH vaginal se encontrar aumentado, a microbiota característica será evidenciada por um aumento da microbiota anaeróbia, usualmente do tipo mista ou cocoide, associada a uma redução de lactobacilos. As alterações inflamatórias nas células epiteliais são evidentes, com apagamentos de bordas citoplasmáticas, halos perinucleares, leucocitose, entre outras alterações. O esfregaço é do tipo sujo, conforme visualizado na Figura 2.18, sendo possível visualizar a descamação de células parabasais devido à erosão induzida pelo patógeno. Os núcleos das células escamosas podem conter cromatina grosseira, hiper Cromasia e cariomegalia. Essas alterações nos núcleos podem confundir o diagnóstico porque mimetizam lesões intraepiteliais, o que deve ser confirmado e revisto apenas após o tratamento da infecção.

Figura 2.18 | Imagens de *Trichomonas vaginalis*



Fonte: Araújo (1999, p. 112).

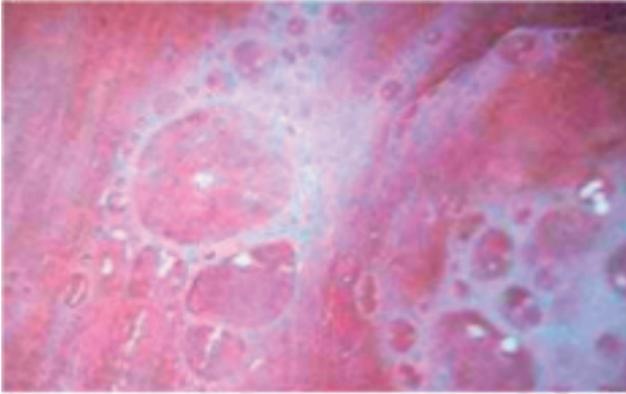
À esquerda, em que se observam três parasitas circundados por leucócitos. O esfregaço é do tipo sujo, sendo frequente a associação com cocos. No centro, vemos uma imagem clássica, denominada como banquete, na qual são observados vários *Trichomonas* aderidos a uma célula epitelial. A imagem à esquerda demonstra várias hemácias aderidas às células epiteliais.



### Exemplificando

Apesar da maioria das infecções vaginais provocar corrimento, no caso da *T. vaginalis*, por exemplo, o prurido tem características bem marcantes, conforme pode ser visualizado na Figura 2.19.

Figura 2.19 | Fundo de saco vaginal com conteúdo bolhoso



Fonte: <<https://goo.gl/Rw27tX>>. Acesso em: 30 out. 2017.

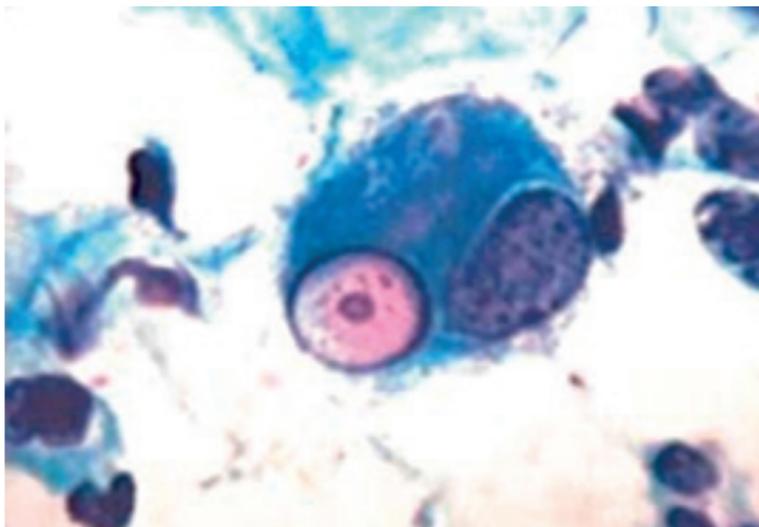
A imagem mostra o aspecto de fundo de saco vaginal no qual observa-se grande quantidade de conteúdo vaginal bolhoso, podendo suspeitar-se de tricomoníase.

Embora quase 30% das infecções por *T. vaginalis* sejam assintomáticas, a maioria das mulheres desenvolve queixas como descarga vaginal (clara ou de aspecto purulento), irritação vulvar e inflamação; algumas citam dor pélvica e disúria. No homem, a infecção é assintomática, na maioria das vezes, entretanto poderá ser reconhecida pela presença de uretrite; prostatite, epididimite e infertilidade podem ser complicações. A tricomoníase tem sido associada à ruptura prematura de membranas, a complicações no trato reprodutivo, incluindo parto prematuro, neoplasia cervical, infecções pós-histerectomia, doença inflamatória pélvica atípica e infertilidade. Estudos ainda indicam que essa infecção predisporia a um maior risco de infecção pelo HIV.

*Chlamydia trachomatis*: foi reconhecida, em 1957, como agente etiológico de infecção no recém-nascido, infecção cervical da mãe e uretrite não gonocócica do pai; em 1970, a clamídia foi visualizada com a coloração de Papanicolau. Nessas primeiras observações, foram verificadas a presença de vacúolos perinucleares de 0,5 a 3,0  $\mu\text{m}$ , contendo inclusões, além de inflamação. A *Chlamydia trachomatis* é um microorganismo sexualmente transmissível. É um parasita intracelular obrigatório, multiplicando-se no interior da célula e, por não produzir

ATP (não possui os mecanismos de produção de energia metabólica), além disso, depende da energia oriunda da célula do hospedeiro. *Chlamydia trachomatis* possui uma proteína de membrana externa, a sua variação antigênica caracteriza os diferentes sorotipos existentes, sendo reconhecidos atualmente 18 sorotipos (A-L). As consequências das infecções genitais superiores em pacientes femininas são sangramento uterino irregular e dores abdominais, sendo que podem ocasionar até infertilidade ou gravidez ectópica. No caso de gestantes, essas infecções são graves, visto que os recém-nascidos de mães infectadas podem nascer prematuros, ter atrasos no desenvolvimento, apresentar infecções oftálmicas e do trato respiratório. As infecções por *C. trachomatis* são reconhecidas como inclusas entre as doenças sexualmente transmissíveis mais frequentes no mundo. O local primário da infecção por *Chlamydia* é caracterizado pelas células do epitélio colunar da cérvix uterina e pelo epitélio urogenital no homem. No esfregaço citológico, são observadas inclusões citoplasmáticas em amostra endocervical. Podem ser visualizados múltiplos vacúolos com inclusão eosinofílica, que caracterizam os corpúsculos reticulados, assim como infiltrado leucocitário. As células infectadas podem ainda possuir aumento nuclear, multinucleação e hiperchromasia (Figura 2.20).

Figura 2.20 | Alterações citológicas com aspectos altamente sugestivos de infecção por *Chlamydia*



Fonte: Araújo (1999, p. 112).

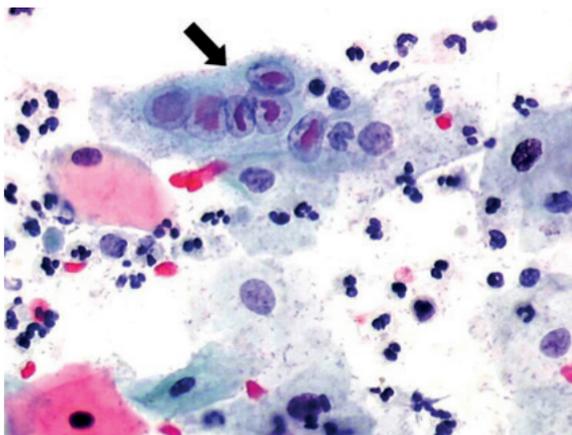
A imagem mostra mudanças que afetam as células colunares e as escamosas metaplásicas da zona de transformação, bem como vacuolização rendilhada difusa, com fundo claro, demonstrando na região central inclusão eosinofílica, avermelhada.

Há controvérsias sobre a utilização do teste de Papanicolau para diagnosticar a clamídia entre diferentes autores, de insensível a útil, desde que sejam considerados os critérios morfológicos para infecção por *C. trachomatis* e a presença de células endocervicais no esfregaço. Isso ocorre porque nem sempre a *Chlamydia* produz anormalidades citológicas, e também pelo fato de que os vacúolos citoplasmáticos podem ou não ter relação com a presença dessas bactérias. Dessa forma, o teste de Papanicolau é descrito como tendo de 5 até 95% de sensibilidade, e a especificidade de 4,5% a até 95,5%, ou seja, os resultados são inespecíficos. Por isso, em 1991, o Sistema Bethesda eliminou a *Chlamydia trachomatis* do seu contexto, considerando a reduzida exatidão do diagnóstico desse microrganismo com o exame citológico.

Herpes-vírus: os herpes-vírus são DNA-vírus relativamente grandes (cerca de 200 nm), com capsídeo icosaédrico e possui envoltório lipídico. A família Herpesviridae possui um grande número de vírus, sendo encontrados seis patogênicos à espécie humana. Os herpes-vírus simples são classificados em dois tipos: HSV-1 e HSV-2, que possuem antígenos comuns, mas glicoproteínas específicas. O HSV-1 infecta principalmente face e lábios; aproximadamente 90% da população possui anticorpos contra esse vírus, visto que a pessoa pode ter sido infectada na infância sem sintomatologia. Por outro lado, o HSV-2 infecta predominantemente a região genital, e a infecção ocorre, normalmente, por volta dos dezoito anos, com o início da atividade sexual. A replicação do vírus causa lise celular nas células do hospedeiro, devido à inibição da síntese de macromoléculas e degradação do DNA, que rompe o citoesqueleto, induzindo a senescência celular. As alterações morfológicas são características de morte celular. O diagnóstico citológico é um dos mais usados, e a coleta da amostra deve ser realizada nas bordas da lesão (se for coletada dentro das vesículas, haverá muito sangue e processo inflamatório, dificultando o diagnóstico). O herpes-vírus pode infectar células escamosas imaturas, levando à citomegalia e à cariomegalia. Devido à infecção viral e, mais notadamente à replicação viral, serão detectadas células gigantes

multinucleadas, com núcleos de vários tamanhos e formas (Figura 2.21). Podem ser formadas inclusões intranucleares eosinofílicas redondas ou ovais, denominadas como corpúsculos de inclusão intranuclear acidófilos.

Figura 2.21 | Células gigantes multinucleadas com núcleos de vários tamanhos e formas



Fonte: <<http://3.bp.blogspot.com/-kK7G2GU5CRE/UjPQIEh6wrl/AAAAAAAAACM0/Wv4LCJjd-fE/s1600/Infec%C3%A7%C3%A3o+herp%C3%A9tica.jpg>>. Acesso em: 22 nov. 2017.

Citomegalovírus: é um patógeno comum, infectando aproximadamente 50% da população adulta e cerca de 1% dos recém-nascidos. Têm como principais formas de transmissão as vias congênita, oral e sexual, assim como transfusão sanguínea e transplantes. Em adultos, a maioria das infecções por citomegalovírus é assintomática, sendo que mais de 50% da população feminina adulta apresenta anticorpos contra citomegalovírus. Nos casos de recém-nascidos infectados, cerca de 10% podem apresentar quadros graves. A infecção ocorre via hematogênica ou através do canal do parto, podendo levar a abortos espontâneos, hepatoesplenomegalias, microcefalia e levar a atrasos no desenvolvimento mental. A diferenciação citológica entre herpes-vírus e citomegalovírus pode ser difícil, uma vez que as alterações citológicas apresentam semelhanças, além disso, é comum ocorrerem infecções concomitantes entre esses dois tipos de vírus. Na citologia, são observadas células endocervicais multinucleadas e aumentadas, além da presença de inclusões intranucleares redondas e acidófilas. Conforme o próprio nome indica, a característica microscópica da infecção pelo citomegalovírus é a presença de

uma célula citomegálica (uma grande célula), contendo uma grande inclusão nuclear basofílica e central, que pode ser observada com as colorações de Papanicolau e hematoxilina-eosina. Para a confirmação e o diagnóstico do citomegalovírus, é necessária a realização de cultura e detecção de antígenos, sendo essas metodologias mais sensíveis que a citologia.

**Biologia do HPV:** os HPVs são vírus de DNA pequenos, que provocam infecções no epitélio estratificado da pele, no trato anogenital e na mucosa oral, sendo que a maioria das infecções por papilomavírus humano (HPV) são subclínicas e transitórias. No entanto, uma pequena porcentagem de casos pode progredir para carcinoma invasivo do colo uterino. O tipo de HPV, aliado com a sua persistência, constitui os fatores mais importantes para esse comportamento biológico diferenciado. Os fatores relacionados à própria infecção, como carga viral, infecção única ou múltipla, características intrínsecas ao hospedeiro, à imunidade, à genética e ao comportamento sexual podem influir sobre os mecanismos que determinam a regressão ou a persistência da infecção e também a progressão para lesões precursoras ou câncer. A precocidade da atividade sexual, a multiplicidade de parceiros e a frequência sexual são considerados fatores de risco para a infecção HPV.



### Refleta

Refleta sobre outros fatores de risco adicionais para o desenvolvimento de lesões e progressão do câncer do colo do útero. Dentre esses fatores, estão a multiparidade, o tabagismo, a instalação concomitante de outras doenças sexualmente transmissíveis (DSTs). A compreensão sobre o mecanismo da infecção pelo HPV é crucial para promover a prevenção do câncer, no entanto, o mecanismo molecular que permite a entrada do HPV na célula ainda não é muito bem elucidado. Pense em como esse vírus pode sofrer endocitose e como será o reconhecimento celular via receptores. Quais os eventos moleculares e imunológicos que podem participar desse processo de carcinogênese?

Até a atualidade, mais de 120 tipos diferentes de HPV já foram descritos, sendo que, desses, aproximadamente 40 infectam a região anogenital. Visto que mais de 99% dos tumores de colo uterino apresentam sequências de DNA viral, a infecção por HPV é classificada

como o principal agente causador desse tipo de neoplasia.

O conhecimento adquirido, principalmente nas últimas décadas, sobre a biologia molecular do vírus do HPV, a imunogênese e a carcinogênese relacionados ao HPV, tem permitido o desenvolvimento de métodos de diagnósticos e também de vacinas que podem auxiliar na prevenção do câncer de colo uterino. Falta avançar no conhecimento sobre o que leva o vírus a sair do seu estado de latência para a fase produtiva; além disso, é preciso compreender a relação entre a carga viral nos mecanismos de persistência e integração do vírus do HPV. A compreensão sobre a biologia viral pode auxiliar na descoberta de novos marcadores que levem à identificação precoce das mulheres com risco potencial de desenvolver o câncer de colo uterino.



### Pesquise mais

Pesquise mais sobre a biologia do HPV, lendo o artigo de revisão científica sobre a biologia viral e carcinogênese, intitulado: *O Papilomavírus humano: um fator relacionado com a formação de neoplasias*, pode ser acessado pelo link: <[http://www.inca.gov.br/rbc/n\\_51/v02/pdf/visao2.pdf](http://www.inca.gov.br/rbc/n_51/v02/pdf/visao2.pdf)>. Acesso em: 31 out. 2017.

## Sem medo de errar

Ana Beatriz percebeu que várias das indagações que ela tinha sobre o HPV e o câncer de colo de útero já estavam respondidas pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), dessa forma retirou algumas respostas do próprio site do INCA. Ela resolveu condensar esses conhecimentos básicos sobre a correlação do vírus com a progressão do câncer do colo uterino porque depois iria avançar nas questões levantadas pela pesquisa que envolvem aspectos moleculares do HPV.

1. O que significa HPV? É a sigla em inglês para papilomavírus humano, vírus capazes de infectar a pele ou as mucosas. São conhecidos até o momento mais de 150 tipos diferentes de HPV; destes, cerca de 40 tipos podem infectar o trato anogenital.

2. Qual é a correlação entre HPV e câncer? A infecção pelo HPV é muito frequente, mas transitória, regredindo espontaneamente

na maioria das vezes, entretanto, em um pequeno número de casos nos quais a infecção persiste e, especificamente, é causada por um tipo viral oncogênico (com potencial para causar câncer), pode ocorrer o desenvolvimento de lesões precursoras, que se não forem identificadas e tratadas podem progredir para o câncer, principalmente no colo uterino, mas também na vagina, na vulva, no ânus, no pênis, na orofaringe e na boca.

3. Quais são os tipos de HPV que podem desencadear o câncer? Ao menos 13 tipos de HPV são considerados oncogênicos, apresentando maior risco ou probabilidade de provocarem infecções persistentes e estarem associados a lesões precursoras. Dentre os HPV de alto risco oncogênico, os tipos 16 e 18 estão presentes em 70% dos casos de câncer do colo do útero.

4. Qual é o risco de uma mulher contaminada pelo HPV desenvolver câncer de colo uterino? Cerca de 291 milhões de mulheres no mundo são portadoras do HPV, sendo que, dessas, em torno de 30% estão infectadas pelos tipos 16, 18 ou ambos. Comparando-se esse dado com a incidência anual de aproximadamente 500 mil casos de câncer de colo do útero, conclui-se que o câncer é um desfecho raro, mesmo na presença da infecção pelo HPV, ou seja, a infecção pelo HPV é um fator necessário, mas não suficiente, para o desenvolvimento do câncer do colo do útero.

5. Além da infecção pelo HPV, há outros fatores que aumentam o risco de uma mulher desenvolver câncer do colo do útero? Fatores ligados à imunidade, à genética e ao comportamento sexual podem influenciar na regressão ou na persistência da infecção pelo HPV e também a progressão para lesões precursoras ou câncer. Dessa forma, o tabagismo, o início precoce da vida sexual, o número elevado de parceiros sexuais e de gestações, o uso de pílula anticoncepcional e a imunossupressão (causada por infecção por HIV ou uso de imunossuppressores) são considerados fatores de risco para o desenvolvimento do câncer do colo uterino. A idade também interfere nesse processo, sendo que a maioria das infecções por HPV em mulheres com menos de 30 anos regride espontaneamente, ao passo que acima dessa idade a persistência é mais frequente.

Ana Beatriz retirou essas informações do site do INCA, disponível em: <[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo\\_uterio/hpv-cancer-perguntas-mais-frequentes](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio/hpv-cancer-perguntas-mais-frequentes)>. Acesso em: 31 out. 2017.

## Avançando na prática

### Herpes-vírus e Papanicolau

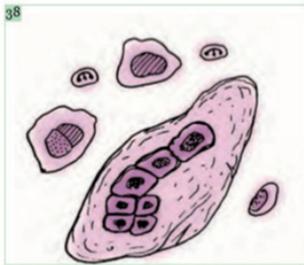
#### Descrição da situação-problema

Ana Beatriz estava realizando pesquisas ligadas a um laboratório especializado em HPV e câncer de colo uterino e, a partir disso, interessou-se por outros tipos de vírus que podem acometer o colo uterino, causando alterações celulares. Por isso, ela investigou os aspectos relacionados ao herpes-vírus, um vírus que determina lesões cutâneas e mucosas sob a forma de pápulas ou vesículas que se rompem na sua evolução, levando ao desenvolvimento de erosões. Nos esfregaços, há alterações celulares distintas, as quais ocorrem nas células escamosas parabaisais, metaplásicas imaturas e endocervicais. Induzem inicialmente citomegalia (aumento da célula como um todo) e cariomegalia (aumento nuclear). Depois, o núcleo adquire um aspecto fosco, devido a mudanças da estrutura cromatinica. Podem ser visualizadas células com multinucleação e amoldamento nuclear; às vezes, inclusões intranucleares. O citoplasma das células acometidas é denso, opaco, devido a alterações do citoesqueleto e à necrose por coagulação. Todas essas descrições de alterações citológicas foram lidas por Ana Beatriz no livro didático de *Citopatologia Oncótica*, entretanto, ela quis visualizar essas alterações celulares.

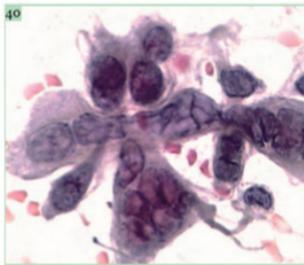
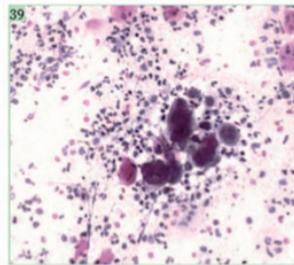
#### Resolução da situação-problema

Ana Beatriz buscou visualizar as características morfológicas das células infectadas por herpes-vírus e buscou um atlas de citopatologia para reconhecer microscopicamente essas modificações celulares (Figura 2.22).

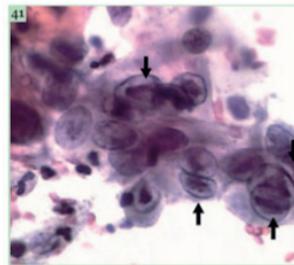
Figura 2.22 | Alterações citológicas em esfregaços cervicovaginais infectadas com herpes-vírus



**Figura 38** - Ilustração representando as alterações citopáticas pelo herpes-vírus. Célula gigante multinucleada com amolecimento nuclear, rarefação da cromatina, espessamento das bordas nucleares e inclusões intranucleares. Há ainda uma célula mononucleada e outra binucleada apresentando rarefação da cromatina na fase inicial da infecção.



**Figura 40** - Alterações citopáticas pelo herpes-vírus. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células mono e multinucleadas, estas últimas com amolecimento nuclear. Há rarefação da cromatina de diferentes graduações. Observar a borda nuclear espessa em muitos núcleos devido à marginação da cromatina.



Fonte: Lima (2012, p. 203).

## Faça valer a pena

**1.** A citologia é capaz de avaliar a intensidade da reação inflamatória, acompanhar a evolução do processo e, em certas situações, determinar o agente causador do processo infeccioso, sendo necessária a utilização de técnicas de microbiologia para a determinação específica do agente causal de doenças infecciosas. Um elevado número de microrganismos, na grande maioria bactérias, é conhecido por colonizar a região vaginal. Algumas dessas bactérias, como as espécies de *Lactobacillus*, estão adaptadas às especificidades da região vaginal, sendo um indicativo de condições saudáveis.

Acerca da flora cervicovaginal e dos padrões citopatológicos a elas relacionados, assinale a opção correta.

- a) A tricomoníase causa uma resposta celular local com inflamação da mucosa vaginal e ocorre uma elevada infiltração de leucócitos, incluindo os linfócitos T CD4+ e macrófagos.
- b) A infecção por *Candida* é caracterizada por prurido, ardor e corrimento vaginal em grumos, com aparência de nata de leite. Esses sintomas se tornam mais intensos no período pré-menstrual, quando a acidez da vagina diminui.
- c) A *Gardnerella vaginalis* é um fungo na forma de cocobacilo, tendo como

propriedade a aderência ao citoplasma das células superficiais e intermediárias (células-guia).

d) A sensibilidade e a especificidade do teste de Papanicolaou são elevadas na detecção da *Chlamydia*, tendo cerca de 90% de acerto, por isso, em 1991, o Sistema Bethesda adicionou a *Chlamydia trachomatis* ao seu contexto, considerando a elevada exatidão do diagnóstico desse microrganismo com o exame citológico.

e) A *Chlamydia trachomatis* não é um parasita intracelular obrigatório, multiplicando-se no interior ou exterior da célula e, por não produzir ATP (não possui os mecanismos de produção de energia metabólica), e depende da energia oriunda da célula do hospedeiro.

**2.** As infecções genitais por *Chlamydia trachomatis* constituem, atualmente, tema de grande relevância devido à dificuldade no diagnóstico, terapêutica nem sempre adequada e, principalmente, pelas repercussões dessa infecção no aparelho genital feminino.

A *Chlamydia trachomatis* é considerada uma bactéria intracelular. Encontra-se preferencialmente em células:

- a) Células do epitélio colunar.
- b) Células superficiais.
- c) Células intermediárias.
- d) Células de reserva.
- e) Lactobacilos.

**3.** A infecção pelo HPV tem uma frequência grande na população, entretanto, pode ser transitória, regredindo espontaneamente na maioria das vezes. No entanto, em casos nos quais a infecção persiste e, especialmente, é causada por um tipo viral oncogênico (com potencial para causar câncer), pode ocorrer o desenvolvimento de lesões precursoras, que se não forem identificadas e tratadas podem progredir para o câncer.

O condiloma acuminado é uma infecção viral causada pelo HPV (Papilomavírus humano). Esse vírus, além de causar essa doença sexualmente transmissível, apresenta estreita relação com o desenvolvimento de câncer:

- a) De colo de útero.
- b) De mama.
- c) De próstata.
- d) De pulmão.
- e) De rins.

# Referências

ARAÚJO, Samuel Regis. **Citologia e histopatologia básicas do colo uterino para ginecologistas**: "uma sessão de slides". A mente aprende melhor por imagens. 20. ed. Curitiba: VP Editora, 1999, 112 p.

CONSOLARO, Maria Edilaine Lopes; MARIA-ENGLER, Silvy Stuchi. **Citologia clínica cervicovaginal**: texto e atlas. 1. ed. São Paulo: Roca, 2012, 270 p.

LIMA, Dayse Nunes Oliveira. **Atlas de citopatologia ginecológica**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2012, 203 p.

LUSTOSA, Áurea Belas et al. Citologia hormonal do trato urinário baixo e da vagina de mulheres na pós-menopausa, antes e durante estrogenerioterapia oral e transdérmica. **Revista Brasileira de Ginecologia Obstetrícia**. Rio de Janeiro, v. 24, n. 9, p. 573-577, jul. 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v24n9/v24n9a02.pdf>>. Acesso em: 28 nov. 2017.

MACHADO, Paulo R. L. et al. Mecanismos de resposta imune às infecções. **Associação Brasileira de Dermatologia**. Rio de Janeiro, v. 79, n. 6, p. 647-662, dez. 2004. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-05962004000600002](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962004000600002)>. Acesso em: 3 nov. 2017.

OLIVEIRA, Jade. et al. Padrão hormonal feminino: menopausa e terapia de reposição. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <<http://www.rbac.org.br/artigos/padrao-hormonal-feminino-menopausa-e-terapia-de-reposicao-48n-3/>>. Acesso em: 12 out. 2017.

SOUTO, Rafael; FALHARI, Júlio Pedro Borgo; CRUZ, Aparecido Divino da. O papilomavírus humano: um fator relacionado com a formação de neoplasias. **Revista Brasileira de Cancerologia**. Rio de Janeiro, v. 51, n. 2, p. 155-160, maio 2005. Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/rbc/n\\_51/v02/pdf/revisao2.pdf](http://www.inca.gov.br/rbc/n_51/v02/pdf/revisao2.pdf)>. Acesso em: 31 out. 2017.

TONINATO, Luiz Guilherme Ditter et al. Vaginose bacteriana diagnosticada em exames citológicos de rotina: prevalência e características dos esfregaços de Papanicolaou. Rio de Janeiro. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. Disponível em: <<http://www.rbac.org.br/artigos/vaginose-bacteriana-diagnosticada-em-exames-citologicos-de-rotina-prevalencia-e-caracteristicas-dos-esfregacos-de-papanicolaou-48n-2/>>. Acesso em: 21 out. 2017.

# Lesões pré-malignas e malignas do epitélio escamoso (exocérvice)

## Convite ao estudo

Prezado aluno, neste momento, estamos iniciando o estudo sobre o papilomavírus humano (HPV), as lesões pré-malignas e malignas. Você adquirirá os conhecimentos sobre os critérios de diagnóstico citológico para as lesões glandulares (endocérvice e endométrio), bem como noções de controle de qualidade. A partir desses aprendizados, você terá a competência necessária para elaborar e interpretar laudos em citopatologia ginecológica. Para assimilar esses conteúdos, abordaremos os tipos de HPVs oncogênicos e os tipos de lesões provocadas por esses vírus. Você sabia que cerca de 40 tipos de HPV podem infectar a região anogenital e ser classificados como HPV de baixo risco oncogênico e de alto risco oncogênico? Reconhece-se que a expressão e atividade das proteínas oncogênicas do HPV são necessárias para o surgimento de lesões cervicais, sendo que mutações adicionais originadas a partir da instabilidade genômica induzida pelas oncoproteínas são necessárias para a progressão da malignidade. Aprenderemos que a avaliação microscópica dos esfregaços cérvico-vaginais desempenha um papel crucial na detecção das lesões pré-cancerosas e do câncer inicial do colo de útero. As alterações clássicas que, quando detectadas através da microscopia óptica, levam ao diagnóstico da malignidade são predominantemente nucleares, incluindo hiper cromasia, alteração na relação núcleo/citoplasma, alterações cromáticas, mudanças na membrana nuclear, entre outras. Conheceremos sobre a evolução das classificações do carcinoma uterino e de suas lesões precursoras. Inicialmente, a classificação de Papanicolaou, designada em algarismos romanos de I a V, se referia à classificação do esfregaço com

a probabilidade de ser ou não ser câncer. Com o intuito de melhorar a terminologia diagnóstica, um grupo multidisciplinar de profissionais de saúde reuniu-se na cidade de Bethesda (EUA), para aperfeiçoar e padronizar os laudos fornecidos pelos laboratórios de citologia.

Em nosso Contexto de Aprendizagem, continuaremos a aprender em nosso hospital de uma cidade interiorana brasileira, que também atua como uma instituição de ensino e pesquisa. O objetivo desse hospital é oferecer à comunidade o que há de melhor e mais moderno nos serviços relativos à atenção da saúde da mulher. E nele conhecemos Ana Beatriz, a estagiária de farmácia que avançou muito em seu aprendizado em relação à citopatologia oncológica. A missão do hospital também é a formação de profissionais, ajudando na construção do conhecimento e da prática clínico-laboratorial. Sorte da nossa amiga Ana Beatriz, que está convivendo com profissionais competentes e de referência no mercado de trabalho. Ela virou um tipo de monitora da disciplina de Citopatologia Oncológica: ela divide com os colegas os casos clínicos que tem acompanhado durante a realização do estágio. Dessa forma, no decorrer desta unidade, continuaremos trabalhando com situações que podem ocorrer em um laboratório de citopatologia, interferindo no resultado final da análise, e vamos juntos buscar soluções e práticas adequadas.

# Seção 3.1

## HPV, lesões pré-malignas e malignas

### Diálogo aberto

Nesta seção do livro didático, aprofundaremos ainda mais o nosso conhecimento sobre o papilomavírus humano (HPV), as lesões pré-malignas e malignas no colo uterino.

No laboratório hospitalar, Ana Beatriz estava aprendendo a realizar a leitura das lâminas dos esfregaços cervicais e, também, sobre as principais características que podem classificar uma amostra como positiva para malignidade. Para começar a observar as lâminas de diagnóstico de malignidade, Ana aprendeu que existem alterações morfológicas benignas e verificou que são todas aquelas alterações celulares associadas à inflamação, à infecção, à atrofia, às causas fisiológicas, aos efeitos da radioterapia e a outras causas inespecíficas. Ana Beatriz já tinha estudado todos esses aspectos em unidades anteriores deste livro didático. Desta forma, as células escamosas podem mostrar alterações celulares reativas e reparativas, mesmo na ausência de processos infecciosos, decorrentes de procedimentos terapêuticos (radioterapia, por exemplo) ou traumas (o parto, por exemplo). As alterações reparativas ocorrem quando o epitélio de superfície sofre um processo chamado de desnudamento, e o novo epitélio se forma a partir das células basais. Por que Ana Beatriz estava preocupada com o aprendizado correto dessas informações? Elas merecem atenção especial pelos problemas de interpretação que podem ocasionar, levando a diagnósticos errados. E quais são as principais características de malignidade? Ana Beatriz fez um rascunho, destacando algumas dessas características: alterações nucleares (hipertrofia nuclear; variação no tamanho nuclear, denominado como anisocariose; variação na forma nuclear; hiper Cromasia; multinucleação; alterações na borda nuclear; modificações no nucléolo; e mitoses) e alterações do citoplasma (quantidade; variação do tamanho citoplasmático; variação citoplasmática da forma; coloração citoplasmática; e relação da borda citoplasmática e nuclear). Ana Beatriz pensou: como

memorizar essas informações? Ela se lembrou de que já havia lido em algum lugar que a mente aprende melhor por imagens. Assim, ela resolveu buscar esfregaços com imagens características dessas alterações nucleares.

Para auxiliar na compreensão desses fatos, não deixe de ler com atenção o Não pode faltar, especialmente, a seção que apresenta os principais critérios citológicos de malignidade. Nesta seção, você terá as informações necessárias para reconhecer quais características celulares envolvem a malignidade. Vamos ver as correlações visualizadas pela Ana Beatriz?

## Não pode faltar

### Tipos de HPVs oncogênicos

Como vimos em seções anteriores, a infecção pelo HPV (papilomavírus humano) pode tanto ter ausência de sintomas quanto pode causar alterações proliferativas benignas, como também induzir condições malignas. Dados da literatura, baseados, principalmente, em aspectos moleculares sugerem que o HPV está relacionado etiológicamente com uma parte dos casos de câncer afetando o pênis, a região vaginal e anal, assim como carcinomas de mucosa oral e da laringe. No entanto, a maior correlação entre HPV e câncer está na associação com o câncer de colo uterino. Aproximadamente, 40 tipos de HPV podem infectar a região anogenital e podem ser classificados como HPV de baixo risco oncogênico (tipos com números 6, 11, 40, 42, 43, 44 e 55) e de alto risco oncogênico (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59). Além dessas classificações, os tipos de HPV 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73 e 82 são incluídos genotipicamente como de provável alto risco. E como os cientistas chegaram a essas conclusões? Através de grandes estudos epidemiológicos. O genoma do HPV tem uma organização geral e bem conservada entre os diversos tipos virais encontrados. O genoma viral pode ser dividido em três regiões, denominadas como região regulatória (LCR – *long control region*), precoce (*early*– E) e tardia (L – *late*). Na região regulatória (LCR) é que se ligam os fatores de transcrição celulares e virais, os quais regulam a transcrição e a replicação do HPV. Os produtos dos

genes precoces são denominados como E1, E2 indo até E8, e têm como função controlar a replicação e transcrição do DNA (E1, E2) e na transformação celular (E5, E6 e E7). E os genes L1 e L2, presentes na região chamada tardia, codificam as proteínas do capsídio. Para se classificar taxonomicamente, são avaliados dados parciais de sequências da região L1 dos papilomavírus. Desta forma, os HPVs de baixo risco oncogênico estão concentrados nas espécies  $\alpha 1$ ,  $\alpha 8$  e  $\alpha 10$ , enquanto os de alto risco se agrupam nas espécies  $\alpha 5$ ,  $\alpha 6$ ,  $\alpha 7$  e  $\alpha 9$ . Essa denominação  $\alpha$  vem de alfapapilomavírus, que são os HPVs relacionados às lesões na região anogenital. Ressaltamos que apenas os HPVs 16 e 18 respondem por 70% dos casos de câncer cervical e são os dois tipos de HPV encontrado com maior frequência em todas as regiões do mundo, tanto nos casos considerados como assintomáticos como nos casos de câncer cervical. Em contraste, os tipos de HPV de baixo risco oncogênico, presentes em mais de 90% das verrugas, são os HPV 6 e 11. Entretanto, em alguns trabalhos científicos, foi observada a presença de tipos de HPV de baixo risco oncogênico em lesões de alto grau, assim como a presença de HPV de alto risco oncogênico em lesões benignas. Nessas situações, é muito difícil afirmar com certeza quais tipos de HPV estão presentes nas lesões, visto que os métodos moleculares utilizados na genotipagem de HPV, no geral, não conseguem preservar a arquitetura tecidual, comprometendo a avaliação de quais tipos de HPV encontrados na lesão estão de fato relacionados com o processo carcinogênico, ou se outros tipos de HPV estão levando a apenas casos assintomáticos. No processo de carcinogênese mediado pelo HPV, as proteínas virais E6 e E7 desempenham papel crucial. Pesquisas indicam que a proteína E7 é capaz de se ligar à forma subfosforilada da proteína supressora de tumor pRb, inativando-a, enquanto a E6 liga-se a p53, acelerando sua degradação proteolítica. Entretanto, essas interações de proteínas virais por genes supressores do tumor se alteram de acordo com o potencial oncogênico do HPV. Essa capacidade de degradação proteolítica da proteína p53 parece estar correlacionada apenas com os HPVs pertencentes aos tipos 5, 6, 7, 9 e 11 do gênero alfapapilomavírus, e isso parece estar associado à ausência de um aminoácido básico (como lisina ou arginina) na posição 31 de E6.



O Quadro 3.1 exemplifica as funções das proteínas do papilomavírus humano.

Quadro 3.1 | Função das proteínas do HPV

| PROTEÍNA VIRAL | FUNÇÃO  |
|----------------|---|
| E1             | Controle da replicação viral.<br>Recrutamento de polimerases e proteínas acessórias.<br>Atividade de helicases.   |
| E2             | Auxilia no processo de replicação viral.<br>Regulação da transcrição dos genes precoces.<br>Recrutamento de polimerases e proteínas acessórias.         |
| E4             | Desestabilização do citoesqueleto de queratina.<br>Maturação e liberação das partículas virais.   |
| E5             | Previne a acidificação endossomal.<br>Liga-se a receptores de fatores de crescimento.<br>Diminui a expressão de moléculas de HLA de classe I.           |
| E6             | Altera a atividade de proteínas que controlam proliferação, apoptose, adesão e crescimento celular.<br>Induz à degradação de p53 e de outras proteínas. |
| E7             | Altera a atividade de proteínas que controlam proliferação, apoptose, adesão e crescimento celular.<br>Induz à degradação de pRb e de outras proteínas. |
| L1             | Principal componente de capsídeo viral.   |
| L2             | Proteína secundária do capsídeo viral.  |

Fonte: Consolaro e Maria-Engler (2012, p. 102).

Outra classificação dos HPVs agrupa os vírus conforme o seu tropismo tecidual por alguns tipos de epitélio e com a localização onde foram inicialmente isolados. De acordo com essas características, eles são agrupados de acordo com três grupos de HPV: cutâneos, mucosos e associados à epidermodisplasia verruciforme (Tabela 3.1).

Tabela 3.1 | Classificação dos tipos de HPV relacionados com a localização da lesão que causam, sendo os mais frequentes: cutâneos, mucosos (genitais), cutâneos e/ou mucosos e cutâneos associados à epidermodisplasia verruciforme

| LOCALIZAÇÃO  | TIPOS DE HPV  |
|--|---|
| Cutânea  | 1, 4, 41, 48, 60, 63, 76, 77, 88, 95  |
| Mucosa   | 6, 11, 13, 16, 18, 26, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 72, 73, 74, 81, 82, 83, 84, 86, 87, 89 |
| Cutânea e/ou mucosa                                | 2, 3, 7, 10, 27, 28, 29, 40, 43, 57, 61, 62, 78, 91, 94, 101, 103   |
| Cutânea associada à Epidermodisplasia Verruciforme | 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 37, 38, 47, 49, 50, 75, 80, 92, 93, 96, 107  |

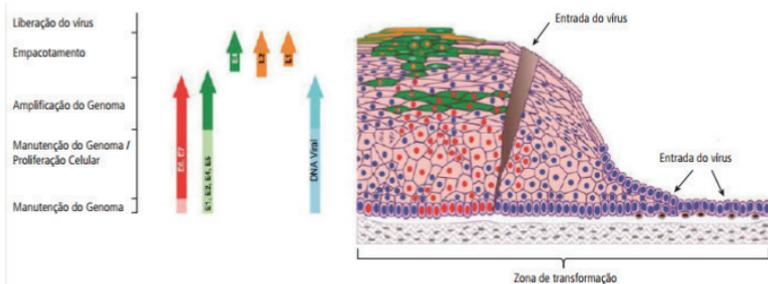
Fonte: <<http://www.scielo.br/img/revistas/abd/v86n2/a14tab01m.jpg>>. Acesso em: 8 nov. 2017.

## Lesões provocadas pelo HPV

Além da diferença na capacidade de inativação dos produtos dos genes supressores de tumores, características, como a persistência e a tendência à progressão das lesões, também podem ser diferentes de acordo com a variante do vírus, mesmo para os mesmos tipos de HPV de alto risco oncogênico. Desta forma, há diferenças entre as variantes de HPV-16 encontradas no continente asiático, americano e africano que apresentam risco de desenvolver câncer cervical três vezes maior do que o apresentado pela variante europeia. Ainda não é conhecido o que desencadeia a mudança do vírus do seu estado latente para a fase produtiva, conforme será mostrado na Figura 3.1, sendo que é nessa fase que as lesões aparecem. Podem aparecer lesões simples, classificadas como lesões intraepiteliais

de baixo grau (LSIL), as quais, na maioria das vezes, podem, de modo espontâneo, regredir; por outro lado, podem ser induzidas tanto por vírus de alto como de baixo risco, conforme citamos anteriormente. Por outro lado, as lesões classificadas como lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL) são induzidas por vírus de alto risco e são reconhecidas como as lesões precursoras do câncer de colo uterino. A Figura 3.1 mostra que a replicação do DNA ocorre dentro das células indiferenciadas, denominadas de virions, e quando são liberadas do ambiente intracelular, estão capacitadas para uma próxima infecção. A formação das partículas virais está diretamente relacionada a processos celulares envolvendo a maturidade e o grau de diferenciação celular. Para que ocorra a replicação viral, proteínas virais, como a E1 e E2, precisam ser expressas, e elas são essenciais para a estabilidade do DNA viral, assim como regulam a expressão dos outros genes virais.

Figura 3.1 | Expressão gênica do papilomavírus humano e sua relação com o processo de maturação celular. As setas demonstram o momento em que os respectivos genes estão sendo expressos e a sua correlação com o ciclo celular e maturação das células infectadas



Fonte: <<http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2015/v43n4/a5313.pdf>>. Acesso em: 8 nov. 2017.



## Refleta

Refleta como a infecção pelo HPV é condição necessária, porém não suficiente, para o desenvolvimento do câncer de colo uterino. Sabemos que, quando a infecção se torna persistente, o tempo entre a infecção inicial e o desenvolvimento de displasia/câncer invasivo é de cerca de 15 anos. Existe alguma sequência de eventos até o desenvolvimento do câncer?

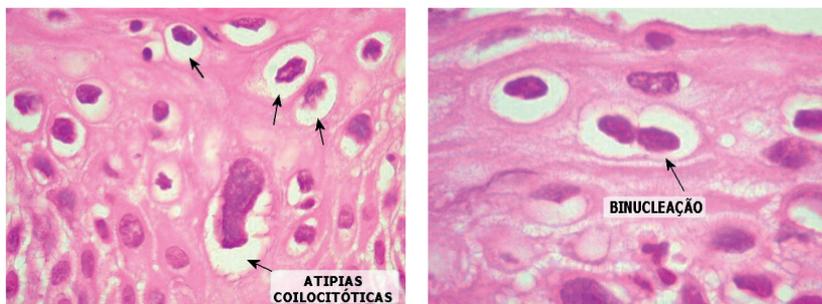
É conhecido que a expressão e atuação das proteínas oncogênicas do HPV são essenciais para o surgimento de lesões cervicais, e que para a progressão do câncer são necessárias mutações adicionais originadas a partir da instabilidade genômica. Desta forma, a carcinogênese é um processo envolvendo múltiplas etapas, nas quais as mutações alteram a biologia da célula, a morfologia celular, a função tecidual, alterando, conseqüentemente, a função do órgão. Pesquisas têm demonstrado que a presença de infecção persistente por HPV de alto risco é o fator mais importante para a progressão maligna, mas, por si só, não é suficiente para que ela ocorra. Assim, existem fatores intrínsecos ao hospedeiro, tais como a idade, o estado imunológico, o sexo, a ocorrência de mutações, o tabagismo, o estresse, o uso de anticoncepcionais por via oral por muito tempo, a paridade, a presença de outras DSTs — principalmente o herpes, a *Chlamydia trachomatis* e o vírus da imunodeficiência humana (HIV) —, a presença de múltipla infecção por HPV, além de fatores intrínsecos ao próprio vírus (como o tipo viral, variante, carga viral), que aumentam a probabilidade de se desenvolverem lesões e estas progredirem para o câncer.

### Introdução às lesões pré-malignas

O conhecimento de que o câncer escamoso invasivo do colo uterino é precedido por uma alteração maligna do seu epitélio começou no início do século XX. Essas lesões precursoras tiveram várias denominações, tais como carcinomas de superfície, carcinoma *in situ*, displasias, entre outras. As técnicas citológicas têm contribuído significativamente para o entendimento e o tratamento efetivo das lesões pré-invasivas, levando a uma diminuição nas taxas de incidência do câncer invasivo entre os grupos tratados. As lesões pré-cancerosas estão relacionadas a vários fatores, incluindo as DSTs, sendo o papilomavírus humano o que tem maior correlação com o câncer de colo uterino, conforme já relatamos. Desta forma, a replicação viral está diretamente vinculada à diferenciação do epitélio escamoso, levando a um processo patogênico denominado coilocitose. A coilocitose é uma alteração morfológica das células, sendo um processo comum a todos os tipos de HPVs que infectam a região anogenital, ou seja, os HPVs oncogênicos ou não. O coilócito é uma célula degenerada que contém citoplasma lisado e

núcleo com elevado número de partículas virais, conforme podem ser visualizados na Figura 3.2. Histologicamente, as lesões pré-cancerosas da cérvix são caracterizadas por uma desorganização da arquitetura do epitélio escamoso, atipias nucleares e mitoses anômalas. A graduação ou a intensidade dessas lesões é baseada no nível de anomalias epiteliais, e as lesões serão classificadas pelo Sistema de Bethesda, o qual será discutido na próxima seção (3.2). Nessa classificação, os coilócitos estão presentes nas lesões de baixo grau, entretanto são raros nas lesões de alto grau. Uma lesão pré-cancerosa pode regredir, persistir ou progredir para se tornar um câncer invasivo.

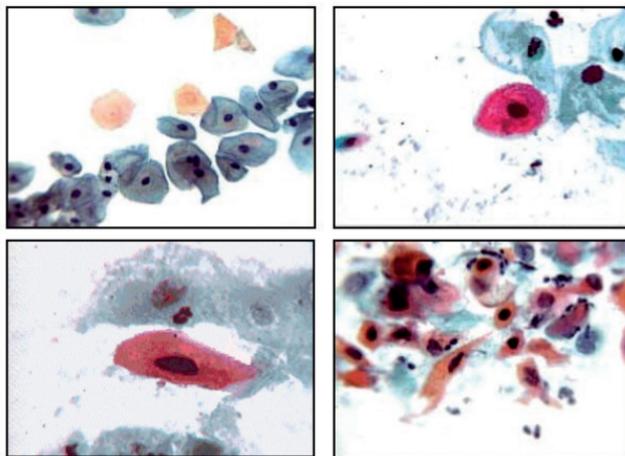
Figura 3.2 | As alterações por infecções pelo HPV podem ser visualizadas nas camadas superficiais do epitélio e caracterizam-se por atipias nucleares (núcleos hiper cromáticos, com forma e tamanho irregulares, parecendo “amassados” às vezes), e podem apresentar um halo claro em volta do núcleo, caracterizando a coilocitose (koilos= buraco). É frequente, também, o encontro de células binucleadas



Fonte: <<http://anatpat.unicamp.br/Dscn5220++.jpg>>; <<http://anatpat.unicamp.br/Dscn5215++.jpg>>. Acesso em: 9 nov. 2017.

Além da coilocitose, a infecção pelo HPV também pode induzir a outras alterações celulares que auxiliam no diagnóstico citológico das lesões pré-cancerosas. Dentre essas alterações, a disqueratose é caracterizada pela presença de aglomerados densos de pequenas células escamosas, com forma alongada ou elíptica, as quais apresentam citoplasma eosinofílico e núcleos densos, pequenos e hiper cromáticos (Figura 3.3).

Figura 3.3 | Alterações celulares inespecíficas (à esquerda, canto superior, queratinização – observar a sombra nuclear no centro das células; no canto superior, à direita, disqueratose; embaixo, lado esquerdo, célula paraqueratótica; e, no lado direito, disqueratose e paraqueratose malignas, com atipias)



Fonte: Araújo (1999, p. 24).



Pesquise mais

O câncer do colo uterino é uma doença progressiva, iniciada com alterações intraepiteliais progressivas, que podem ter uma evolução, desencadeando um processo invasor em um período que pode variar entre 10 a 20 anos. Saiba mais sobre a progressão do câncer de colo uterino assistindo ao vídeo do Instituto Vencer o Câncer, disponível em: <<https://www.vencercancer.org.br/tipos-de-cancer/cancer-do-colo-uterino/cancer-de-colo-do-utero-o-que-e/>>. Acesso em: 1º dez. 2017.

### Introdução às lesões malignas

A diferenciação entre células cancerosas e células discarióticas é realizada observando a presença de anomalias nucleares e citoplasmáticas. Entretanto, as diferenças entre uma célula discariótica e outra oriunda de um câncer bem diferenciado nem sempre são muito evidentes. Os núcleos das células cancerosas apresentam alterações que se parecem, ainda que de forma mais intensa, àquelas encontradas nas células discarióticas. Desta forma, as alterações que incluem o aumento do volume, a hipercromasia

e as irregularidades nos contornos celulares são muito comuns, entretanto não são sempre encontradas. Neste contexto, podemos visualizar células cancerosas de carcinomas invasivos que podem ter ausência de hiper cromasia e os núcleos se apresentarem como claros. Uma maneira de diferenciar entre discariose e células cancerosas é observando o aumento no tamanho e no número dos nucléolos, o que ocorre raramente nas células discarióticas. Nas células cancerosas, o citoplasma das células usualmente apresenta anomalias significativas tanto em relação ao tamanho quanto à forma. Assim, as células cancerosas podem variar em termos de tamanho: ou muito grandes, ou muito pequenas. Geralmente, a relação núcleo-citoplasma encontra-se quase sempre alterada.

Da infecção pelo HPV até o desenvolvimento da neoplasia invasiva são descritos quatro estágios:

1. Infecção do epitélio metaplásico da zona de transformação por cepa oncogênica do vírus.
2. Persistência da infecção.
3. Progressão de um clone de células epiteliais infectadas para uma lesão pré-cancerosa (displasia; neoplasia intraepitelial).
4. Desenvolvimento de carcinoma com invasão da membrana basal do epitélio.



### Assimile

Os aspectos que devem ser observados antes de classificar um esfregaço como sendo positivo para malignidade:

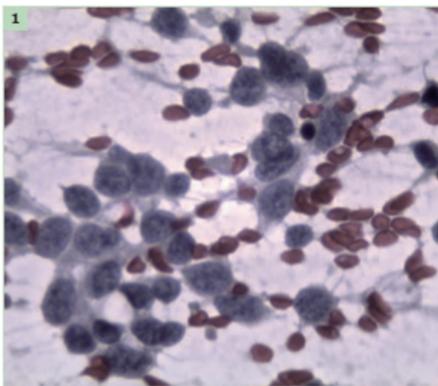
- Presença de anormalidades em mais de uma célula.
- Presença de várias características associadas ao padrão de malignidade em cada célula visualizada como anormal.
- Anormalidades em células bem preservadas, com integridade do citoplasma.
- Anormalidades visualizadas e comparadas com a estrutura de células normais do mesmo tipo em células vizinhas.

Além disso, outros critérios de malignidade podem ser a adesão celular diminuída, a diátese tumoral e a presença de estruturas estranhas no esfregaço.

### Sem medo de errar

Em nossa situação-problema, vimos que Ana Beatriz tinha algumas dúvidas sobre como assimilar um universo de informações a respeito do HPV e das características das lesões desencadeadas por esse vírus. Assim, ela lembrou, que para memorizar essas informações, já havia lido em algum lugar que a mente aprende melhor por imagens. Desta forma, ela resolveu buscar esfregaços com imagens características dessas alterações nucleares, para resolver suas dúvidas.

Sem dúvida que a mente aprende melhor por imagens! Veja as imagens que Ana Beatriz visualizou e correlacionou com as características de malignidade:



Fonte: Lima (2012, p. 87).

**Figura 3.4 | Ana observou que algumas neoplasias malignas são representadas por células relativamente pequenas (compare com as hemácias), e apresentam discretas anormalidades nucleares. O citoplasma é escasso e os núcleos são volumosos, com aumento da relação núcleo/citoplasma**

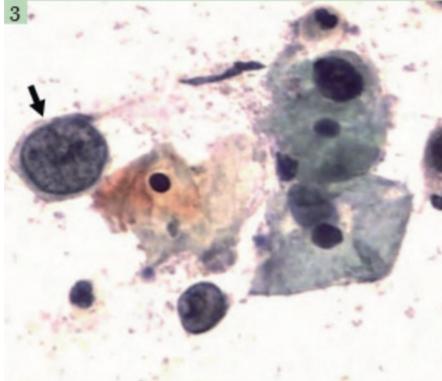


Figura 3.5 | Nesta figura, Ana observou algumas células com acentuado aumento nuclear e inversão da relação núcleo/citoplasma. A célula marcada com uma seta mostra espessamento irregular da borda nuclear, e a cromatina é finamente granular de distribuição anormal (cromatina condensada ao lado de áreas claras)

Fonte: Lima (2012, p. 87).



Figura 3.6 | Células pequenas com citoplasma escasso, e núcleos volumosos com aumento da relação núcleo/citoplasma. As bordas nucleares tocam as margens citoplasmáticas em várias partes. Ana observou que há irregularidades discretas nas bordas nucleares

Fonte: Lima (2012, p. 87).

## Avançando na prática

### Lesões pré-cancerosas versus lesões cancerosas escamosas do colo uterino

#### Descrição da situação-problema

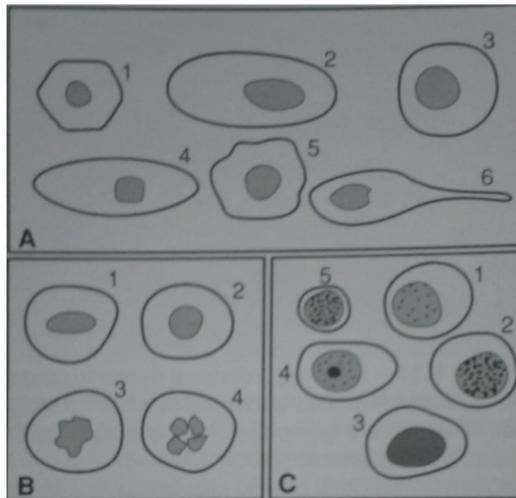
Ana Beatriz, apesar de ter visto várias imagens de esfregaços para diferenciar as lesões pré-cancerosas e cancerosas do colo uterino, continuava insegura em relação às características nucleares e citoplasmáticas dessas lesões. Desta vez, ela resolveu desenhar

como são essas alterações celulares. Vamos ver como ficaram os desenhos esquemáticos que Ana Beatriz fez?

### Resolução da situação-problema

Ana fez um resumo das alterações celulares que, normalmente, são observadas nos esfregaços coletados de pacientes com lesões pré-cancerosas e cancerosas escamosas do colo uterino. Vejam como ficou, visualizando a Figura 3.7.

Figura 3.7 |Esquema representativo das variações nas formas do citoplasma e do núcleo, assim como na estrutura das células escamosas das lesões pré-cancerosas do colo uterino. Em (a) Configuração celular: 1. Poligonal; 2. Oval; 3. Esférica; 4. Elíptica; 5. Irregular; 6. Alongada com um grande núcleo em uma das extremidades (célula "girino"); (b) Configuração nuclear: 1. Oval; 2. Esférica; 3. Irregular; 4. Multinucleação; (c) Anomalias da estrutura nuclear (todas as células demonstram aumento do volume nuclear): 1. Finamente granular; 2. Finamente granular com aglomerados de cromatina; 3. Opaco e um tanto hiper cromático; 4. Grande nucléolo; 5. Granular e hiper cromático



Fonte: Kosse e Gompel (2006, p. 203).

**1.** (Adaptado de ENADE Biomedicina-2013) A detecção precoce do câncer de colo uterino é feita por um exame citológico a partir do esfregaço cérvico-vaginal. Embora o principal propósito da citologia cérvico-vaginal seja a detecção das lesões precursoras do câncer cervical, o encontro de condições infecciosas/reactivas também pode contribuir para a saúde da mulher. Um dos fatores de risco para o câncer de colo uterino é o histórico de infecções sexualmente transmissíveis, sendo comprovada essa relação por vários estudos epidemiológicos realizados no Brasil.

As figuras 1 e 2 são fotografias de esfregaços cérvico-vaginais sob análise microscópica.

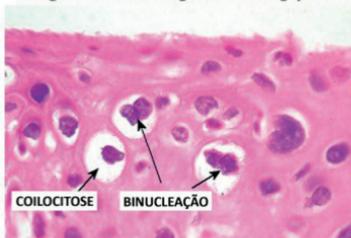


Figura 1. Esfregaço cérvico-vaginal indicando características celulares de coilocitose e binucleação. Disponível em: <<http://anaplat.unicamp.br>>. Acesso em: 21 jul. 2013.

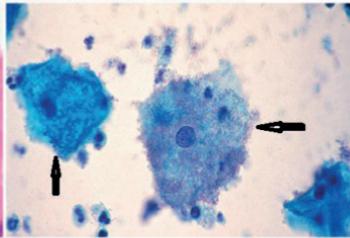


Figura 2. Esfregaço cérvico-vaginal mostrando células-guia (setas: células escamosas recobertas por densas colônias de microrganismos). Disponível em: <<http://www.fujita-hu.ac.jp>>. Acesso em: 21 jul. 2013.

Fonte: <<http://papaprova.com/uploads/20150215/novo-40.jpg>>. Acesso em: 9 nov. 2017.

Considerando o texto e as figuras, é correto afirmar que:

- As Figuras 1 e 2 apresentam características celulares indicativas de provável infecção por HPV, uma vez que a coilocitose e a binucleação visualizadas em células da Figura 1, bem como a presença de células guia recobertas por densas colônias de microrganismos, observadas na Figura 2, são características da infecção por HPV.
- As Figuras 1 e 2 apresentam características celulares que indicam provável infecção por *Gardnerella vaginalis*, uma vez que a coilocitose e a binucleação vistas em células da Figura 1, assim como a presença de "células guia" recobertas por densas colônias de microrganismos são observadas na Figura 2, características da infecção por *Trichomonas vaginalis*.
- A Figura 1 apresenta características celulares presuntivas de infecção por *Gardnerella vaginalis*, uma vez que a coilocitose e a binucleação vistas em células desse esfregaço são típicas da infecção por esse tipo de bactéria.
- A Figura 2 apresenta características celulares presuntivas da infecção por HPV, uma vez que a presença de "células guia", recobertas por densas colônias de microrganismos, é característica dessa infecção viral.
- A Figura 1 apresenta características celulares indicativas de provável infecção pelo HPV, uma vez que a coilocitose e a binucleação observadas nesse tipo de esfregaço são típicas de processo infeccioso.

**2.** A infecção pelo HPV (papilomavírus humano) pode ser completamente assintomática, mas, por outro lado, pode causar alterações proliferativas benignas, assim como neoplasias malignas. O HPV é um vírus sexualmente transmissível, que está associado a diversos tipos de câncer, incluindo o uterino.

Os tipos de DNA virais mais prevalentes em mulheres com carcinoma no colo do útero, associados a 70% destes cânceres, são os:

- a) 16 e 33.
- b) 18 e 35.
- c) 16 e 18.
- d) 18 e 33.
- e) 6 e 19.

**3.** A diferenciação entre células cancerosas e células discarióticas é realizada observando a presença de anomalias nucleares e citoplasmáticas. Entretanto, as diferenças entre uma célula discariótica e outra oriunda de um câncer bem diferenciado nem sempre são muito evidentes.

De acordo com variações nas células, tanto no citoplasma quanto no núcleo, podemos classificar uma célula com características de malignidade a que apresenta:

- a) Presença de anormalidades em uma única célula.
- b) Hipertrofia nuclear sempre está relacionada a processos malignos.
- c) A hiper cromasia pode estar relacionada ao maior conteúdo de DNA dos núcleos anormais e pode ser avaliada como único critério de malignidade.
- d) Presença de várias características associadas ao padrão de malignidade em cada célula visualizada como anormal.
- e) Adesão celular aumentada.

## Seção 3.2

### Regras de nomenclatura e Sistema de Bethesda

#### Diálogo aberto

Ana Beatriz estava estudando para a disciplina de Citopatologia Oncótica, especificamente a evolução da classificação de um exame citológico cervical. De acordo com o seu estudo, Ana percebeu que a classificação mais utilizada atualmente é a do Sistema de Bethesda. Mas o que é isso? Ela descobriu que o Sistema de Bethesda, na realidade, é uma metodologia de classificação citológica dos esfregaços genitais, que foi proposta por um grupo de pesquisadores e especialistas em 1988, na cidade de Bethesda (EUA). Ana Beatriz concluiu: Sistema de Bethesda porque foi pensado na cidade de Bethesda! E pensou: por que isso ocorreu? O intuito dos especialistas era criar uma classificação com maior uniformidade para os esfregaços genitais femininos, de maneira a melhorar a comunicação entre os diferentes profissionais envolvidos no diagnóstico do câncer de colo uterino: citopatologistas, ginecologistas e cirurgiões. Desta forma, o Sistema de Bethesda define o esfregaço como sendo uma consulta médica, desta forma, deve ser registrada de tal forma que a linguagem seja a mais acessível possível, ou seja, uma linguagem clara e livre de ambiguidades. O laudo ou relatório deve conter três etapas, conforme descrito na leitura da Ana Beatriz:

1. Deve conter a avaliação geral quanto à qualidade do material.
2. Definir se o material contido naquele esfregaço encontra-se adequado dentro dos limites da normalidade.
3. Descreve como um esfregaço alterado deve ser classificado.

Ana Beatriz teve dificuldades em assimilar essas três etapas do laudo. Como ela poderia entender melhor essas recomendações? Resolveu procurar especialistas para que explicassem para ela cada uma dessas fases. Vamos verificar o que sugeriram a Ana Beatriz sobre essa classificação pelo Sistema Bethesda?

Para sabermos como responder a esses questionamentos, nesta seção, conheceremos as regras de nomenclatura internacional em

citopatologia cérvico-vaginal, um histórico das classificações para diagnóstico citológico, a classificações no diagnóstico citológico do Sistema de Bethesda e o estudo do sistema de Papanicolaou. Não deixe de se aplicar nos estudos, leia o conteúdo do *Não pode faltar*, pois este será essencial para o entendimento desta seção. Bons estudos!

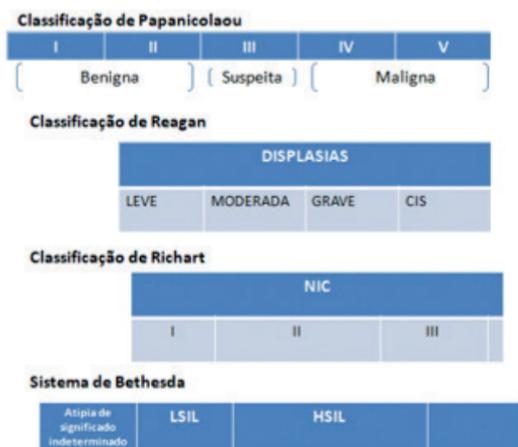
## Não pode faltar

### Regras de nomenclatura internacional em citopatologia cérvico-vaginal

Antigamente, nos primeiros anos em que os programas de detecção e rastreamento do câncer cervical foram conduzidos, quase que a totalidade das lesões pré-cancerosas era classificada como carcinoma *in situ*, e o tratamento realizado na época era a histerectomia. Com a evolução do diagnóstico citológico, ficou claro que nem todas as lesões pré-cancerosas evoluiriam para câncer invasivo. Desta forma, houve a necessidade do desenvolvimento de novos esquemas de classificação, assim como de procedimentos terapêuticos. Os diversos autores vêm tentando unificar essas abordagens em relação às classificações isoladas para os esfregaços citológicos, assim como uniformizar as regras de nomenclatura internacional em citopatologia cérvico-vaginal. A primeira classificação foi a de Papanicolaou, que será discutida posteriormente neste livro didático. Apesar de a classificação de Papanicolaou ter constituído uma etapa importante quanto aos procedimentos relativos à interpretação dos esfregaços, gradualmente, ela foi sendo revista, e atualmente foi substituída de forma ampla e diversificada pelo Sistema de Bethesda, sobre o qual veremos posteriormente nesta seção. Durante a evolução da classificação das lesões pré-cancerosas do colo uterino, alguns conceitos foram criados, como o termo displasia, utilizado pelo sistema de Papanicolaou. A displasia descrevia alterações neoplásicas que acometiam o colo do útero, mas que não se encaixavam completamente nos critérios clássicos de diagnóstico do carcinoma *in situ*. Atualmente, o Sistema de Bethesda constitui uma diretriz internacional, posterior às classificações de Papanicolaou, Reagan e Richart, que tem se apresentado útil na classificação dos esfregaços de pacientes possuindo ou não lesões neoplásicas. Provavelmente,

com o aumento do conhecimento e da compreensão sobre os eventos moleculares que incidem sobre o câncer de colo uterino, esse sistema poderá ser aprimorado e modificado, como veremos nos outros tópicos desta seção, descrevendo o histórico das classificações nos diagnósticos citológicos. Resumidamente, a Figura 3.8 mostra a tendência atual em reduzir o número de classes das anormalidades induzidas pelas lesões neoplásicas do colo uterino.

Figura 3.8 | Comparação entre os diversos sistemas que classificam as lesões pré-cancerosas e cancerosas do colo uterino, iniciando pela classificação de Papanicolaou e finalizando com o Sistema de Bethesda



Fonte: elaborada pela autora.

## Classificação de Papanicolaou

Histórico das classificações para diagnóstico citológico: o primeiro pesquisador a defender a utilização da citologia cérvico-vaginal como uma maneira de se detectar as lesões precursoras cervicais foi Aurelis Babés, em 1928. Em um artigo, ele abordou vários aspectos conceituais que são atuais até o momento, por exemplo, ele já correlacionava que as alterações nas células epiteliais precediam o aparecimento do câncer cervical uterino. Descrições das anormalidades celulares relacionadas às alterações nucleares e atípicas nos arranjos celulares também constavam na publicação. Fora isso, ele também abordava aspectos relativos à coleta e à fixação das células do colo uterino, salientando a utilização da alça de platina e o uso do álcool metílico como fixador e do reagente

de Giemsa como método de coloração. Em 1941, Papanicolaou e Traut publicaram um artigo levantando a possibilidade de se realizar o diagnóstico de carcinoma de colo uterino visualizando a presença de células atípicas no esfregaço cervical. Nesse artigo, eles apresentaram dados coletados em animais e em mulheres desde 1923, demonstrando as alterações e as variações consideradas como normais e anormais no esfregaço vaginal. Desde que o Dr. George Papanicolaou iniciou a classificação das células que estudava, demonstrando como era a representação de lesões neoplásicas, diversas modificações nessa classificação foram efetuadas. Isso ocorreu à medida que novos conhecimentos adquiridos com a evolução científica foram incorporando o conhecimento obtido sobre a história natural dessas lesões, sempre na tentativa de melhorar a correlação cito-histológica. Ressalta-se que o intuito do exame continua sendo o mesmo, ou seja, o objetivo é identificar as alterações sugestivas de uma doença e, desta forma, sinalizar ações que permitam o diagnóstico com mais precisão e reprodutibilidade. A nomenclatura de Papanicolaou procurava expressar se as células visualizadas eram normais ou não, atribuindo-lhes uma classificação, transcrita em algarismos romanos de I a V. A partir dessa classificação, vários sistemas de nomenclatura citopatológica cervical têm sido sugeridos, com o intuito de se detectar lesões precursoras para o câncer cervical. No final da década de 1980, já era reconhecida a correlação do câncer de colo uterino e o vírus HPV, ou seja, o papel crucial do vírus na carcinogênese do epitélio do colo de útero. Além disso, já era de conhecimento na área médica que a maioria das lesões intraepiteliais do colo uterino sofria regressão espontânea. O diagnóstico citológico, muitas vezes, não era conclusivo, ou não havia correlação citológica mais evidente, por isso o exame citológico possuía baixa reprodutibilidade. Papanicolaou usou o termo "classes" na sua classificação citopatológica, na qual enfatizava que a única categoria conclusiva era a de número V, por ser conclusiva para malignidade. Desta forma, essa classificação tinha como desvantagem não dar destaque às lesões precursoras, mas apenas à ausência ou presença de células malignas. Em 1953, James Reagan definiu as displasias como sendo alterações celulares intermediárias, e que a maioria dessas lesões poderia regredir espontaneamente ou permanecer inalterada por muito tempo (muitos anos), mesmo na ausência de tratamento. Posteriormente,

Reagan e Patten classificaram as displasias em leve, moderada ou acentuada. Na década de 1970, uma nova classificação foi proposta por Richart (Classificação de Richart), usando a denominação neoplasia intraepitelial cervical (NIC), visto que o termo displasia poderia induzir a subtratamento nos casos de displasias acentuadas. Já era conhecido que a displasia acentuada e o carcinoma *in situ* eram muito próximos em termos de análises moleculares de DNA. Em 1988, foi desenvolvida pelo National Cancer Institute (NCI), nos EUA, uma revisão e atualização da nomenclatura para os laudos citopatológicos, denominada Classificação de Bethesda, que tinha por objetivo corrigir as lacunas existentes na antiga classificação vigente, a de Papanicolaou, e também fornecer uma padronização aos laudos citológicos dos esfregaços cérvico-vaginal. Isso ocorreu devido a conflitos nas diversas classificações e nomenclaturas, o que ocasionava diagnósticos citopatológicos com discordâncias nos encontros histológicos e do conhecimento adquirido, mostrando a relação entre a infecção pelo papilomavírus e neoplasia genuína. Iniciou-se a partir de uma série de conferências de consenso em Bethesda, para desenvolver uma nova classificação descritiva dos achados da citologia ginecológica, criando-se, então, a nomenclatura de Bethesda.



### Exemplificando

Como exemplo prático da inovação da nomenclatura de Bethesda sobre as outras classificações, esse sistema propôs, no final da década de 1980, que a doença intraepitelial cervical não é um processo contínuo, mas sim devido a duas doenças descontínuas, originando o conceito de lesões intraepiteliais de baixo grau (LSIL, da sigla em inglês) e lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL). Desta forma, a lesão de baixo grau apresenta menor probabilidade para progressão para carcinoma invasivo, diferentemente do que ocorre nas lesões intraepiteliais de alto grau. Nesses casos, elas apresentam uma predominância em serem causadas por tipos de HPV oncogênicos, tendo características de lesão precursora do carcinoma invasivo.

## Estudo do Sistema de Papanicolaou

A classificação de Papanicolaou foi amplamente adotada e ainda hoje é utilizada em muitos laboratórios de diversos países.

De acordo com essa classificação, a Classe I indica ausência de células atípicas ou anormais; Classe II – citologia atípica, mas sem evidência de malignidade; Classe III – citologia sugestiva, mas não conclusiva, de malignidade; Classe IV – citologia fortemente sugestiva de malignidade; e Classe V – citologia conclusiva de malignidade. A classificação de Papanicolaou não se preocupava muito com os aspectos histológicos das lesões que sugeriam, por isso novas nomenclaturas surgiram, mais atentas a esse significado. O termo “displasia” foi introduzido na classificação, tendo em vista alterações citológicas correspondentes, classificando como displasias leves, moderadas e severas. Todos os graus de displasias eram grosseiramente direcionados à classe III de Papanicolaou, correlacionando também a Classe IV, com carcinomas escamosos *in situ*. Em termos clínicos, a displasia era considerada como tendo um prognóstico incerto, sendo pouco valorizada, o que resultou, durante muitos anos, na falta de recomendação do tratamento das displasias. Como passar dos anos, a Classe V continuou a indicar carcinoma invasor, mas começaram a se enfatizar as alterações celulares, devido à ação do vírus do papiloma humano (HPV), correlacionando-se com a coilocitose.

### **Classificações no diagnóstico citológico – Sistema de Bethesda**

O sistema de classificação de Bethesda foi criado pensando em melhorar a qualidade do exame citológico nos Estados Unidos, assim como dar uma maior precisão à terminologia diagnóstica. Na reunião realizada na cidade de Bethesda, foram considerados os benefícios em se padronizar os laudos elaborados pelos laboratórios de citologia e também em se realizar uma proposta de terminologia diagnóstica uniforme, de maneira a facilitar o entendimento e a comunicação entre os diferentes citopatologistas e os clínicos. Naquela época, o diagnóstico de ASC-US era usado para denominar alterações celulares mais marcantes do que aquelas atribuídas às anormalidades reativas, mas que, de forma geral, não permitiam uma classificação como sendo de lesão intraepitelial escamosa. Desta forma, no Sistema de Bethesda, os termos anteriormente utilizados como atípias (atípias, benignas, inflamatórias ou reativas) são classificados como alterações celulares reativas. A nova terminologia ASC-US começou a ter uma aceitabilidade entre os citopatologistas.



Assimile algumas das abreviaturas utilizadas em citopatologia oncológica:

AIS – Adenocarcinoma *in situ*.

ASC – Atípicas de significado indeterminado em células escamosas.

ASC-US – Células escamosas atípicas de significado indeterminado.

ASC-H – Células escamosas atípicas de significado indeterminado para lesão intraepitelial de alto grau.

ASC-US – Células escamosas atípicas de significado indeterminado (possivelmente, não neoplásicas).

HPV – Papilomavírus humano.

HSIL – Lesão intraepitelial escamosa de alto grau.

LSIL – Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau.

NIC – Neoplasia intraepitelial cervical.

No sistema de Bethesda, no caso das células escamosas, a nomenclatura de NIC parecia muito abrangente e com um conteúdo considerado agressivo, uma vez que há um elevado percentual de regressão espontânea, conforme descrevemos anteriormente. Desta forma, no Sistema de Bethesda, NIC passou a ser denominada como lesão intraepitelial escamosa, subdivida em de baixo e de alto grau (LSIL e HSIL, respectivamente). Comparativamente, as LSIL correspondiam às anormalidades celulares anteriormente classificadas como displasias, NIC I e condiloma plano, sendo alterações celulares associadas à atividade citopática do HPV. Por outro lado, as HSIL correlacionam-se com as lesões classificadas anteriormente como NIC II, NIC III, displasias moderadas, displasias graves e carcinoma *in situ*. Vale a pena destacar que a subdivisão das lesões escamosas em apenas dois tipos se adequou melhor à conduta clínica (mais conservadora para as lesões consideradas como de baixo grau e com uma maior intervenção terapêutica nas lesões consideradas de alto grau). No Quadro 3.2, é apresentada a nomenclatura citopatológica usada desde o início da utilização do exame citológico para o

diagnóstico das lesões cervicais, incluindo as equivalências com os diversos tipos de classificações.

Quadro 3.2 | Nomenclatura citopatológica utilizada nos exames citopatológicos para o diagnóstico das lesões cervicais, mostrando as equivalências entre as diferentes classificações

| Classificação citológica de Papanicolaou (1941) | Classificação histológica da OMS (1952)          | Classificação histológica de Richart (1967) | Sistema Bethesda (2001)                     | Classificação Citológica Brasileira (2006) |
|---|--|---|---|--|
| Classe I  | -  | -   | -   | -  |
| Classe II                                       | -  | -   | Alterações benignas                         | Alterações benignas                        |
| -   | -  | -   | Atipias de significado indeterminado        | Atipias de significado indeterminado       |
| Classe III                                      | Displasia leve<br>Displasia moderada e acentuada | NIC I<br>NIC II e NIC III                   | LSIL<br>HSIL                                | LSIL<br>HSIL                               |
| Classe IV                                       | Carcinoma <i>in situ</i>                         | NCI III                                     | HSIL<br>Adenocarcinoma <i>in situ</i> (AIS) | HSIL<br>AIS                                |
| Classe V  | Carcinoma invasor                                | Carcinoma invasor                           | Carcinoma invasor                           | Carcinoma invasor                          |

Fonte: Ministério da Saúde (2016, p. 26).

### Pesquise mais

Pesquise mais sobre o Sistema de Bethesda acessando o link <<https://www.citocamp.com.br/citologia/bethesda.html>>. Acesso em: 19 nov. 2017.

Lá você encontrará informações sobre o que mudou em relação à classificação de Papanicolaou e Richart para o Sistema de Bethesda. Também, saberá mais porque foram necessárias essas mudanças no sistema de classificação do exame citológico cérvico-vaginal.

Em um segundo encontro, realizado três anos após a criação e publicação do Sistema de Bethesda, os pesquisadores discutiram sobre a ausência de critérios morfológicos uniformes no caso de termos utilizados no Sistema de Bethesda para inclusão no ASC-U.

Recomendou-se que fossem qualificadas as células escamosas atípicas de significado indeterminado como provavelmente reativas, ou que fossem sinalizadas como provavelmente lesão de baixo grau (ou ainda de alto grau, no caso de lesões mais avançadas). Na revisão do Sistema de Bethesda, que ocorreu em 2001, continuaram discutindo as nomenclaturas, principalmente, relativas às lesões do tipo NIC II, e a maioria das lesões classificadas como NIC I não deveriam ser consideradas verdadeiramente como sendo lesões precursoras do câncer de colo uterino, mas de fato lesões associadas ao efeito citopático de uma infecção viral produtiva. Outro incremento no Sistema de Bethesda foi a inclusão do diagnóstico citológico para as células glandulares, desta forma, foi valorizada a presença das células endocervicais nos esfregaços vaginais. A utilização da citologia também para diagnóstico anal e retal é considerada pelo Sistema de Bethesda, incluindo aspectos relativos à adequação da amostra e à interpretação dos critérios citopatológicos (Quadro 3.3).

Quadro 3.3 | O Sistema de Bethesda (2001)

|   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tipo do espécime</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Esfregaço convencional.</li> <li>▪ Preparação em meio líquido.</li> <li>▪ Outros.</li> </ul> </li> <li>• <b>Adequabilidade da amostra</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Satisfatória para a avaliação (descrever presença ou ausência de células endocervicais/componentes da zona de transformação e qualquer outro indicador de qualidade, por exemplo, parcialmente obscurecido por sangue, inflamação, etc.).</li> </ul> </li> <li>• <b>Insatisfatório para avaliação (especificar o motivo).</b></li> <li>• <b>Amostra rejeitada/não processada (especificar o motivo)</b></li> <li>• <b>Espécime processado e examinado, mas insatisfatório para avaliação de anormalidades epiteliais (especificar o motivo)</b></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Anormalidades em células epiteliais</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Células escamosas.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ASC <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ ASC-US.</li> <li>◇ Não pode excluir HSIL (ASC-H).</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ LSIL, incluindo efeito citopático de HPV, displasia leve, NIC I</li> <li>▪ HSIL, incluindo displasia moderada, displasia grave, carcinoma <i>in situ</i>, NIC II, NIC III</li> </ul> </li> <li>• <b>Com características suspeitas de invasão</b></li> <li>• <b>Carcinoma de células escamosas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Células glandulares.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ AGC-SOE <ul style="list-style-type: none"> <li>◇ Endocervicais (SOE) ou especificar nos comentários.</li> <li>◇ Endometriais (SOE) ou especificar nos comentários.</li> <li>◇ Glandulares (SOE) ou especificar nos comentários.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> |
|---|--|

|   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Classificação geral (opcional):       <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Negativo para lesão intraepitelial ou malignidade.</li> <li>▪ Anormalidade de células epiteliais; ver Interpretação/Resultados (especificar se escamosa ou glandular).           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Outros: ver Interpretação/Resultados (por exemplo, células endometriais em mulheres com idade igual ou maior que 40 anos)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Interpretação/resultados: negativos para lesão intraepitelial ou malignidade       <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Organismos:           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Trichomonas vaginalis</i></li> <li>○ Organismos fúngicos morfológicamente consistentes com as espécies de <i>Candida</i></li> <li>○ Desvio na flora sugestivo de vaginose bacteriana</li> <li>○ Bactérias morfológicamente consistentes com espécies <i>Actinomyces</i></li> <li>○ Alterações celulares consistentes com o herpes-vírus simples</li> </ul> </li> <li>▪ Outros achados não neoplásicos (relatório/facultativo; lista não exaustiva):           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alterações celulares reativas associadas com:               <ul style="list-style-type: none"> <li>◊ Inflamação (incluindo reparo típico).</li> <li>◊ Radiação.</li> <li>◊ DIU.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ Presença de células glandulares em pós histerectomia</li> <li>▪ Atrofia</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• AGC – NEO       <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Endocervicais, provavelmente neoplásicos.</li> <li>▪ Glandulares, provavelmente neoplásicos.</li> </ul> </li> <li>• AIS</li> <li>• Adenocarcinoma       <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Endocervical.</li> <li>▪ Endometrial.</li> <li>▪ Extrauterino.</li> </ul> </li> <li>• SOE.       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Outros           <ul style="list-style-type: none"> <li>◊ Células endometriais em uma mulher com idade igual ou superior a 40 anos de idade.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ Outras neoplasias malignas       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Especificar.</li> </ul> </li> <li>• Testes auxiliares       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Breve descrição do método de teste e relatório do resultado. Em qualquer citologia.</li> </ul> </li> <li>▪ Análise automatizada       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Especificar o aparelho e o resultado.</li> </ul> </li> <li>▪ Notas educacionais e sugestões (opcional)</li> </ul> |
|---|--|

Fonte: adaptado de Consolaro e Maria-Engler (2012, p. 139).

O Sistema de Bethesda adicionou vários conceitos e conhecimentos adquiridos ao longo da evolução histórica do diagnóstico citológico cérvico-vaginal, os quais, resumidamente, são:

- O diagnóstico citológico deve ser diferenciado para as células escamosas e glandulares.
- A inclusão do diagnóstico citomorfológico sugestivo da infecção por HPV, por causa das evidências claras do envolvimento desse vírus na carcinogênese dessas lesões,

classificando-as em lesões intraepiteliais de baixo e alto grau, enfatizando o fato da possibilidade da evolução para neoplasia invasora.

- A inserção da análise da qualidade do esfregaço.



### Refleta

Refleta sobre alguns pontos considerados importantes no Sistema de Bethesda em relação à classificação dos esfregaços:

1. Qualidade da amostra: nem sempre é trabalho fácil julgar a qualidade das amostras. Conforme enfatizado anteriormente, o esfregaço cervical deve conter representantes da zona de transformação, do epitélio escamoso e do epitélio endocervical. No entanto, em esfregaços atróficos, coletados de mulheres em menopausa, tanto as células metaplásicas como as endocervicais podem estar ausentes. Desta forma, reflita como deve ser a análise sobre a qualidade dessa amostra em relação a esse parâmetro.

2. Esfregaço satisfatório e insatisfatório: algumas explicações são evidentes, tais como preservação inadequada do material ou celularidade escassa. No entanto, a presença de um exsudato inflamatório, necessariamente, deve desqualificar um esfregaço? Reflita como devem ser essas análises.

## Sem medo de errar

Ana Beatriz estava estudando sobre o Sistema de Bethesda e descobriu que o esfregaço deve ser considerado como sendo uma consulta médica, desta maneira, deve ser registrada de tal forma que a linguagem seja a mais clara possível. O laudo ou relatório deve conter três etapas, conforme descrito na leitura da Ana Beatriz:

1. Deve conter a avaliação geral quanto à qualidade do material.
2. Definir se o material contido naquele esfregaço encontra-se adequado dentro dos limites da normalidade.
3. Descreve como um esfregaço alterado deve ser classificado.

Ana Beatriz teve dificuldades em assimilar essas três etapas do laudo. Como ela poderia entender melhor essas recomendações? Ela perguntou para um especialista em citopatologia o que elas significavam de fato. O especialista explicou que nem sempre é fácil analisar e concluir se uma amostra tem qualidade ou não. O esfregaço deve ser representativo da zona de transformação, do epitélio escamoso e do endocervical. Ora, uma vez que a localização da zona de transformação pode variar segundo a idade da mulher, as características definidas como integrantes básicos do laudo do esfregaço também podem variar de acordo com a faixa etária dela. Como exemplo, explicou o especialista, os esfregaços de mulheres mais jovens contêm mais células metaplásicas e endocervicais do que mulheres mais velhas (acima de 40 anos). Esse é apenas um pequeno exemplo de que o julgamento sobre a qualidade do material coletado deve considerar a idade da paciente. Além disso, outras características podem comprometer a amostra, tais como ausência ou erro de identificação da lâmina, lâmina danificada e outras causas, para isso, conforme explicou o especialista para Ana Beatriz, o laboratório deverá especificar a inadequação do material. A ausência de uma comunicação adequada entre o laboratório e o ginecologista pode ser uma grande fonte de erros no diagnóstico e na terapia adequada. Em relação à caracterização geral de um esfregaço, ele deve ser considerado como normal (negativo) ou demonstrar as anomalias que precisam ser descritas no laudo do exame. Ana Beatriz ficou mais segura em relação ao laudo emitido de acordo com o Sistema de Bethesda. E você? Como se sente?

## Avançando na prática

### Papanicolaou versus Bethesda

#### Descrição da situação-problema

A maneira como cada laboratório emite o laudo do teste do Papanicolaou pode ser bastante diferente, porque a nomenclatura mudou. Devido a isso, se uma paciente mais velha for comparar um exame atual com outro, mais antigo, ela pode se confundir, visto que eles podem ter resultados parecidos, mas com as descrições realizadas de forma bem diferente. Isso ocorreu com a mãe da Ana Beatriz. Ela resolveu ajudar a filha a estudar para a disciplina

de Citopatologia Oncótica e procurou exames antigos que estavam engavetados. Ana Beatriz viu que, antigamente, os laudos vinham com as descrições das classes do Papanicolaou:

- Classe I – ausência de células anormais.
- Classe II – alterações celulares benignas, geralmente causadas por processos inflamatórios.
- Classe III – Presença de células anormais (incluindo NIC 1, NIC 2 e NIC 3).
- Classe IV – Citologia sugestiva de malignidade.
- Classe V – Citologia indicativa de câncer do colo uterino.

Como Ana Beatriz pode correlacionar a classificação de Papanicolaou com a do Sistema de Bethesda e outras classificações?

### Resolução da situação-problema

Ana Beatriz reviu as aulas de uma professora da USP e gostou muito das explicações sobre as correlações entre as diferentes classificações. Ela verificou que Papanicolaou subdividiu a Classe III (a. fraca; b. moderada; c. forte) e, depois, ela anotou em seu caderno:

Figura 3.9 | Classificação de Papanicolaou a Richart

| Papanicolaou | Reagan      | Richart     |
|--------------|-------------|-------------|
| III a        | leve        | NIC I       |
| b            | moderada    | NIC2        |
| c            | severa      |             |
| IV           | Ca in situ  | NIC 3       |
| V            | Ca invasivo | Ca invasivo |

Displasias podem progredir para carcinomas

Fonte: <[https://social.stoa.usp.br/articles/0016/5310/Classificacoes\\_2012.pdf](https://social.stoa.usp.br/articles/0016/5310/Classificacoes_2012.pdf)>. Acesso em: 7 dez. 2017.

Figura 3.10 | Sistema de Bethesda

| Necessidade de normatização<br>NIC e baixa reprodutibilidade   |
|--|
| LSIL- Lesão intra-epitelial escamosa de <b>baixo grau</b><br>HPV e NIC 1   |
| HSIL- Lesão intra-epitelial escamosa de <b>alto grau</b><br>NIC2 e NICIII  |
| Carcinoma escamoso invasivo  |
| Correspondente à conduta clínica adotada:<br>Conservadora para lesões de baixo grau<br>intervencionista para lesões de alto grau |

Fonte: <[https://social.stoa.usp.br/articles/0016/5310/Classificacoes\\_2012.pdf](https://social.stoa.usp.br/articles/0016/5310/Classificacoes_2012.pdf)>. Acesso em: 7 dez. 2017.

## Faça valer a pena

**1.** A maioria dos casos de câncer do colo uterino pode ser prevenida por meio de rastreamento, desta forma o exame preventivo é fundamental. A citologia oncológica é o principal método usado para o diagnóstico precoce das lesões cervicais. Assim, foi comprovado que, em localidades onde a qualidade, a cobertura e o seguimento do rastreamento citológico são elevados, a incidência de câncer cervical foi reduzida em até 80%.

Considerando os aspectos relacionados à citologia ginecológica, assinale a alternativa correta:

- A coloração pelo método de Papanicolaou é realizada pelo pré-tratamento com ácido crômico e impregnação com sulfato de prata.
- O Sistema de Bethesda para nomenclatura de citologia oncológica inclui características, tais como a adequação do material coletado.
- A classificação feita por Papanicolaou é dividida em seis classes, incluindo o carcinoma *in situ*.
- A classificação de Reagan divide em lesão intraepitelial de baixo grau e de alto grau.
- A classificação de Reagan classifica as lesões como NIC I, NIC II e NIC III.

**2.** O Sistema de Bethesda foi implantado após uma reunião na cidade de Bethesda, com o objetivo de ser um sistema representativo, contendo informações relevantes, uniformes e reprodutíveis entre diferentes patologistas, assim como com significado relevante para o clínico, de forma a refletir uma melhor compreensão da presença ou não de neoplasias do colo uterino. Analise as seguintes afirmativas relacionadas ao Sistema de Bethesda:

- I. No laudo, deve ser indicado o tipo de espécime (esfregaço convencional, preparação em meio líquido ou outros tipos).
- II. No laudo, deve estar sinalizada a adequabilidade do espécime, designando como satisfatória ou insatisfatória para a avaliação, especificando o motivo.
- III. Na presença de organismos, tais como *Trichomonas vaginalis* e *Candida*, alterações na flora vaginal devem ser descritos.

É correto o que se afirma em:

- a) I, apenas.
- b) I e III, apenas.
- c) I e II, apenas.
- d) II e III, apenas.
- e) I, II e III.

**3.** A área de citologia oncótica possui diversas siglas, tais como AIS, NIC, LSIL, HSIL, entre diversas outras. Nesse caso, as siglas representam lesões presentes ou não no colo uterino, auxiliando no diagnóstico do câncer cérvico-vaginal. Correlacione a primeira coluna com a segunda coluna.

|           |  |
|-----------|--|
| I. AIS    | ( ) Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau. |
| II. NIC   | ( ) Adenocarcinoma <i>in situ</i> .              |
| III. LSIL | ( ) Neoplasia intraepitelial cervical.           |
| IV. HSIL  | ( ) Lesão intraepitelial escamosa de alto grau.  |

Assinale a alternativa com a sequência correta da correlação realizada.

- a) I – II – III – IV.
- b) IV – III – II – I.
- c) III – I – II – IV.
- d) III – II – I – IV.
- e) IV – II – III – I.

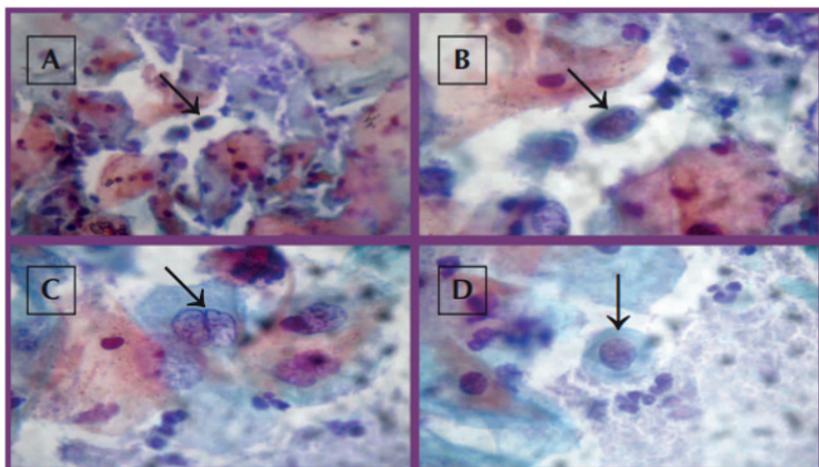
## Seção 3.3

### Células atípicas de significado indeterminado

#### Diálogo aberto

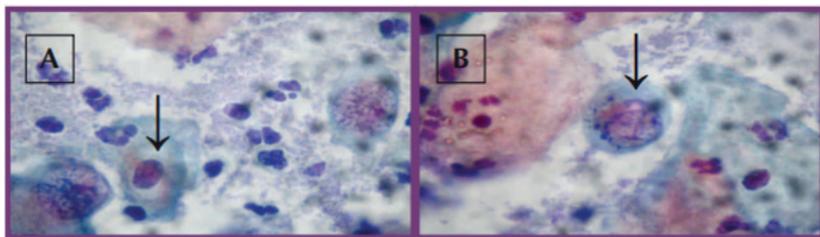
Ana Beatriz começou a compartilhar as experiências da prática clínica obtidas no estágio no laboratório hospitalar, trazendo os conceitos clínicos e a terminologia vigente em exemplos para os seus colegas, de forma a auxiliar sua turma a fazer o melhor uso dos critérios em um laudo técnico na área da citopatologia. Ela percebeu que os casos clínicos dão vida ao processo do diagnóstico diferencial e exemplificam a importância para o tratamento específico. Desta forma, Ana Beatriz mostrou para os colegas o seguinte caso clínico: uma paciente (nome omitido por questões éticas), 30 anos de idade, com inspeção do colo normal. A descrição citomorfológica do caso clínico é apresentada nas figuras a seguir (3.11 e 3.12).

Figura 3.11 | A. Presença de células escamosas, superficiais e intermediárias ao redor de células metaplásicas pequenas e imaturas (seta). B. Observação de critérios nucleares, como irregularidade do contorno nuclear e hiper cromasia, além do aumento da relação núcleo/citoplasma. C. No centro, célula metaplásica com binucleação. D. Ao centro, outra imagem de célula metaplásica



Fonte: Inca (2012, p.13).

Figura 3.12 | Ao centro, célula escamosa com a presença de coilócito. Podem ser observadas duas células metaplásicas, com aumento do volume nuclear, cromatina ligeiramente granular e nucléolo evidente. B. Ao centro, célula metaplásica com aumento do volume nuclear e irregularidade do contorno nuclear



Fonte: Inca (2012, p. 13).

E agora? Ana Beatriz e os colegas serão capazes de elaborar um laudo a partir da observação das células obtidas do caso clínico? Vamos auxiliar Ana Beatriz e seus colegas na elaboração do laudo!

## Não pode faltar

### Lesão intraepitelial de baixo grau (LIEBG)

Conforme vimos na seção anterior, atualmente, a classificação das anormalidades citopatológicas é baseada no Sistema de Bethesda, sistema padrão que foi aprovado após um consenso entre especialistas, em uma reunião ocorrida em 1998 e, posteriormente, atualizada em 2001. Nesse sistema, foram criados os termos lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LIEBG, ou LSIL, do inglês *lowgrade squamous intraepithelial lesion*) e alto grau (LIEAG, ou HSIL, do inglês *high-grade cervical squamous intraepithelial lesion*), em substituição ao termo anteriormente utilizado: neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Dessa maneira, LSIL se equipara ao antigo NIC1/infecção pelo HPV, e HSIL equivale a NIC2 e NIC3. Outra denominação útil: as atipias citológicas que não se enquadram no diagnóstico de lesão intraepitelial são denominadas de “células escamosas atípicas”, ou ASC, e divididas em ASC-US (células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não-neoplásicas) e ASC-H (células escamosas atípicas, não se podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau). Relembrando que

estudos histológicos e colposcópicos indicam que a maior parte dos eventos neoplásicos iniciais, que incidem sobre o colo uterino, aparece na junção entre o epitélio escamoso na parte infravaginal do colo e o epitélio colunar endocervical. Conforme vimos em seções anteriores, essa região é denominada como zona de transformação, sendo o local onde ocorre a metaplasia escamosa. A maior parte das lesões tem origem no epitélio escamoso maduro da cérvix, havendo uma elevada taxa de regressão espontânea dessas lesões. Uma possível explicação para esse fato é porque essa área pode estar exposta ao meio externo, propiciando a regressão da maioria das lesões. É possível identificar alterações e/ou anomalias nucleares, principalmente nas camadas epiteliais mais superiores, apesar de esse epitélio escamoso ser, relativamente, bem conservado. Os núcleos podem apresentar aumento no volume, algumas vezes acompanhado de contornos irregulares e hiperplasia. Nas lesões neoplásicas de baixo grau, é comum a presença de numerosos coilocitos nas camadas superiores do epitélio, os quais podem sinalizar a vinculação com a infecção pelo HPV. Podem ser encontradas, também, células em mitose, muitas vezes atípicas, frequentemente na metade inferior do epitélio modificado. Já sabemos que o câncer de colo uterino não se instala de imediato nas pacientes, mas na maioria dos casos representa a progressão de lesões consideradas como precursoras do câncer do colo uterino, que evoluem ao longo de vários anos antes de serem invasivas. Além disso, na metaplasia escamosa do epitélio escamoso endocervical, há substituição do epitélio colunar mucoso pelo epitélio escamoso metaplásico, evento que ocorre fisiopatologicamente na zona de transformação. Conforme discutimos ao longo deste livro didático, evidências baseadas na biologia molecular comprovam que a infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV) exerce um papel fundamental na gênese desse tipo de câncer.



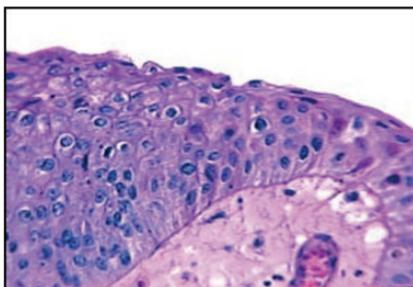
### Pesquise mais

Saiba mais sobre a infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV) e as suas alterações celulares em Araújo (1999, p. 60). Você verá que essas informações e suas associações nos permitem realizar o diagnóstico com elevada certeza de infecção pelo vírus HPV.

ARAÚJO, Samuel Regis. **Citologia e histopatologia básicas do colo uterino para ginecologistas**: “uma sessão de slides”. A mente aprende melhor por imagens. 20. ed. Curitiba: VP Editora, 1999.

A Figura 3.13 mostra uma lesão escamosa de baixo grau com o epitélio, mostrando atipias nucleares e um borramento bem visível do padrão de estratificação das diversas camadas do epitélio, exibindo uma desorganização relativa da diferenciação celular dele.

Figura 3.13 | Displasia leve, lesão intraepitelial de baixo grau (LIEBG), NIC 1



Fonte: Araújo (1999, p. 65).



### Assimile

Assimile o significado de colócito, que é uma célula madura com um grande halo perinuclear, com contornos acentuados, sendo que o citoplasma apresenta orla densa na periferia. Da aparência dessas células foi criado o termo colilocitose, que significa cavitação, erosão e cratera (Figura 3.14). Há conexão entre esses achados morfológicos e a presença do HPV na célula.

Figura 3.14 | Colilocitose – célula com atipia nuclear, associada à formação de halo claro nítido, bem delimitado



Fonte: Araújo (1999, p.25).

## Lesão intraepitelial de alto grau (LIEAG)

Também denominada como displasias moderada e grave, carcinoma *in situ*, NIC II e III. Todas as lesões descritas nessa denominação apresentam uma acentuada reestruturação do epitélio. Podem ocorrer variações em termos das características citoplasmáticas, dimensões celulares e graus de alterações nucleares. É também frequente o encontro de figuras de mitose. A Figura 3.15 mostra o aspecto frequente e típico do colo uterino acometido por carcinoma *in situ*, sendo que a área avermelhada é correspondente à lesão. As lesões de alto grau podem ser subdivididas em três tipos: lesões queratinizantes e diferenciadas do epitélio escamoso, lesões compostas de células com tamanho de médio a grande e lesões de células pequenas, sendo que pode haver a coexistência dos três tipos.

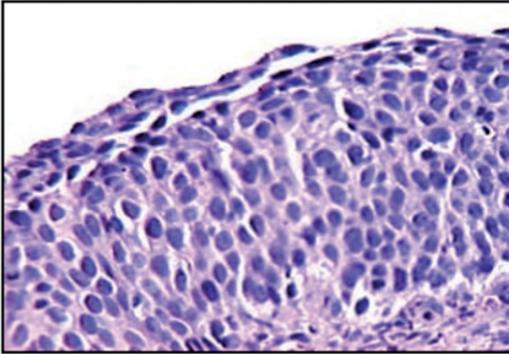
Figura 3.15 | Imagem obtida após a retirada de colo uterino de uma paciente portadora de uma lesão de alto grau (carcinoma *in situ*, NIC III)



Fonte: Koss e Gompel (2006, p. 96).

Na LIEAG ou HSIL, observamos que praticamente toda a espessura do epitélio escamoso é dominada por células com atipias, com elevada relação núcleo/citoplasma, presença de núcleos hiper cromáticos e irregulares. Há uma intensa desorganização do epitélio escamoso, com perda total da estratificação, sendo que as células parecem estar “amontoadas” umas sobre as outras. A Figura 3.16 mostra uma microscopia com uma estreita faixa superficial de diferenciação, com a presença de poucas células achatadas, como no epitélio normal, sendo característico dos quadros denominados como displasia acentuada, ao contrário do carcinoma *in situ*, em que toda a espessura seria tomada pela presença de células alteradas.

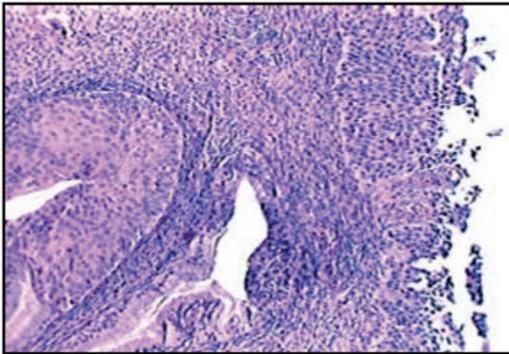
Figura 3.16 | Displasia acentuada (NIC III, HSIL)



Fonte: Araújo (1999, p. 69).

Por outro lado, a Figura 3.17 mostra o epitélio afetado no carcinoma *in situ*. Compara-se com um esfarelamento celular, porque vários grupos de células vão se soltando, os sincícios, os quais são eventos tipicamente encontrados no carcinoma *in situ*, que ocorrem induzidos pela elevada perda da adesividade celular, por causa da baixa diferenciação.

Figura 3.17 | HSIL, NIC III, carcinoma *in situ* do colo uterino



Fonte: Araújo (1999, p. 71).

## Critérios citológicos de malignidade

A atividade fisiológica da célula repercute em sua morfologia e expressa as estruturas celulares nucleares. Por outro lado, a morfologia do citoplasma relaciona-se com a diferenciação e nos conta sobre a atividade funcional da célula. A morfologia

nuclear é fundamental para a regulação dos processos biológicos complexos. Tanto a proliferação quanto a diferenciação anormal nas células cancerígenas podem ser resultantes de alterações significativas na regulação da expressão gênica devido a pequenas mudanças na organização nuclear. Desta maneira, células cancerígenas frequentemente apresentam instabilidade genômica, com mudanças no número e na estrutura cromossômica. Vimos que a instabilidade genética é fundamental para o início do processo de carcinogênese cervical ligada à infecção pelo HPV, proliferando-se nos estágios iniciais da neoplasia do colo uterino, podendo permanecer até nas lesões pré-malignas. Alterações na sequência de DNA e no padrão de expressão gênica (sem que haja mudança na sequência de DNA) são percebidas nas primeiras etapas da progressão maligna observada no câncer de colo uterino. Essas alterações podem induzir à ativação de oncogenes e/ou a inativação de genes produtores de proteínas supressoras da proliferação celular tumoral. São comuns as alterações no padrão da cromatina nuclear, tendo como causas prováveis o remodelamento cromatínico, as mudanças nos poros nucleares, as alterações nas proteínas da matriz nuclear, entre outras. A aneuploidia do DNA, evento que também induz a alterações no padrão da cromatina nuclear, é ocasionada pelo excesso ou pela perda de cromossomos inteiros devido à instabilidade cromossômica. Estudos demonstram que, nos cânceres associados à infecção pelo HPV, a expressão das oncoproteínas virais E6 e E7 pode estar relacionada com a instabilidade cromossômica. Além disso, o pleomorfismo nuclear visualizado através das variações na forma e no tamanho dos núcleos também é um evento característico de malignidade, levando a irregularidades da forma e da margem nucleares. E mais: a coloração da cromatina é, geralmente, mais intensa nas células cancerígenas, padrão denominado como hiper cromasia. Desta forma, a heterocromatina é densamente hematoxilínofílica (alta afinidade pelo corante hematoxilina), e a eucromatina é fracamente hematoxilínofílica. Outro critério citológico de malignidade é o aumento da relação núcleo/citoplasma, ocasionado pelo aumento do volume nuclear, não sendo concomitante ao aumento do citoplasma. Isso está relacionado com o aumento no conteúdo de DNA devido à elevada proliferação celular. Mitoses anormais, multinucleação e pleomorfismo celular são eventos associados

aos critérios citológicos de malignidade. O pleomorfismo celular é caracterizado pelo encontro de múltiplas formas celulares, tais como células em fibra, em girino, com alterações bizarras, entre outras. Isso ocorre porque o citoplasma de células cancerígenas apresenta intenso remanejamento e alterações pronunciadas no tamanho e na morfologia celular. Entretanto, para que o pleomorfismo celular seja constituído como um critério de malignidade, ele deve ocorrer concomitantemente com evidências de malignidade também determinadas no núcleo celular. Alterações na coloração do citoplasma devido a tumores bem diferenciados, como o carcinoma escamoso queratinizante, podem, nesse caso especificamente, ocorrer por causa da presença de queratina (queratinização anormal), o que levará à coloração do citoplasma com uma tonalidade alaranjada. Além disso, a diátese tumoral, que é a capacidade de invasão de tecidos distantes (metástase), é um processo importante que se correlaciona com a malignidade. Outros critérios indiretos podem estar correlacionados com a malignidade, como o desvio do índice de maturação celular para a direita, sinalizando uma atividade estrogênica aumentada, a presença de hemácias, leucócitos e células endometriais, devendo ser considerados, principalmente, nos casos fora do período menstrual ou na pós-menopausa.



### Refleta

Apesar de existir um vasto número de critérios citológicos de malignidade, não existe um que seja considerado único e de maior relevância que possa ser usado para o diagnóstico do câncer de colo uterino. Desta forma, o conhecimento sobre a forma e a organização da biologia da célula cancerosa e normal pode ajudar no entendimento dessa patologia, no diagnóstico do câncer, assim como no delineamento de fármacos para o tratamento do câncer. Reflita sobre isso, procurando explicar os eventos ligados ao chamado núcleo maligno e à progressão do processo carcinogênico.

## Tratamento em alterações citopatológicas

Neste tópico, mostraremos um resumo das recomendações iniciais frente às alterações citológicas, para orientação dos profissionais da Atenção Primária (Figura 3.18). Ressaltamos também que muitas

mulheres deverão ser reencaminhadas para as unidades básicas, após diagnóstico ou tratamento, para seguimento citológico, conforme as diretrizes descritas pelo Inca (2016).

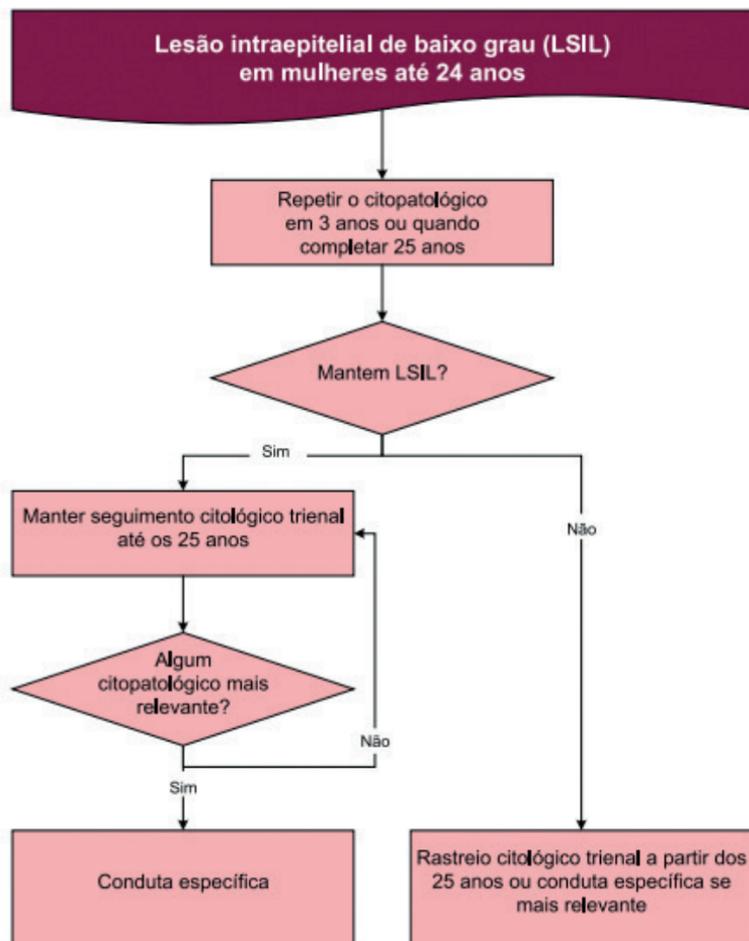
Figura 3.18 | Resumo de recomendações para conduta inicial frente aos resultados alterados de exames citopatológicos nas unidades de atenção básica

| Diagnóstico citopatológico   |  | Faixa etária                   | Conduta inicial                 |
|--|--|--------------------------------|---------------------------------|
| Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS)    | Possivelmente não neoplásicas (ASC-US)                                     | < 25 anos                      | Repetir em 3 anos               |
|  |  | Entre 25 e 29 anos             | Repetir a citologia em 12 meses |
|  | ≥ 30 anos  | Repetir a citologia em 6 meses |                                 |
|  | Não se podendo afastar lesão de alto grau (ASC-H)                          |                                | Encaminhar para colposcopia     |
| Células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGC)    | Possivelmente não neoplásicas ou não se podendo afastar lesão de alto grau |                                | Encaminhar para colposcopia     |
| Células atípicas de origem indefinida (AOI)                        | Possivelmente não neoplásicas ou não se podendo afastar lesão de alto grau |                                | Encaminhar para colposcopia     |
| Lesão de Baixo Grau (LSIL)   |  | < 25 anos                      | Repetir em 3 anos               |
|  |  | ≥ 25 anos                      | Repetir a citologia em 6 meses  |
| Lesão de Alto Grau (HSIL)  |  |                                | Encaminhar para colposcopia     |
| Lesão intraepitelial de alto grau não podendo excluir microinvasão |  |                                | Encaminhar para colposcopia     |
| Carcinoma escamoso invasor   |  |                                | Encaminhar para colposcopia     |
| Adenocarcinoma <i>in situ</i> (AIS) ou invasor                     |  |                                | Encaminhar para colposcopia     |

Fonte: Inca (2016, p.31).

Os esquemas mostrados nas Figuras 3.19 a 3.21 demonstram como são os tratamentos ou as condutas terapêuticas em situações específicas.

Figura 3.19 | Fluxograma de recomendações de conduta para mulheres até 24 anos com diagnóstico citopatológico de LSIL



Fonte: Inca (2016, p. 74).

Figura 3.20 | Fluxograma de recomendações de conduta para mulheres com 25 anos ou mais e diagnóstico citopatológico de HSIL

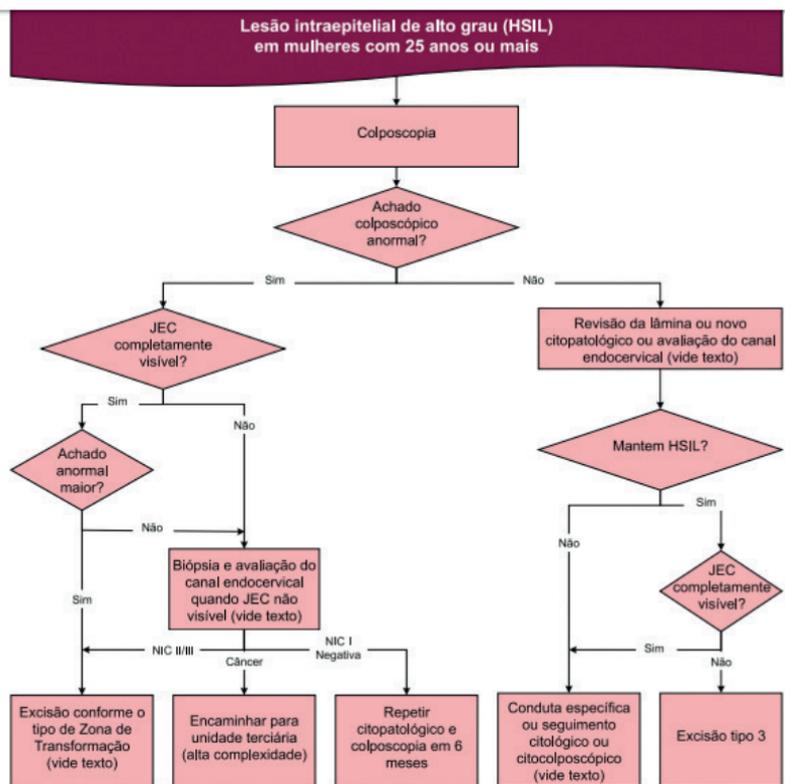
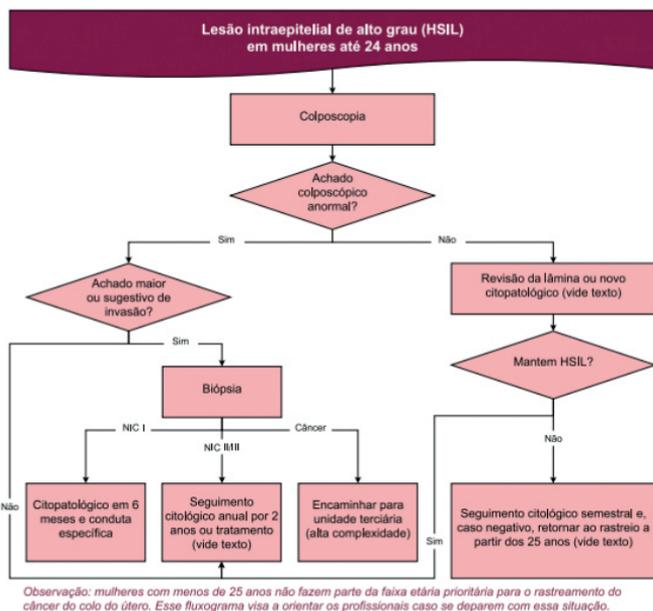


Figura 7 – Fluxograma de recomendações de conduta para mulheres com 25 anos ou mais e diagnóstico citopatológico de HSIL.

Fonte: Inca (2016, p. 82).

Figura 3.21 | Fluxograma de recomendações de conduta para mulheres até 24 anos com diagnóstico citopatológico de HSIL



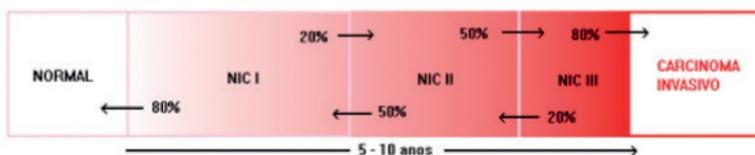
Fonte: Inca (2016, p. 85).



## Exemplificando

Enfatizamos, em vários momentos deste livro didático, como é a evolução das lesões precursoras do câncer de colo uterino, assim como a maioria delas sofre um processo de regressão espontânea. A Figura 3.22 exemplifica, através de um esquema, como é a evolução das lesões precursoras do câncer de colo uterino. O processo é contínuo e dinâmico, demonstrando que, a partir do início, simples alterações até a neoplasia francamente invasiva participam diversos fatores, dentre um dos principais a infecção pelo HPV. O esquema também ressalta o que é demonstrado em vários levantamentos estatísticos: quanto menos diferenciada for a lesão, menor possibilidade de sua regressão. Além disso, o diagrama demonstra que, das lesões iniciais até o câncer invasivo, se passam muitos anos, estima-se que de 5 a 10 anos. Desta forma, os programas de rastreamento do câncer de colo uterino são muito efetivos, visto que a premissa é de que se o processo gasta muitos anos em sua evolução, a repetição periódica do exame do Papanicolaou, cuja sensibilidade estimada está em torno de 80 a 90%, a proteção gira em praticamente 100% no decorrer do programa.

Figura 3.22 | Evolução das lesões precursoras no câncer de colo de útero



Fonte: Araújo (1999, p. 85).

## Sem medo de errar

A partir das figuras mostradas no caso clínico (mulher, 30 anos de idade, com inspeção do colo normal), Ana Beatriz e os colegas ressaltaram algumas observações das microscopias: visualização de critérios nucleares como irregularidade do contorno nuclear e hiper cromasia, além do aumento da relação núcleo/citoplasma. Visualização de célula metaplásica com binucleação. Presença de coilócito e células metaplásicas com aumento do volume nuclear e irregularidade do contorno nuclear. A partir dessas alterações visualizadas nas lâminas, Ana Beatriz e colegas fizeram o primeiro rascunho de um laudo técnico em citopatologia.

Primeiramente, interpretaram a qualidade da amostra e da lâmina: consideraram como satisfatória, tendo em vista o número e a qualidade das células observadas. Definiram como uma metaplasia escamosa imatura, devido à observação de células escamosas atípicas de significado indeterminado, não podendo ser excluída a lesão intraepitelial de alto grau. Eles consideraram o caso como sendo uma lesão intraepitelial de alto grau. O diagnóstico final elaborado pelo clínico foi de lesão intraepitelial de alto grau (HSIL). Ana e colegas acertaram no diagnóstico e na interpretação da lâmina!

Além disso, eles estudaram o que é metaplasia escamosa: de acordo com os livros sobre o assunto, a metaplasia escamosa pode ser definida como uma modificação escamosa reversível, na qual um tipo celular diferenciado (uma célula epitelial ou mesenquimal) é substituído por outro tipo celular também diferenciado. Normalmente, apresenta maior relação entre núcleo e citoplasma, e

as células podem ter formato arredondado ou oval. Outros critérios foram observados, como cromatina grosseira, formando espaços claros, irregularidades na membrana nuclear, entre outros.

## Avançando na prática

### Critérios morfológicos para diagnóstico em citopatologia

#### Descrição da situação-problema

Ana Beatriz estava estudando sobre os critérios citológicos de malignidade e aprendeu que não existe um critério exclusivo e único que possa ser usado no diagnóstico de câncer. Ela percebeu que a ocorrência concomitante de alterações morfológicas chaves levam o citopatologista a pensar em uma significativa probabilidade de o câncer estar presente na paciente. No entanto, Ana assimilou que a maioria dessas características morfológicas que pode validar o diagnóstico do câncer está presente no núcleo da célula. E quais são esses critérios morfológicos para o diagnóstico em citopatologia? Ana Beatriz resolveu elaborar uma tabela, contendo um resumo dessas características nucleares e citoplasmáticas para auxiliar em seus estudos.

#### Resolução da situação-problema

Ana resumiu os critérios morfológicos para diagnóstico em citopatologia no Quadro 3.4.

Quadro 3.4 | Critérios citológicos de malignidade

| CRITÉRIOS NUCLEARES       | CRITÉRIOS CITOPLASMÁTICOS |
|---------------------------|---------------------------|
| Relação núcleo/citoplasma | Varição no tamanho        |
| Pleomorfismo              | Escassez de citoplasma    |
| Hiper cromasia            | Pleomorfismo              |
| Padrão da cromatina       | Varição na coloração      |
| Multinucleação            | Coilocitose               |
| Alterações da membrana    | Inclusões                 |
| Alterações no nucléolo    | Alterações na membrana    |
| Anisocariose              | Fagocitose                |

Fonte: elaborado pela autora.

## Faça valer a pena

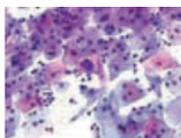
**1.** Por definição, o coilócito é uma célula madura com grande halo perinuclear, contornos acentuados e periferia do citoplasma apresentando orla densa. O termo coilocitose foi designado por Koss e Durfee, no final da década de 1950, e existe uma conexão entre essa morfologia e a presença do HPV na célula.

Desta forma, a figura patognomônica, representando a ação citopática do vírus, é o coilócito. O termo coilocitose significa:

- a) Erosão, cavitação e cratera.
- b) Plana, superficial e regular.
- c) Superfície regular, sem nódulos.
- d) Célula na forma de cone.
- e) Célula com formato de colo uterino

**2.** Nas lesões intraepiteliais de baixo grau estão incluídas as alterações celulares observadas nos condilomas viróticos e nas neoplasias intraepiteliais cervicais, e são assim chamadas pelo seu reduzido potencial de evolução para lesões mais graves ou, em gravidade maior, para o câncer do colo uterino. A possibilidade de regressão espontânea é uma realidade que varia entre 30 a 70% dos casos.

Figura | Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau



Fonte: <<https://screening.iarc.fr/pic/scyto7889.jpg>>. Acesso em: 29 nov. 2017.

De acordo as informações fornecidas, assinale a alternativa correta em relação à imagem apresentada.

- a) Célula coilocítica, do tipo intermediário, eosinofílica, com aspecto de clareamento perinuclear citoplasmático, e presença de núcleo anormal, nitidamente aumentado e hiper cromático (LSIL).
- b) Coilócitos basofílicos em meio a inúmeras células escamosas intermediárias e superficiais normais (HSIL).
- c) HSIL: grupo com um coilócito típico e duas células paraqueratóticas.
- d) Células com atipias.
- e) Células com morfologias normais, típicas de HSIL.

**3.** O câncer de colo uterino resulta da evolução contínua e lenta de lesões que acometem o colo do útero ao longo de uma a duas décadas e mostra alta prevalência entre as mulheres, sendo o segundo tipo de câncer mais comum nelas, estando apenas o câncer de mama à frente. As lesões estão classificadas em dois grandes grupos: Lesões Intraepiteliais de Baixo Grau (LSIL) e Lesões Intraepiteliais de Alto Grau (HSIL). A investigação das lesões pré-cancerosas e cancerosas do colo uterino é primordial para o entendimento dos eventos característicos do câncer.

Assinale a alternativa que apresenta corretamente alguns dos critérios citológicos de malignidade.

- a) Mitoses anormais, multinucleação e pleomorfismo celular são eventos associados aos critérios citológicos de malignidade.
- b) Mitoses normais, anucleação e pleomorfismo celular são eventos associados aos critérios citológicos de malignidade.
- c) Mitoses anormais, multinucleação e ausência de alterações nucleares e citoplasmáticas são eventos associados aos critérios citológicos de malignidade.
- d) Existe apenas um critério citológico de malignidade, que é o aumento da relação núcleo/citoplasma.
- e) Presença de mitoses normais, núcleos com morfologia adequada e células com relação núcleo/citoplasma adequadas.

# Referências

ARAÚJO, Samuel Regis. **Citologia e histopatologia básicas do colo uterino para ginecologistas**: "uma sessão de slides". A mente aprende melhor por imagens. 20. ed. Curitiba: VP Editora, 1999.

CITOCAMP. **Citologia**: Bethesda system. Disponível em: <<https://www.citocamp.com.br/citologia/bethesda.html>>. Acesso em: 19 nov. 2017.

CONSOLARO, Maria Edilaine Lopes; MARIA-ENGLER, Silvy Stuchi. **Citologia clínica cérvico-vaginal**: texto e atlas. São Paulo: Roca, 2012.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação-Geral de Gestão Assistencial. Divisão de Anatomia Patológica. Seção Integrada e Tecnológica em Citopatologia. **Sessão de casos ginecológicos**. Organização Simone Maia Evaristo. Rio de Janeiro: Inca, 2012.

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

INSTITUTO VENCER O CÂNCER. **Câncer de colo de útero**: o que é? Disponível em: <<https://www.venceroancer.org.br/tipos-de-cancer/cancer-do-colo-uterino/cancer-de-colo-do-uterio-o-que-e/>>. Acesso em: 1º dez. 2017.

KOSS, Leopold G.; GOPEL, Claude. **Introdução à citopatologia ginecológica com correlações histológicas e clínicas**. São Paulo: Roca, 2006.

LIMA, Dayse Nunes Oliveira. **Atlas de Citopatologia Ginecológica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero**. 2. ed. rev. atual. Rio de Janeiro, 2016.

SOUTO, Rafael; BORGIO FALHARI, Júlio Pedro; DIVINO DA CRUZ, Aparecido. O papilomavírus humano: um fator relacionado com a formação de neoplasias. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 51, n. 2, p. 155-160, maio 2005. Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/rbc/n\\_51/v02/pdf/revisao2.pdf](http://www.inca.gov.br/rbc/n_51/v02/pdf/revisao2.pdf)>. Acesso em: 31 out. 2017.

SOUZA, Gláucia da Conceição Silva et al. Papilomavírus humano: biologia viral e carcinogênese. **Femina**, v. 43, n. 4, p.189-192, jul./ago. 2015. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2015/v43n4/a5313.pdf>>. Acesso em: 22 nov. 2017.



# Lesões Malignas do Epitélio Glandular – Programa do Epitélio Glandular – Programa SISCOLO – Ministério da Saúde

## Convite ao estudo

Caro aluno! Para assimilarmos o assunto e atingirmos as competências e os objetivos da disciplina, continuaremos acompanhando, nas situações-problema, alguns casos hipotéticos para que você se aproxime dos conteúdos teóricos junto à prática. Por isso, vamos continuar aprendendo! Lembre-se de que, no final desta unidade, você deverá conhecer os critérios de diagnóstico para as lesões glandulares (endocérvice e endométrio), bem como as noções de controle de qualidade. Com isso, você será capaz de conduzir a elaboração e a interpretação de laudos em citopatologia ginecológica. Quais são os critérios morfológicos característicos das lesões intraepiteliais de baixo e de alto grau? Por que o controle de qualidade é crucial em um laboratório de citopatologia? Quais serão os avanços propiciados pela introdução da vacina contra o HPV? Neste momento, você iniciará o estudo sobre a lesão intraepitelial de baixo grau e suas características celulares de diagnóstico e o efeito citopático do HPV. Compararemos com a morfologia encontrada nas lesões intraepiteliais de alto grau. As lesões de baixo grau, de forma geral, são um processo determinado por vários sorotipos de HPV, não somente os de alto risco oncogênico mas também os de baixo risco oncogênico. O controle de qualidade na área de citologia clínica passa por processos, como a necessidade de profissionais habilitados para o exercício da citopatologia, a

organização do laboratório por fases pré-analíticas (recepção das amostras no laboratório, cadastro do material, critérios de aceitação e rejeição da amostra e processamento da amostra estão entre as principais) e a fase analítica, que compreende a análise microscópica dos esfregaços citopatológicos. Na fase pós-analítica, o objetivo será a garantia efetiva da qualidade dos processos, ou seja, a transformação dos resultados em laudos, a efetiva comunicação entre o citologista e o clínico, assim como a interpretação e o uso dos resultados pelos médicos. Terminaremos esta unidade aprendendo sobre o desenvolvimento de vacinas profiláticas contra o HPV. Vamos, em grupo, desvendar essas alterações celulares que classificam as lesões como de baixo e alto grau?

Continuaremos a aprender com o nosso caso fictício: em uma cidade do interior do Brasil, existe um hospital que também atua como uma instituição de ensino e pesquisa. O foco desse hospital é dar suporte à população através de um atendimento moderno nos serviços relativos à atenção da saúde da mulher. O objetivo também é a formação de profissionais, auxiliando na obtenção do conhecimento e da prática clínico-laboratorial. Feliz está a nossa amiga Ana Beatriz, a estudante de farmácia que realiza um estágio no laboratório de citopatologia oncológica. Ela está convivendo com profissionais competentes e de referência no mercado de trabalho.

No decorrer desta unidade, continuaremos trabalhando com situações que podem ocorrer em um laboratório de citopatologia, interferindo no resultado final da análise e, juntos, vamos buscar soluções e práticas adequadas.

# Seção 4.1

## Lesão intraepitelial cervical de baixo grau

### Diálogo aberto

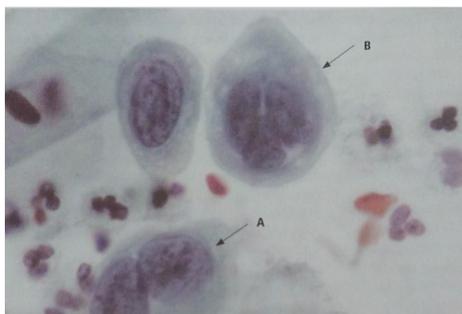
Caro aluno, nesta seção, você continuará aprendendo sobre os critérios citológicos de malignidade, os quais são muito importantes na avaliação de um esfregaço corado por Papanicolaou. Esse assunto será muito importante também para Ana Beatriz, que está realizando um estágio em um laboratório de citopatologia.

Ana Beatriz fará uma prova prática no laboratório de citopatologia para ingressar no programa de pós-graduação, ligado ao hospital em que ela realiza o estágio. Será uma grande oportunidade para Ana Beatriz, e ela está estudando várias lâminas, junto aos seus colegas, porque outros estudantes prestarão a mesma prova prática. Um dos casos em que eles visualizaram a lâmina está apresentado na Figura 4.1.

A lâmina é de uma paciente de 34 anos de idade, colo normal, sem queixas. Nos exames anteriores, realizados em 2015 e 2016, havia a presença de processos inflamatórios e, em maio de 2017, foi realizado novamente o exame (esfregaço visualizado na Figura 4.1). O objetivo do grupo de estudos é dar um laudo para esse esfregaço, identificando possíveis critérios citológicos de malignidade.

Vamos ajudar nesta análise citológica? O que as setas estão apontando?

Figura 4.1 | Fotomicrografia obtida de uma paciente de 34 anos, corada por Papanicolaou



Fonte: Consolaro e Maria-Engler (2012, p. 126).

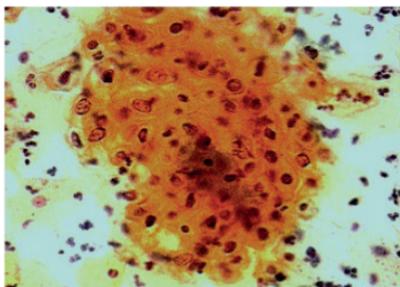
Você poderá auxiliar na resolução desta situação-problema consultando os temas abordados no *Não pode faltar* sobre lesões intraepiteliais de baixo e alto grau. Lembrando que, na sua atuação como citopatologista, os conteúdos que definem os critérios morfológicos de normalidade ou de malignidade exigem conhecimento e prática. Vamos praticar? Bons estudos!

## Não pode faltar

### Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau e suas características celulares de diagnóstico – Efeito citopático do HPV (LSIL) (NIC I/ displasia leve)

Historicamente, relaciona-se a uma lesão com parte da estrutura do epitélio original (epitélio escamoso) preservado. Usualmente, é um processo determinado por vários sorotipos de HPV, não somente os de alto risco oncogênico mas também os de baixo risco oncogênico. Quais são os critérios histológicos para serem inseridos nesta categoria? O epitélio escamoso, apesar de ter alterações celulares, ainda haverá preservação dele, além disso, já foi enfatizada a associação com o efeito citopático induzido pelo HPV, principalmente nas camadas superiores do epitélio escamoso. Dentre as atipias celulares mais frequentemente visualizadas nas células maduras, estão a disqueratose, a bi ou a multinucleação e a hiperplasia da camada basal. A seguir, apresentaremos as microscopias explicando cada uma dessas situações. Desta forma, a Figura 4.2 apresenta um quadro de disqueratose, processo característico de LSIL.

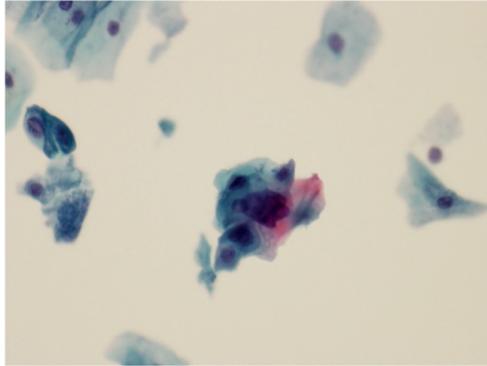
Figura 4.2 | A microscopia apresenta uma lesão intraepitelial escamosa de baixo grau, consistente com infecção por HPV, induzindo a disqueratose (grupo de células com citoplasma com intensa queratinização) e núcleos atípicos



Fonte: Eleutério Jr. (2008, p. 54).

A multinucleação é outro evento característico de lesão intraepitelial de baixo grau, conforme visualizado na Figura 4.3.

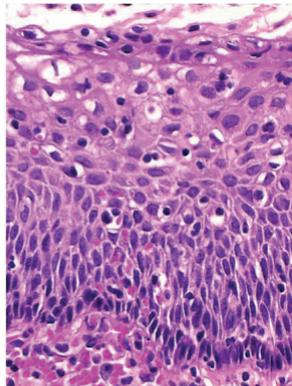
Figura 4.3 | Uma única célula contendo quatro núcleos (multinucleação) em uma lesão intraepitelial de baixo grau



Fonte: <[https://www.eurocytology.eu/sites/default/files/styles/max/public/images/2556\\_1447675410.png?itok=KPWYO-zR](https://www.eurocytology.eu/sites/default/files/styles/max/public/images/2556_1447675410.png?itok=KPWYO-zR)>. Acesso em: 9 dez. 2017.

Dentre as características citológicas características de LSIL, podem ser observadas células de citoplasma com contorno bem definido e com aumento nuclear maior ou igual a três vezes, quando se compara com o núcleo de uma célula intermediária normal (Figura 4.4).

Figura 4.4 | Núcleos hiper cromáticos em lesão intraepitelial de baixo grau

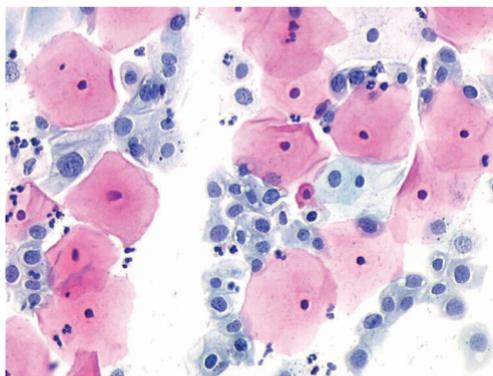


Fonte: <<https://screening.iarc.fr/pic/00007070.jpg>>. Acesso em: 9 dez. 2017.

## Lesão intraepitelial cervical de alto grau e suas características celulares de diagnóstico (I)

Também denominada como HSIL, NIC II/ NIC III, displasia moderada, displasia severa ou carcinoma *in situ*. Esse conjunto de lesões exibe uma variedade de padrões histopatológicos e citopatológicos que causam controvérsias nos diagnósticos mesmo entre os citopatologistas mais experientes. Entre os critérios citopatológicos característicos de HSIL está a maturação epitelial alterada, com camadas desorganizadas, a presença de atipias nucleares em todas as camadas, principalmente nas mais profundas, a presença de cromatina grosseira, sendo menos frequentes a presença de coilócitos, além da presença de mitoses típicas e atípicas. A Figura 4.5 mostra algumas atipias nucleares.

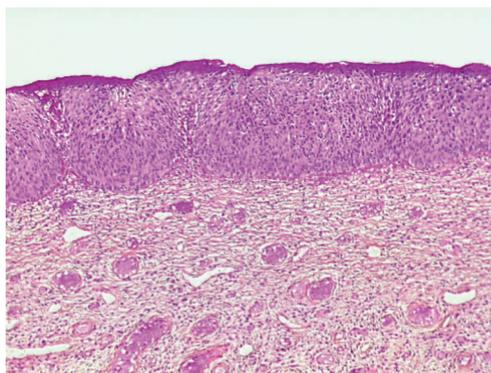
Figura 4.5 | Microscopia exemplificando um exame citopatológico com HSIL, evidenciando a presença de células parabasais com núcleos apresentando limites irregulares e tamanhos aumentados



Fonte: <<http://www.iepmoinhos.com.br/iprotocolos/js/tinyMCE/plugins/moxiemanager/data/files/cyt14865.jpg>>. Acesso em: 9 dez. 2017.

A HSIL é uma lesão caracterizada pela proliferação das células parabasais de forma atípica, orientadas de forma perpendicular à membrana basal, atingindo mais de dois terços do epitélio. A Figura 4.6 mostra uma intensa desorganização arquitetural, a presença de mitoses (típicas e atípicas) e os critérios citonucleares característicos de malignidade.

Figura 4.6 | A microscopia demonstra desorganização em termos de arquitetura celular e presença de mitoses típicas e atípicas em uma neoplasia intraepitelial cervical de grau 3



Fonte: <<https://screening.iarc.fr/pic/00002300.jpg>>. Acesso em: 9 dez. 2017.



**Assimile**

Assimile os principais encontros citológicos na HSIL e LSIL.

Quadro 4.1 | Resumo das principais diferenças encontradas na citologia de HSIL e LSIL

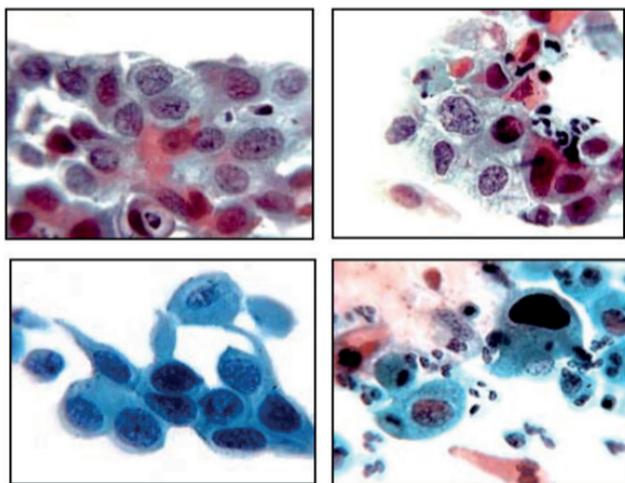
| ANOMALIAS CITOLÓGICAS            | LSIL  | HSIL  |
|----------------------------------|---|---|
| <b>Núcleo</b>                    | Aumentado                                   | Muito aumentado   |
| <b>Cromatina nuclear</b>         | Granular ou opaca (coilócitos)              | Grosseiramente granular   |
| <b>Membrana nuclear</b>          | Pode ser irregular                          | Espessa e geralmente irregular  |
| <b>Mitoses</b>                   | Raras em esfregaços                         | Relativamente comuns em esfregaços  |
| <b>Relação núcleo/citoplasma</b> | Moderadamente aumentada                     | Acentuadamente aumentada  |
| <b>Citoplasma</b>                | Praticamente normal (células discarióticas) | Muito alterado; queratinizado e de formato bizarro (lesão queratinizante), escasso em outras lesões |
| <b>Coilócitos</b>                | Geralmente presentes                        | Podem estar presentes em lesões queratinizantes   |

Fonte: adaptado de Koss e Gopel (2016, p. 104).

## Lesão intraepitelial cervical de alto grau e suas características celulares de diagnóstico (II)

Como diagnósticos diferenciais, podemos destacar a presença de células endocervicais degeneradas (núcleos nus com anisocariose), além da hiperplasia de células de reserva, em que podem ser observadas a presença de células pequenas de citoplasma escasso e a presença de um quadro polimorfo (células linfocitárias e macrófagos), conforme Figura 4.7.

Figura 4.7 | Displasia acentuada (HSIL, NIC III). A presença de células escamosas com atipias nucleares marcantes, muito evidentes (hipercromasia, irregularidades na forma nuclear, espessamento da borda nuclear, espaços claros no conteúdo da cromatina, entre outras alterações)



Fonte: Araújo (1999, p.70).

A presença de alterações nucleares, núcleos com tamanhos maiores, maior razão núcleo-citoplasma, hiperchromasia, variações na morfologia nuclear (polimorfismo) e anisocariose são características observadas para o diagnóstico. Na maioria das vezes, é encontrada uma elevada correlação entre a proporção do epitélio maturado e a intensidade de anomalia nuclear. No epitélio normal, células em mitose são vistas quando estão em processo de divisão, mas isso não é visualizado com frequência, além disso, quando presentes, essas células em divisão são visualizadas apenas na camada parabasal. Desta forma, quanto maior for a gravidade da NIC, o número de células em mitose também aumenta e são visualizadas nas camadas superficiais do epitélio. Conseqüentemente, quanto menor for a

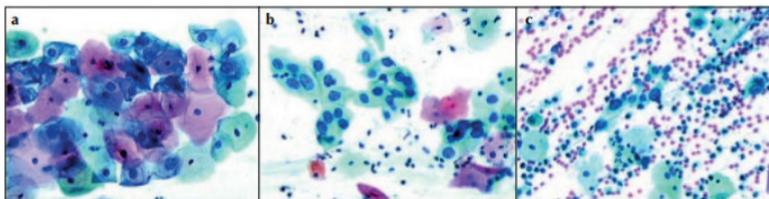
diferenciação do epitélio, mais alto é o nível em que as células de mitose são visualizadas. Células em mitose anormais também são usadas como critério para o diagnóstico definitivo.



### Exemplificando

Vamos exemplificar como é a identificação de NIC através do exame microscópico das células cervicais em um esfregaço citológico corado por Papanicolaou. A avaliação citológica da NIC se baseia em modificações nucleares e citoplasmáticas, o que, muitas vezes, é bem difícil. O aumento de volume nuclear associado com a variação no tamanho e na forma é uma característica associada às células displásicas, além de hiperchromasia e distribuição irregular da cromatina em grumos. A experiência do citopatologista é fundamental para o diagnóstico e a classificação da NIC.

Figura 4.8 | Aspecto citológico de NIC I, NIC II e NIC III (a, b e c, respectivamente)



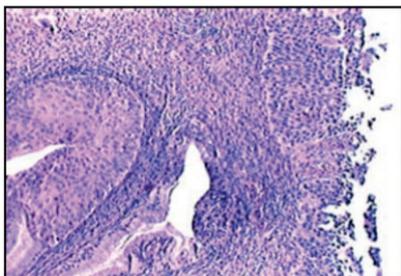
Fonte: <<https://screening.iarc.fr/doc/colpochapterpt02.pdf>>. Acesso em: 9 dez. 2017.

As lesões de alto grau podem ser classificadas em três tipos diferentes: lesões queratinizantes e diferenciadas do epitélio escamoso; lesões compostas de células com tamanho de médio a grande; e lesões de células pequenas, sendo que os três tipos podem coexistir.



Pesquise mais sobre o que são os sincícios, típicos do carcinoma *in situ*, que ocorrem pela grande perda de adesividade celular.

Figura 4.9 | Carcinoma *in situ* do colo uterino (NIC III), também denominado como HSIL



Fonte: Araújo (1999, p. 71).

## HSIL em células intermediárias e parabasais do epitélio escamoso I

As modificações displásicas da cérvix uterina se caracterizam por maturação atípica das diferentes camadas celulares, com queratinização anormal, de forma precoce e frequente, alterações nucleares e citoplasmáticas em graus variáveis e hiperatividade das camadas parabasal e basal, afetando a maior parte do epitélio. De forma diferente, em LSIL ou em uma displasia discreta, o esfregaço, usualmente, contém somente um pequeno número de células displásicas, a maioria oriunda das camadas de células superficiais, e algumas provenientes das camadas intermediárias. As células descamadas são, com frequência, binucleadas e apresentam discreta cariomegalia e hiper Cromasia. No entanto, o citoplasma é abundante ainda, e a relação núcleo/citoplasma, acompanhada por um aumento de volume do citoplasma, apesar de alterada, não difere em muito quando se correlaciona com as células normais, apresentam-se aumentadas cerca de mais de três vezes em relação a uma célula intermediária normal. Podemos verificar que o maior diâmetro nuclear é inferior à metade do maior raio citoplasmático. Raras vezes as células das camadas mais profundas, parabasais e basais, apresentam anomalias discretas, insuficientes, no entanto, para causar confusão com células neoplásicas de carcinoma. Em

contraste, em HSIL, o número de células displásicas e o grau de anormalidades nucleares e citoplasmáticas estão aumentados. As células displásicas se originam das camadas superficiais e intermediárias, podendo ser encontradas, entretanto, células anormais das camadas profundas do epitélio escamoso normal ou metaplásico, com possíveis sinais de queratinização. Os núcleos estão aumentados de volume, variam em forma e tamanho e são hipercromáticos. A relação núcleo/citoplasma é maior do que descrevemos para a displasia leve (LSIL). O maior diâmetro nuclear é praticamente igual à metade do maior raio citoplasmático. Em casos de displasia severa (HSIL), em contraste com a displasia leve ou moderada, é caracterizada por células marcadamente atípicas das camadas mais profundas, parabasais e basais, lado a lado com as células displásicas da camada superficial, sendo que o número de células atípicas em geral está aumentado. O diagnóstico se baseia no encontro de células pequenas, de origem parabasal, redondas ou ovaladas, com evidentes sinais de agregado de cromatina nuclear. A relação núcleo/citoplasma se encontra bastante aumentada com o maior diâmetro nuclear superior à metade do maior raio citoplasmático. O núcleo apresenta-se intensamente hipercromático com cromatina e membrana nuclear muito irregular. Na maioria das vezes, o citoplasma, denso e basófilo, é mais abundante do que o encontrado nas células do carcinoma *in situ*. O epitélio não apresenta mais sua capacidade de estratificação normal. Existe aumento no número de mitoses normais e anormais ou atípicas, com alterações na polaridade celular.



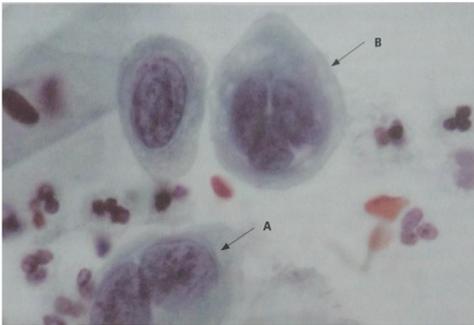
### Refleta

Como são as alterações celulares nas lesões intraepiteliais de baixo grau e nas de alto grau, especificamente relacionadas com as modificações nucleares? Pense sobre o porquê dessas alterações e reflita sobre o grau de diferenciação dessas células.

## Sem medo de errar

Ana Beatriz e seus colegas estavam avaliando a lâmina da paciente de 34 anos, cujo histórico nos anos anteriores era de processo inflamatório. Vamos relembrar a Figura 4.1.

Figura 4.1 | Fotomicrografia obtida de uma paciente de 34 anos, corada por Papanicolaou



Fonte: Consolaro e Maria-Engler (2012, p. 126).

O que as setas estão apontando? Em (A), a presença de células tumorais binucleada, e em (B), a presença de uma célula multinucleada, com relação núcleo/citoplasma aumentada, além de hiper Cromasia nuclear e cromatina grosseira irregularmente distribuída. Além disso, Ana Beatriz e seus colegas observaram a variação no tamanho e na forma dos núcleos. O grupo recordou que os casos que apresentam pleomorfismo nuclear e características nucleares específicas, tais como presença de nucléolos em número e forma alterados, hiper Cromasia, núcleo aumentado associado ou não com irregularidades na membrana nuclear, podem ser critérios indicativos de malignidade.

### Lesões intraepiteliais escamosas bem diferenciadas

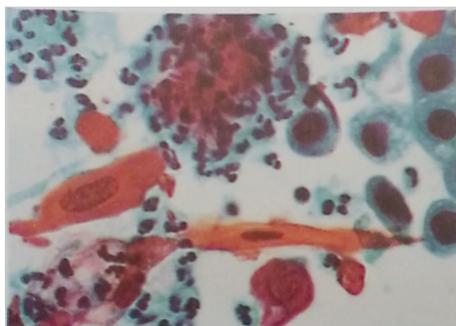
#### Descrição da situação-problema

Ana Beatriz e seus colegas continuavam estudando lâminas com características de malignidade e observaram, lendo nos livros, que as lesões intraepiteliais escamosas bem diferenciadas são caracterizadas pela presença de células cancerosas, que apresentam citoplasma intensamente queratinizado, muitas vezes espesso e com contornos irregulares, e uma coloração amarelada ou alaranjada. Desta vez, eles buscaram uma lâmina com essas características, para avaliarem uma lesão intraepitelial de alto grau, produtora de queratina, e se depararam com a seguinte imagem (Figura 4.10). Verifique se a descrição das características desse tipo de lesão está presente no esfregaço.

#### Resolução da situação-problema

Veja como Ana Beatriz e seus colegas descreveram a imagem visualizada na Figura 4.10.

Figura 4.10 | Esfregaço cervical obtido de uma lesão intraepitelial de alto grau, produtora de queratina, que também pode ser classificada como NIC III



Fonte: Koss e Gopel (2016, p. 102).

Observe que as células cancerosas escamosas são intensamente queratinizadas, apresentando o citoplasma com coloração alaranjada, e há a presença de anomalias nucleares. Note também que existem algumas células cancerosas pequenas com núcleos aumentados de volume e com hiper cromasia.

## Faça valer a pena

**1.** Campanhas para se combater o câncer de colo uterino tiveram avanços significativos após a confirmação do papel etiológico do vírus HPV sobre a doença. A partir disso, foram desenvolvidas vacinas em baixas doses do antígeno, de acordo com os avanços no aprofundamento dos conhecimentos da resposta imunológica do vírus. O vírus induz alterações celulares evidentes no colo uterino, mudanças que podem ser visualizadas na coloração de Papanicolaou.

Assinale a característica mais representativa da presença de HPV.

- a) Paraqueratose.
- b) Binucleação.
- c) Cromatina do tipo “veludo”.
- d) Anfofilia citoplasmática.
- e) Coilocitose.

**2.** Neoplasias invasivas do colo do útero são, em geral, precedidas por uma longa fase de doença pré-invasiva. Pela microscopia, essa fase se caracteriza como uma gama de eventos que progridem da atipia celular a graus variados de displasia ou neoplasia intraepitelial cervical (NIC) antes da progressão ao carcinoma invasivo. Analise as seguintes afirmativas:

I. Dentre as anomalias citológicas encontradas nas lesões dos tipos HSIL e LSIL, podemos destacar que o núcleo se encontra aumentado em ambas, mas com uma proporção maior em HSIL.

II. As mitoses são raras em LSIL e relativamente comuns nos esfregaços de HSIL.

III. A relação núcleo/citoplasma é moderadamente aumentada em LSIL e acentuadamente aumentada em HSIL.

IV. Os coilocitos estão presentes em LSIL e podem estar presentes em lesões queratinizantes.

É correto o que se afirma em:

- a) I, apenas.
- b) I e II, apenas.
- c) II e III, apenas.
- d) II, III e IV, apenas.
- e) I, II, III e IV.

**3.** Um exame de rotina realizado em uma paciente com 31 anos de idade mostrou pela microscopia a presença de grupamentos de células intermediárias com grande cavitação perinuclear, binucleação, além de hiper cromasia nuclear.

Esses encontros são interpretados como:

- a) Lesão de alto grau (HSIL).
- b) Lesão de baixo grau (LSIL).
- c) ASC-US.
- d) ASC-H.
- e) Displasias.

## Seção 4.2

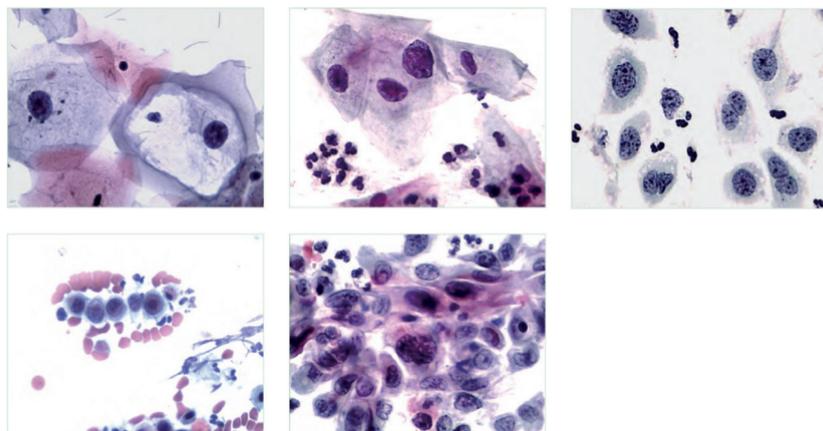
### Lesão intraepitelial cervical de alto grau

#### Diálogo aberto

Ana Beatriz continua estudando para a realização de uma prova prática no laboratório de citopatologia, para ingressar no programa de pós-graduação ligado ao hospital em que ela realiza o estágio. Devido ao fato de ser uma grande oportunidade para Ana Beatriz, ela está estudando várias lâminas junto aos seus colegas, os quais também farão a mesma prova. Ana e os colegas têm observado que pode haver discordâncias em relação à interpretação de alguns esfregaços. Desta forma, eles avaliaram separadamente as lâminas, cujas imagens estão esquematizadas na Figura 4.11, e compararam os resultados depois.

Vamos ajudar nesta análise citológica? O que as imagens na Figura 4.11 (de a a e) estão mostrando?

Figura 4.11 | Uma abordagem citológica: das lesões pré-cancerosas do colo uterino ao carcinoma escamoso invasivo



Fonte: Lima (2012, p. 131).

## Não pode faltar

### HSIL em células intermediárias e parabasais do epitélio escamoso II

Na Seção 4.1, vimos que as células em HSIL, o número de células displásicas e o grau de anormalidades nucleares e citoplasmáticas estão aumentados. As células displásicas se originam das camadas superficiais e intermediárias, podendo ser encontradas, entretanto, células anormais das camadas profundas do epitélio escamoso normal ou metaplásico, com possíveis sinais de queratinização. Os núcleos estão aumentados de volume, variam em forma e tamanho e são hiper Cromáticos. Vimos também que a relação núcleo/citoplasma se encontra bastante aumentada, com o maior diâmetro nuclear superior à metade do maior raio citoplasmático. O núcleo apresenta-se intensamente hiper Cromático, com cromatina e membrana nuclear muito irregulares. Na maioria das vezes, o citoplasma, denso e basófilo, é mais abundante do que o encontrado nas células do carcinoma *in situ*. O epitélio não apresenta mais sua capacidade de estratificação normal. Existe aumento no número de mitoses normais e anormais ou atípicas, com alterações na polaridade celular. Desta forma, em citologia, as lesões intraepiteliais escamosas de alto grau são caracterizadas pela presença de células do tipo metaplásico do tipo imaturo, parecendo com células de reserva. Podem ser visualizadas células redondas ou ovais, com citoplasma denso e queratinizado, além do aumento do volume nuclear, conforme descrevemos anteriormente. A cromatina poderá se apresentar finamente ou grosseiramente granular, com cromocentros. As células podem estar isoladas ou em agrupamentos planos, ou ainda dispostas em grupamentos do tipo sinciciais, característicos do carcinoma *in situ*. No entanto, as lesões intraepiteliais escamosas queratinizantes são complicadas de serem graduadas e até mesmo de se diferenciarem do carcinoma escamoso invasor. Isso ocorre porque a imaturidade celular não é uma característica específica desse tipo de lesão, desta forma, não pode ser usada como parâmetro para a sua classificação.

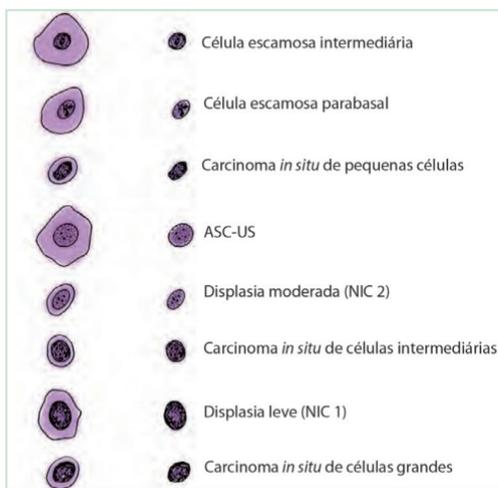
O pleomorfismo celular, exemplificado pela presença de células caudadas ou fusiformes, pode ser mais frequente que a queratinização citoplasmática (orangeofilia, devido à síntese de queratina). O carcinoma *in situ* é caracterizado, usualmente, pelo

aumento do número de células imaturas, que podem variar de tamanho, no entanto a característica principal é a elevada relação núcleo/citoplasma. Os núcleos podem ser visualizados de forma desordenada, com sobreposição, sendo que a borda nuclear pode apresentar uma forma irregular, tendo uma morfologia como se estivesse interrompida. Caso os esfregaços contenham sangue ou um exsudado purulento, a visualização de células alteradas isoladamente pode ter a visualização prejudicada na identificação de rotina.



### Assimile

Assimile como são as áreas nucleares em lesões distintas do colo uterino. Observe que o maior tamanho nuclear, denominado como área nuclear absoluta, é visualizado na displasia leve (NIC I). No entanto, a área nuclear relativa, denominada como relação núcleo/citoplasma, é muito maior nas lesões de alto grau, especialmente no carcinoma *in situ* (Figura 4.12).



Fonte: Lima (2012, p. 122).

## Características e critérios celulares do carcinoma *in situ* e do carcinoma invasivo escamoso

Em termos estatísticos, o carcinoma escamoso compreende, aproximadamente, 75% dos tumores malignos do colo uterino. Conforme discutimos ao longo deste livro didático, ele representa

o segundo tipo mais comum de câncer entre mulheres no mundo e está associado a elevadas taxas de mortalidade, sendo que a infecção persistente pelo HPV é o principal fator de risco para o desencadeamento do câncer de colo uterino. A progressão do carcinoma escamoso se desencadeia a partir de etapas precursoras, as denominadas lesões pré-cancerosas, que já discutimos anteriormente. Desta forma, as lesões de baixo grau podem desencadear, com o tempo, a conversão para lesões de alto grau e, no final desse processo, as células neoplásicas podem romper a membrana basal, invadindo o estroma subjacente, ocorrendo o que denominamos de carcinoma invasivo. Apesar de, a princípio, pensarmos que esse caminho é consecutivo e obrigatório, isso nem sempre ocorre desta forma, alguns tumores podem não se iniciar como lesões de baixo grau, tendo uma evolução e um prognóstico desde o início com características de lesões de alto grau.



### Exemplificando

Para exemplificar, nos esfregaços do carcinoma invasivo, as células denominadas como anormais apresentam maior quantidade de citoplasma (exceto no caso de carcinoma de pequenas células) do que nas células de lesões de alto grau. Conforme descrevemos, a cromatina pode estar irregularmente distribuída e é usual o encontro de nucléolo de tamanho e forma variados nas células do carcinoma escamoso, e isso não é característico nas lesões pré-cancerosas. A presença de diátese tumoral (fibrina, presença de células inflamatórias, restos celulares, sangue) também é característica do carcinoma invasivo, não sendo próprio das lesões pré-cancerosas. Desta forma, o Quadro 4.2 apresenta as principais diferenças citológicas observadas no carcinoma *in situ* e no carcinoma escamoso invasivo.

Quadro 4.2 | Características citológicas importantes para diferenciar o carcinoma *in situ* e o carcinoma escamoso invasivo

| Anormalidades | Carcinoma <i>in situ</i> | Carcinoma escamoso |
|---------------|--------------------------|--------------------|
| Citoplasma    | Mais escasso             | Mais abundante     |
| Núcleo        | Aumentado+               | Aumentado++        |
| Cromatina     | Regular                  | Irregular          |
| Nucléolo      | Ausente                  | Frequente          |
| Diátese       | Ausente                  | Presente           |

Fonte: Lima (2012, p. 128).

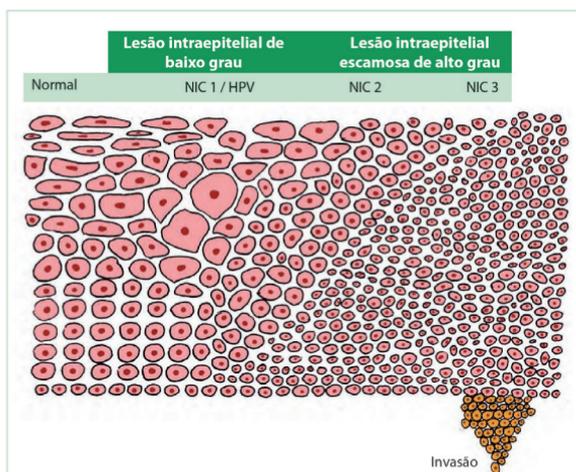
O carcinoma microinvasivo é o processo inicial de infiltração do estroma pelas células neoplásicas que romperam a membrana basal. Em termos práticos, é impossível confirmar que o carcinoma é microinvasivo, sendo que, em termos citológicos, o padrão pode ser parecido com uma lesão intraepitelial escamosa de alto grau ou um carcinoma invasivo.



A categoria lesão intraepitelial escamosa de alto grau com características suspeitas de invasão (Sistema Bethesda) ou lesão intraepitelial de alto grau não podendo excluir microinvasão (Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais) pode ser aplicada quando as células neoplásicas em agrupamentos sinciciais exibem ocasional nucléolo e clareamento paracromático. O carcinoma escamoso francamente invasivo mostra no exame histopatológico ninhos de células neoplásicas infiltrando o estroma além de 3 mm de profundidade a partir da membrana basal. (LIMA, 2012, p. 115)

A Figura 4.13 apresenta a evolução das lesões pré-cancerosas a carcinoma escamoso invasivo.

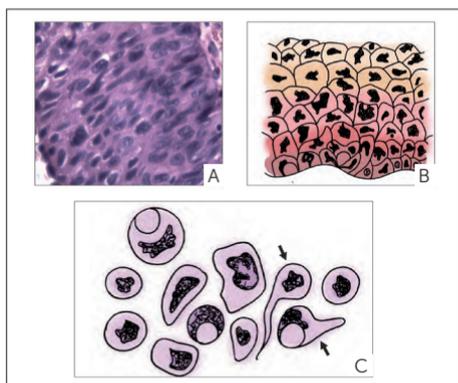
Figura 4.13 | Evolução das lesões pré-cancerosas a carcinoma escamoso invasivo



Fonte: Lima (2012, p. 125).

A Figura 4.14 retrata como é a lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 3/Carcinoma *in situ*), mostrando em: **a.** Neoplasia intraepitelial cervical grau 3 (NIC 3/carcinoma *in situ*). Podemos observar que todo o epitélio é representado por células escamosas imaturas, com perda da polaridade nuclear, além da presença de anormalidades nucleares. **b.** Representação esquemática mostrando uma lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 3/Carcinoma *in situ*). Há a presença de células imaturas com atipias nucleares comprometendo todo o epitélio. **c.** Representação esquemática mostrando uma lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 3/Carcinoma *in situ*) em esfregaço cervical. Podemos visualizar a presença de células imaturas, com aumento significativo da relação núcleo/citoplasma, irregularidades marcadas das bordas nucleares e cromatina grosseiramente granular. Há também a presença de células pleomórficas evidenciadas pelas setas.

Figura 4.14 | Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 3/Carcinoma *in situ*)

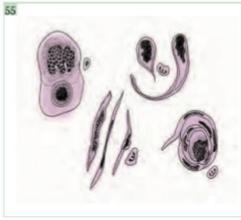


Fonte: Lima (2012, p. 141).

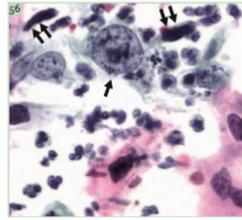
Por definição, qualquer tumor cervical que tenha atravessado a membrana basal e, por consequência, invadido o estroma, é classificado como um carcinoma invasivo. O estadiamento do câncer invasivo pode trazer informações sobre o seu grau de disseminação, que podem ser importantes tanto pensando em termos terapêuticos como prognóstico. Desta forma, a paciente com câncer confinado ao colo uterino (Estádio I) possui um prognóstico muito mais favorável do que aquela cujos cânceres ultrapassaram os limites da cérvix (Estádios II, III e IV). O estadiamento clínico é direcionado pelo

exame clínico e visual do colo uterino. O carcinoma microinvasivo é aquele que invade o estroma até uma distância máxima de 5 mm a partir da membrana basal e cujo diâmetro é menor a 7 mm. Os três tipos histológicos mais comuns de carcinoma invasivo são parecidos com aqueles descritos para as lesões pré-cancerosas: 1. Carcinoma queratinizante bem diferenciado; 2. Carcinoma composto por células médias ou grandes; 3. Carcinoma composto por células pequenas. Alguns tipos de cânceres podem possuir elementos desses três grupos. Desta forma, a graduação tumoral corresponde, de modo geral, a esses três padrões dominantes, de maneira que os cânceres bem diferenciados são classificados como Grau I; os de células médias e grandes como Grau II e os tumores de células pequenas como Grau III. No carcinoma invasivo, é frequente encontrar inflamação acentuada e sinais de necrose nos esfregaços obtidos de pacientes com lesões invasivas, processo característico que recebe a denominação de diátese tumoral e aparece por causa da necrose e inflamação presentes na superfície do tumor. A visualização desses esfregaços é prejudicada por causa do exsudato inflamatório, o material necrótico e as hemácias tendem a mascarar a visão das células neoplásicas. No entanto, nos esfregaços típicos, é fácil observar os aspectos que caracterizam as células malignas. As células cancerosas podem ser esféricas, ovaladas ou alongadas, demonstrando, muitas vezes, anomalias monstruosas. As células tumorais queratinizantes são as que mais apresentam formatos bizarros, conforme pode ser visualizado na Figura 4.15. Em contraste, nos carcinomas compostos por células grandes e pequenas, do tipo não queratinizantes, as células cancerosas são mais uniformes.

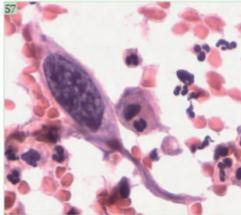
## Figura 4.15 | Diversas representações do carcinoma escamoso evidenciando o pleomorfismo celular



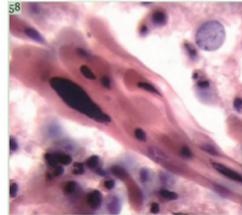
**Figura 55** - Desenho representando as células malignas de carcinoma escamoso queratinizante quando vistas no esfregaço cervical. Observar o pleomorfismo celular (células em fibra, "em girino"), pseudocambalismo e pérola córnea maligna.



**Figura 56** - Carcinoma escamoso. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células grandes com citoplasma mal delimitado, núcleos volumosos com cromatina irregularmente distribuída (seta). Células queratinizadas, revelando núcleos irregulares com cromatina condensada. Algumas células se apresentam sob a forma de núcleos fusiformes (setas duplas).



**Figura 57** - Carcinoma escamoso. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Célula caudada gigante com núcleo monstruoso. Observar que a forma do núcleo é anormal, com espessamentos focais da borda nuclear e cromatina irregularmente distribuída com espaços claros. Este tipo de célula é mais comum na variante queratinizante do carcinoma escamoso.



**Figura 58** - Carcinoma escamoso. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células queratinizadas caudadas com núcleos volumosos de forma anormal, hiper-cromáticos com cromatina condensada. Observar depósitos de material fibrinóide no "fundo". Tais células com acentuado pleomorfismo são comuns no carcinoma escamoso queratinizante.

Fonte: Lima (2012, p. 151).

## Diagnóstico e conduta clínica do carcinoma *in situ* e do carcinoma invasivo escamoso

Como manifestações clínicas do carcinoma invasivo escamoso estão o sangramento vaginal intermitente, indolor, sinusorragia, além do corrimento vaginal de odor fétido. Em casos mais avançados, a paciente poderá apresentar dor retal e dor pélvica fortes, cólica ureteral, lombalgia, além de edema de membros inferiores. São recomendados os procedimentos de biópsia, conização, entre outros, incluindo estudos de imagem (como exemplos, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética). Pacientes com carcinomas microinvasivos possuem um excelente prognóstico quando tratadas por meio da conização ampla ou por histerectomia simples. As dificuldades no diagnóstico do carcinoma invasivo são muitas, sendo que a principal razão para esse baixo desempenho (em torno de 50% de acertos no diagnóstico) é a presença do exsudato inflamatório, de material necrótico e de hemácias que podem ocultar as células cancerosas.



Pesquise mais sobre o diagnóstico e a conduta clínica do carcinoma invasivo escamoso consultando o *Manual de Condutas em Ginecologia Oncológica*, do Hospital A. C. Camargo (NETO, 2010). Leia das páginas 17 a 22.

### **Células atípicas de significado indeterminado (AGC) e adenocarcinoma *in situ***

Em média, de 0,2 a 0,5% dos esfregaços cervicais apresentam alguma anormalidade relacionada a células glandulares, sendo que cerca de 2% ou um pouco mais mostram anormalidades relacionadas a células escamosas. Em termos de conceito, o diagnóstico de células glandulares atípicas (AGC) subdividida em AGC – NEO (células glandulares atípicas provavelmente neoplásicas) e AGC-SOE (células glandulares atípicas sem outras especificações). Desta forma, o diagnóstico de AGC-SOE descreve células do tipo endocervical, cujas alterações excedem as visualizadas em condições reativas ou reparativas, mas não são suficientes para o diagnóstico de adenocarcinoma *in situ* ou adenocarcinoma invasivo. As características necessárias para esse diagnóstico incluem (CONSOLARO; MARIA-ENGLER, 2012):

- Células em lençóis ou tiras com discreta sobreposição.
- Aumento no volume nuclear de 3 a 5 vezes a área de núcleos endocervicais considerados normais.
- Variações no tamanho e na forma nucleares.
- Hiper cromasia discreta.
- A possibilidade da presença de nucléolos.
- Podem ser visualizadas figuras mitóticas.
- O citoplasma pode ser abundante, mas há um aumento da relação núcleo/citoplasma.
- As bordas celulares são frequentemente distintas.

Por outro lado, o diagnóstico de AGC-NEO apresenta alguns critérios relacionados às células do tipo endocervical, mas ainda considerados como insuficientes para o diagnóstico de adenocarcinoma *in situ* ou adenocarcinoma invasivo. Desta forma, os critérios diagnósticos para inclusão com AGC-NEO são:

- Células em lençóis ou tiras com sobreposição.
- Raros grupamentos podem mostrar rosetas ou plumagem.
- Núcleos aumentados com certo grau de hiperchromasia.
- Mitoses ocasionais.
- Aumento da relação núcleo/citoplasma.
- Bordas citoplasmáticas pouco definidas.

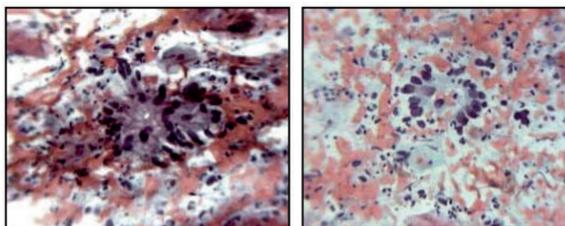
O adenocarcinoma *in situ* é caracterizado como uma lesão glandular de alto grau, apresentando aumento nuclear, hiperchromasia, estratificação e atividade mitótica, contudo sem invasão. Pelo sistema de Bethesda, os critérios para esse diagnóstico são:

- Lençóis e aglomerados de células glandulares dispostas compactamente, com apinhamento e sobreposição nucleares, perda do padrão típico em "favo de mel"; células isoladas são incomuns.

- Presença de tiras pseudoestratificadas de células epiteliais colunares, rosetas epiteliais (Figura 4.16) e protrusão nuclear à periferia dos grupos (plumagem).

- Aumento nuclear com pleomorfismo.
- Aumento da relação núcleo/citoplasma.
- Hiperchromasia, padrão de cromatina distinto, grosseiramente granular, mas uniformemente distribuída.
- Nucléolos pequenos.
- Figuras mitóticas podem ser vistas.
- Fundo geralmente limpo, podendo estar presente um fundo inflamatório.
- Células escamosas anormais podem estar presentes.

Figura 4.16 | Adenocarcinoma (visualizar a presença das rosetas, com atipias flagrantes)



Fonte: Araújo(1999, p. 83).



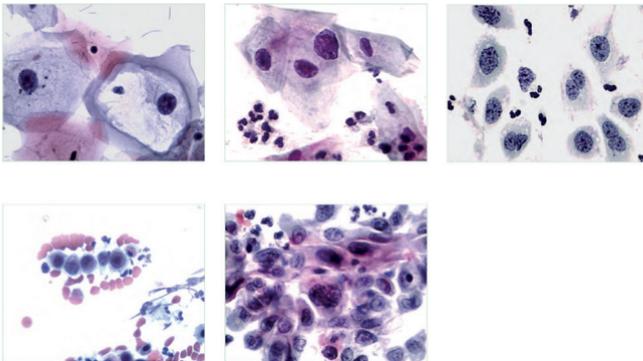
Refleta sobre as dificuldades encontradas no diagnóstico citológico em esfregaços contendo células glandulares atípicas provavelmente neoplásicas (AGC-NEO). Como verificar a presença de alguns critérios relacionados às células do tipo endocervical, mas ainda considerados como insuficientes para o diagnóstico de adenocarcinoma *in situ* ou adenocarcinoma invasivo?

## Sem medo de errar

Ana Beatriz e seus colegas pensaram que poderia haver discordâncias em relação à interpretação de algumas imagens de microscopia. Além da subjetividade, inerente à avaliação citológica, Ana relatou aos colegas que as imagens devem fazer parte de um contexto, desta forma, o diagnóstico citológico representa o padrão citológico geral de uma amostra e não contempla apenas um campo visualizado na microscopia.

Vamos relembrar a Figura 4.11:

Figura 4.11 | Uma abordagem citológica: das lesões pré-cancerosas do colo uterino ao carcinoma escamoso invasivo



Fonte: Lima(2012, p. 131).

Ana e seus colegas, depois de realizarem cada um as suas anotações, chegaram às seguintes conclusões em relação à Figura 4.11:

- a. Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau.

- b. Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (NIC 1/displasia leve).
- c. Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 2/displasia moderada).
- d. Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 3/carcinoma *in situ*).
- e. Carcinoma escamoso.

E você? Concorde com os laudos resumidos elaborados por Ana e seus colegas?

## Avançando na prática

### Lesão intraepitelial de alto grau? Microinvasão?

#### Descrição da situação-problema

Ana e seus colegas estão verificando várias lâminas, com o intuito de elaborarem laudos sobre cada um dos esfregaços observados. Eles procuraram imagens que correspondessem à lesão intraepitelial de alto grau e discutiram bastante sobre a Figura 4.17. O que Ana visualizou na imagem? Vamos ajudá-la a realizar uma descrição dos eventos observados na figura!

Figura 4.17 | Lesão intraepitelial de alto grau? Microinvasão?



Fonte: Lima (2012, p. 146).

#### Resolução da situação-problema

De acordo com os critérios de lesão aprendidos na disciplina de Citopatologia Oncótica, Ana e seus colegas observaram características de lesão intraepitelial de alto grau, não podendo excluir microinvasão (lesão intraepitelial escamosa de alto grau

com características suspeitas de invasão). Por que eles chegaram a essa conclusão? Eles observaram a presença de células imaturas com núcleos redondos ou ovalados, encostando na margem citoplasmática em vários pontos. A cromatina é finamente granular, sendo observado um clareamento cromatínico (destacado pelas setas) e, ocasionalmente, a presença de nucléolos. Esse fato, a presença de nucléolos, mereceu uma interpretação e uma discussão maior por parte do grupo, levando a equipe a diagnosticar o esfregaço como sendo indicativo de NIC 3, com extensão glandular ou microinvasão.

## Faça valer a pena

**1.** O adenocarcinoma *in situ* é definido como sendo uma lesão glandular de alto grau, tendo por características o aumento nuclear, a hiper cromasia e a atividade mitótica elevada, entretanto sem invasão. Os critérios estabelecidos para esse diagnóstico foram definidos pelo sistema de Bethesda. Analise as seguintes afirmativas:

I. Esfregaços com fundo geralmente livre de processos necróticos e de restos celulares, entretanto poderá haver a presença de leucócitos e hemácias.

II. Alterações e anormalidades nucleares são menos marcantes do que nos casos de adenocarcinomas invasores.

III. Células em paliçada e rosetas são características mais presentes em adenocarcinoma *in situ* do que no invasivo, no entanto plumagem pode ser visualizada em ambas as lesões.

É correto o que se afirma em:

- a) I, apenas.
- b) II, apenas.
- c) I e II, apenas.
- d) II e III, apenas.
- e) I, II e III.

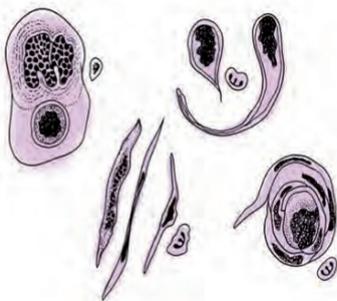
**2.** Nos esfregaços do carcinoma invasivo, as células consideradas anormais apresentam maior quantidade de citoplasma do que nas células de lesões de alto grau. A presença de diátese tumoral também é característica do carcinoma invasivo, diferentemente do que ocorre nas lesões pré-cancerosas.

A diátese tumoral é um evento característico do carcinoma invasivo, assim como a distribuição irregular da cromatina. O que significa a diátese tumoral?

- a) Presença de células inflamatórias, restos celulares, sangue e fibrina.
- b) Morte celular por apoptose.
- c) Morte celular por necrose.
- d) Alterações citoplasmáticas.
- e) Alterações nucleares.

**3.** Os três tipos histológicos mais comuns de carcinoma invasivo são: **1.** Carcinoma queratinizante bem diferenciado; **2.** Carcinoma composto por células médias ou grandes; **3.** Carcinoma composto por células pequenas. Alguns tipos de cânceres podem possuir elementos desses três grupos, sendo observada, no esfregaço, a presença de células características desse tipo de carcinoma. A figura a seguir mostra um desenho esquematizando as células malignas do carcinoma escamoso queratinizante quando vista no esfregaço cervical.

Figura | Tipos de alterações celulares



Fonte: Lima (2012, p. 151).

Após observar os tipos de alterações celulares, assinale a alternativa correta:

- a) Pleomorfismo celular (células em fibra, “em girino”), pseudocanibalismo e pérola córnea maligna.
- b) Dimorfismo celular (células caudadas).
- c) Morte celular por apoptose.
- d) Morte celular por necrose.
- e) Células queratinizantes.

## Seção 4.3

### Características e critérios celulares do carcinoma *in situ* e do carcinoma invasivo escamoso

#### Diálogo aberto

Ainda bem que o mapeamento genético para a prevenção do câncer é um assunto em pauta em jornais, revistas, internet, televisão e rodinhas de conversa. E por que isso ocorre? Em parte, devido a situações como a que ocorreu com a atriz Angelina Jolie, que realizou uma cirurgia profilática aos 39 anos de idade. Você se lembra disso? Em 2013, ela passou por um procedimento de dupla mastectomia e também retirou os ovários e as trompas devido às chances de desenvolver câncer. Se você fizer uma busca na internet, verificará que a atriz, a qual perdeu a mãe, a avó e uma tia por causa do câncer, relatou que tem uma mutação no gene BRCA1, o que representa um risco de mais de 80% de desenvolver câncer de mama e quase 50% de câncer de ovário.

Nesta seção, aprenderemos sobre o que são os marcadores tumorais e a importância na clínica médica. Você sabe quais são os principais biomarcadores tumorais? Você acha que essa situação ocorre apenas em Hollywood? Como os marcadores tumorais podem auxiliar no diagnóstico e na terapia contra o câncer? Todas essas perguntas se passaram pela mente de Ana Beatriz quando verificou o caso clínico de uma paciente do Hospital de Câncer de Barretos. Ana percebeu que isso não é só mais uma história de Hollywood: a dona de casa Maria do Socorro, de 48 anos, também teve que realizar o procedimento de retirada dos ovários e útero. Em 2015, a moradora de Araras, em São Paulo, descobriu que estava com um cisto nos ovários. Logo após a cirurgia, foi constatado que em um dos ovários poderia ter câncer. Ela fez o acompanhamento genético no Hospital de Barretos. E o que eles encontraram? Quais os possíveis testes que Maria do Socorro teve que fazer? De acordo com o site do Hospital de Câncer de Barretos, o exame de mapeamento genético é feito de forma gratuita para os pacientes do hospital e familiares. Sempre que eles visualizam a necessidade,

o médico especialista da instituição faz o encaminhamento para o Departamento de Oncogenética, que vai avaliar o caso.

No *Não pode faltar* desta seção, há um tópico descrevendo o que são os marcadores tumorais, o qual lhe ajudará a responder às dúvidas da situação-problema.

## Não pode faltar

### **Características e critérios celulares de diagnóstico e tratamento de células atípicas de significado indeterminado (AGC) e carcinoma *in situ***

Existem diversos critérios citomorfológicos em esfregaços cervicais convencionais que podem sugerir células glandulares atípicas (AGC). Desta forma, os critérios para inclusão como AGC são: volume citoplasmático diminuído, membranas nucleares irregulares e presença de nucléolos. Plumagem é considerado um critério altamente eficaz em diferenciar neoplasia glandular de neoplasia escamosa e diagnósticos não neoplásicos. Algumas formações em roseta podem ser visualizadas em diagnósticos não neoplásicos, como hiperplasia endometrial, e em neoplasias escamosas. A presença de grupamentos papilares também se mostrou significativamente associada ao diagnóstico de neoplasia glandular. Recomenda-se colposcopia com amostragem endocervical a mulheres que estejam inseridas em todas as categorias de AGC. Relatos da literatura indicam que a sensibilidade do teste de HPV em mulheres com AGC, na detecção de lesões significantes associadas a esses vírus, é em torno de 80%. Outros estudos também indicam taxas de sensibilidade, especificidade e valores preditivos (tanto positivos quanto negativos) de, respectivamente, 91%, 91,2%, 62% e 98,4%. Há algumas evidências de que as pacientes com AGC citológico e teste HPV negativo tendem a apresentar anormalidades endometriais, sendo que aquelas com teste HPV positivo possuem tendência em apresentarem anormalidades escamosas ou glandulares cervicais. O teste HPV, realizado no momento da colposcopia em mulheres com AGC, nas quais não tenha sido detectada qualquer anormalidade colposcópica, pode ser útil para sinalizar aquelas de maior risco de serem portadoras de lesão cervical clinicamente significantes, contudo a possibilidade de lesões endometriais não pode ser descartada.



Colposcopia é um procedimento realizado pelo médico, no qual são examinados a vagina, a vulva e o colo do útero, com o auxílio de um colposcópio. Este aparelho se assemelha a um microscópio, possui lentes de aumento e luzes e é específico para realizar o exame de vagina, vulva e colo do útero, garantindo uma melhor visualização de lesões nesses locais.

## **Marcadores tumorais**

O principal objetivo da prevenção e do controle do câncer é a detecção precoce, possibilitando que tanto a intervenção quanto a terapêutica usual possam auxiliar na redução da morbidade e da mortalidade. Os marcadores tumorais ou biomarcadores são processos indicadores da situação fisiológica e de alterações que ocorrem durante a evolução do câncer. Desta forma, esses bioindicadores podem sinalizar genotoxicidade, alteração na expressão gênica, hiperproliferação, processos inflamatórios, hiperplasia, assim como alterações nas atividades enzimáticas relacionadas com as causas de câncer. Historicamente, o primeiro marcador tumoral usado para auxiliar no diagnóstico de uma neoplasia ocorreu na metade do século XIX, com a descoberta da proteína Bence Jones, detectada na urina de pacientes com mieloma múltiplo. Os avanços nas técnicas de biologia molecular propiciaram a descoberta de oncogenes e genes supressores de tumor que auxiliaram na identificação de mutações genéticas correlacionadas ao fenótipo do câncer e ao seu prognóstico. Desta forma, esses genes podem ser utilizados como biomarcadores tumorais, podendo ser citados o oncogene ras, c-erbB-2, p53 e pRb. Os marcadores tumorais possuem um amplo potencial de aplicações clínicas, tais como a detecção de tumores na população em geral, o diagnóstico diferencial entre outros tipos de doença e o tipo de câncer, o prognóstico da evolução clínica da doença, o monitoramento do tratamento, a detecção de possíveis recidivas, a radioimunolocalização do tumor e o direcionamento da imunoterapia. No conceito de biomarcadores, temos os marcadores de risco, os quais auxiliam na identificação de tumores em indivíduos com elevado risco de desenvolverem câncer antes do início biológico da doença propriamente dita. Correlacionam-

se com anormalidades e suscetibilidades somáticas adquiridas na forma de alterações gênicas. Outros marcadores incluem os de screening e detecção precoce na detecção de tumores pré e malignos em estágios iniciais o bastante para que sejam utilizadas terapias de intervenções mais efetivas. O teste do Papanicolaou se insere entre os exames utilizados como screening para a detecção precoce do câncer de colo uterino. Os marcadores tumorais devem possuir especificidade e sensibilidade. Desta forma, a sensibilidade está relacionada, em termos moleculares, com a quantidade mínima de substrato necessária para a detecção mínima do substrato necessário para a detecção do câncer. Em termos relacionados aos pacientes, isso significa que todos com o mesmo tipo de câncer podem ser detectados. Por outro lado, a especificidade correlaciona-se com a porcentagem dos ensaios que conseguem diferenciar entre amostras biológicas ou pacientes normais daqueles que possuem câncer. Elevados níveis de sensibilidade podem reduzir a especificidade, desta forma, levando ao aumento da incidência na detecção de pacientes e/ou amostras falso-positivas.



**Pesquise mais**

Pesquise mais sobre marcadores tumorais lendo o capítulo sobre esse assunto no livro *Citologia Clínica Cérvico Vaginal*, das páginas 237 a 255 (CONSOLARO; MARIA-ENGLER, 2012).

### **Controle de qualidade – análise de desempenho**

A entrega de serviços adequados na área de citopatologia oncótica necessita de uma organização laboratorial adequada, especialmente no caso de laboratórios que têm uma demanda de amostras volumosa. Desta forma, existem normas nacionais e em outros países que estabelecem a rotina necessária para garantir o desempenho ideal e o controle de qualidade dos laboratórios que atuam nessa área. Essas normas norteiam a constituição básica do laboratório, desde informações sobre o quadro de funcionários do laboratório, a informatização do laboratório, a organização de rastreamento e o diagnóstico e medidas, cujo intuito é garantir o controle de qualidade. O objetivo do controle de qualidade é reduzir as chances de erro, assim como as suas consequências clínicas e legais, para isso as medidas de controle de qualidade devem propiciar

a manutenção de um elevado nível de atuação laboratorial. Algumas das regras estabelecem o volume aceitável de trabalho, definindo medidas, visando ao desempenho ideal do serviço laboratorial. De acordo com a experiência americana, a análise cuidadosa de 40 a 50 esfregaços cérvico-vaginais demanda 8 horas de trabalho, sendo o máximo esperado de um citologista experiente. Além disso, é recomendada a reavaliação obrigatória, realizada por outro profissional capacitado, de 10% das lâminas consideradas negativas, selecionadas aleatoriamente. E alguns laboratórios incluem a reavaliação de todos os esfregaços cérvico-vaginais das pacientes consideradas de "alto risco" (pacientes com antecedentes de alterações citológicas anteriores; diagnóstico progressivo de alguma doença sexualmente transmissível; imunodepressivas; sangramento intermenstrual, entre outros fatores). Outra medida eficaz adotada no controle de qualidade é a revisão retrospectiva dos últimos cinco anos de todos os esfregaços anteriores de uma paciente, cujo exame atual apresenta alterações significativas. Nessas situações, não é difícil encontrar erros de reavaliação ou interpretação nos esfregaços anteriores, propiciando uma importante ferramenta de aprendizado e controle de qualidade. No caso de recomendações para acompanhamento dos esfregaços atípicos ou anormais, a mais comum é a sugestão de coleta de uma nova amostra. Essa recomendação deve ser bem justificada, sendo um argumento utilizado, como exemplo, diante da falta de qualidade do esfregaço original. Existem controvérsias a respeito do que fazer nos casos de esfregaços que apresentem sinais de lesões escamosas intraepiteliais de baixo grau, visto que muitas dessas lesões regridem espontaneamente. Recomenda-se também, sempre que possível, a correlação entre os resultados cito-histológicos, sendo apontado como um dos melhores indicadores de garantia da qualidade dos exames citológicos. Existe grande correlação entre os esfregaços citopatológicos cérvico-vaginais e as suas respectivas biópsias, tem sido observada uma concordância em cerca de 76% dos casos. Na fase pós-analítica, o objetivo é a garantia da qualidade dos processos após a análise laboratorial, ou seja, a transformação dos resultados em laudos, a eficaz comunicação entre o citopatologista e o clínico, assim como a interpretação e o uso dos resultados pelos médicos. Os laudos das amostras ginecológicas devem seguir como referência o sistema de Bethesda e, no Brasil, os resultados

devem ser expressos em formulários, os quais foram padronizados pelo Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e da Mama e pelo Sistema de Informação do Câncer de Colo do Útero (SISCOLO). Fora isso, o Ministério da Saúde recomenda que as lâminas de citopatologia negativas ou positivas devem ser mantidas em arquivo por um período mínimo de cinco anos.



## Refleta

Refleta sobre as recomendações do Ministério da Saúde, as quais preconizam o arquivamento das lâminas de citopatologia por um período mínimo de cinco anos:

- Quais são as possíveis considerações para o Ministério da Saúde ter estabelecido esse prazo?
- Será por causa da periodicidade para a repetição do exame de Papanicolaou a cada três anos, após dois exames anuais negativos? Ou será por causa da necessidade de revisão de quaisquer esfregaços previamente considerados negativos, sempre que for dado o diagnóstico de um novo caso de lesão intraepitelial de alto grau ou lesão invasora?

## Vacinas contra o Papilomavírus humano

O câncer de colo uterino e outras doenças induzidas pelo HPV são um problema de saúde pública mundial. Desta forma, a Organização Mundial de Saúde recomenda que a vacinação contra o HPV seja incluída nos programas de vacinação, visto que elas impedem a infecção pelo HPV, prevenindo primariamente o câncer do colo uterino. Atualmente, existem duas vacinas disponíveis no mercado, uma delas protege contra os HPVs 16, 18, 6 e 11, sendo conhecida como vacina quadrivalente (Gardasil®, Merck & Co.). A outra vacina é conhecida como bivalente e protege contra os vírus 16 e 18 (Cervarix®, GlaxoSmithkline). As duas vacinas são administradas por via intramuscular, em três doses (0, 1 ou 2 e 6 meses). Até o momento, através de vários estudos realizados, ambas as vacinas são consideradas seguras para serem utilizadas em seres humanos. Igualmente, os estudos mostram que as duas vacinas são eficientes contra a infecção pelo HPV nas mulheres que, no momento da vacinação, não haviam sido infectadas pelo vírus. Desta forma, a eficácia da vacina é de, aproximadamente, 100% na prevenção de

lesões intraepiteliais cervicais. No entanto, essas vacinas não são eficazes no tratamento de infecções ou de lesões provocadas pelo HPV. Apesar do fato das vacinas conferirem imunidade contra os principais tipos de HPV associados ao câncer de colo uterino, existe a possibilidade de infecção por outros tipos de HPV de alto risco não inclusos nas vacinas. Por causa disso, ainda há a necessidade da prevenção secundária do câncer de colo uterino mediante a citologia cervical. Desta forma, a orientação dada às mulheres vacinadas é que as visitas periódicas ao ginecologista devem ser mantidas, além da realização de exames de citologia cervical. Vale a pena ressaltar que ambas as vacinas são produzidas de VLP (*virus-like particles*), ou seja, não possuem o vírus vivo/atenuado ou o material genético viral. Considera-se que uma vacina que apresente elevada eficácia contra o HPV poderia ter, a médio e a longo prazo, um impacto real nas taxas de câncer de colo uterino, assim como sobre as lesões pré-malignas. Por ser uma infecção de transmissão sexual, as vacinas profiláticas devem ser administradas em pacientes antes da primeira relação sexual, implicando a vacinação de crianças/adolescentes de ambos os sexos. Apesar dessas considerações, quanto à faixa etária ideal, devem ser considerados fatores, tais como o tempo de proteção relativo à duração da resposta imune, que ainda necessitam ser investigados em testes clínicos em andamento. Lógico que o desenvolvimento de vacinas profiláticas eficazes contra os tipos de HPV mais prevalentes em cânceres do colo uterino constitui um avanço na erradicação do câncer. A descoberta de novos fármacos, aliada a uma maior compreensão sobre os mecanismos de progressão e a evasão imunológica dos tumores relacionados ao HPV, irão auxiliar de forma combinada no tratamento dos tumores associados ao HPV.



### Exemplificando

O Quadro 4.3 exemplifica as indicações de uso das vacinas quadrivalente e bivalente de acordo com as normas americanas.

Quadro 4.3 | Indicações para o uso das vacinas quadrivalente e bivalente de acordo com a FDA (Food and Drug Administration)

| Critério de Indicação | Vacina Quadrivalente | Vacina Bivalente |
|-----------------------|----------------------|------------------|
| Idade                 | 9-26 anos            | 10-25 anos       |

| Critério de Indicação                              | Vacina Quadrivalente | Vacina Bivalente |
|--|----------------------|------------------|
| Gênero   | Mulheres e homens*   | Mulheres         |
| Prevenção do condiloma acuminado                   | Sim                  | Não              |
| Prevenção do câncer de colo uterino                | Sim                  | Sim              |
| Prevenção do câncer de vulva                       | Sim                  | Não              |
| Prevenção do câncer de vagina                      | Sim                  | Não              |
| Prevenção do adenocarcinoma <i>in situ</i> do colo | Sim                  | Sim              |
| Prevenção da NIC – graus I, II e III               | Sim                  | Sim              |
| Prevenção da NIV – graus II e III                  | Sim                  | Não              |
| Prevenção da NIVA – graus II e III                 | Sim                  | Não              |

\*Até o momento, para os homens, a única indicação do uso da vacina é para a prevenção de condiloma acuminado.

Fonte: Consolaro e Maria-Engler (2012, p. 239).

## Sem medo de errar

Vamos lembrar o que Ana Beatriz está estudando agora? Ela está com um caso clínico que ocorreu no Hospital de Barretos. A Sra. Maria do Socorro, de 48 anos, após verificar que tinha cistos em um dos ovários, foi aconselhada a retirar os ovários e o útero. Por que isso ocorreu? Por causa da utilização da oncogenética, que pode detectar e acompanhar casos de pessoas portadoras de alguma das síndromes hereditárias de predisposição ao câncer. Em alguns casos, uma pessoa já pode nascer com uma predisposição maior de desenvolver tumores, pois traz em seu DNA essa tendência – são as chamadas mutações germinativas. Para exemplificar, cerca de 5% dos cânceres de mama se enquadram nesta situação.

Sobre a atriz Angelina Jolie, por causa da existência de casos de câncer na família dela, a probabilidade de ela vir a ter a doença aumentaria significativamente. Os médicos disseram que o nível de uma proteína chamada de CA-125 no sangue, monitorada para detectar o câncer de ovário, era normal. No entanto, havia, segundo

ela, uma série de marcadores inflamatórios altos, além da mutação no gene BRCA1.

A dona de casa Maria do Socorro também fez acompanhamento genético no Hospital de Câncer de Barretos e, durante o estudo, os médicos descobriram que ela tinha a mesma mutação da atriz (uma mutação no gene BRCA1, o que representa um risco de mais de 80% de desenvolver câncer de mama e quase 50% de câncer de ovário).

Maria do Socorro declarou: "Quando fiquei sabendo, eu perdi o chão. Não sabia direito o que fazer, mas o apoio da minha família foi fundamental. Decidi que, diferente de mim, os meus filhos não precisariam dizer que perderam a mãe para o câncer. Eu preferi ficar com a minha vida e lutar por ela".

## Avançando na prática

### Vacinação contra o HPV

#### Descrição da situação-problema

Em 2013, os jornais destacavam em seus noticiários a respeito da polêmica sobre a vacina do HPV. Eram relatos dos pais sobre efeitos adversos, mas a OMS atestou segurança na vacinação, garantindo também a eficácia. Ana Beatriz leu artigos em jornais da época sobre o porquê dos receios da população. Em um desses textos, ela viu uma declaração da coordenadora do Instituto do HPV dizendo que, nos ensaios clínicos, feitos com oito mil pessoas, foram registrados alguns casos graves, incluindo morte. No entanto, em todos eles, foi comprovado que a vacina não foi a causa desses efeitos. Em todos esses casos, as relações foram temporais, isso significa que algumas coisas iriam acontecer, independentemente da vacina, mas que, por acaso, se manifestaram logo após a vacinação. Um dos casos que pode ser provada a temporalidade ocorreu no Reino Unido, onde uma adolescente morreu duas horas depois de receber a vacina contra o HPV. No entanto, foi comprovado que ela morreu em decorrência de um tumor maligno. Ana Beatriz quis procurar mais informações sobre a vacinação no Brasil: quais tipos de vacina contra o HPV existem no Brasil? Qual é a diferença entre elas? Como a vacina contra o HPV funciona?

#### Resolução da situação-problema

Ana consultou uma cartilha desenvolvida pelo Ministério da Saúde, para responder às suas dúvidas: quais tipos de vacina contra

o HPV existem no Brasil? Qual é a diferença entre elas? Como a vacina contra o HPV funciona?

## Vacinação

### 33. No Brasil existem dois tipos de vacina HPV. Qual a diferença entre elas?

Até o momento foram desenvolvidas e registradas duas vacinas HPV. A vacina quadrivalente recombinante, que confere proteção contra HPV tipos 6, 11, 16 e 18, e a vacina bivalente que confere proteção contra HPV tipos 16 e 18.

A vacina quadrivalente está aprovada no Brasil para prevenção de lesões genitais pré-cancerosas do colo do útero, de vulva e de vagina em mulheres, e anal em ambos os sexos, relacionadas aos HPV 16 e 18, e verrugas genitais em mulheres e homens, relacionadas aos HPV 6 e 11.

A vacina bivalente está aprovada para prevenção de lesões genitais pré-cancerosas do colo do útero em mulheres, relacionadas aos HPV 16 e 18.

Conforme registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), essas vacinas têm indicações para faixas etárias distintas. A vacina quadrivalente tem indicação para mulheres e homens entre 9 e 26 anos de idade, e a vacina bivalente tem indicação para mulheres a partir de 9 anos, sem restrição de idade.

O prazo de validade do produto quadrivalente é de três anos, enquanto o prazo de validade da bivalente é de quatro anos.

### 34. Como a vacina HPV funciona?

Estimulando a produção de anticorpos específicos para cada tipo de HPV. A proteção contra a infecção vai depender da quantidade de anticorpos produzidos pelo indivíduo vacinado, a presença destes anticorpos no local da infecção e a sua persistência durante um longo período.

Fonte: Ministério da Saúde (2014, p. 19).

## Faça valer a pena

**1.** O exame citopatológico é uma importante ferramenta para a detecção das lesões precursoras do câncer do colo uterino, as quais, se detectadas precocemente, são tratáveis, desta forma, o objetivo do exame é alcançar um significativo decréscimo da mortalidade. No entanto, o exame citopatológico apresenta falhas, pois a taxa de resultados falso-negativos pode variar de 2% a 50%.

O controle interno e o externo da qualidade na rotina dos laboratórios tem como objetivo final melhorar o desempenho diagnóstico do exame citopatológico, levando à identificação de causas de erros relacionados à coleta. Assinale a alternativa correta:

a) Segundo a OMS, o citopatologista deve ler 15 lâminas de rotina/hora de trabalho.

b) É recomendada a reavaliação obrigatória, realizada por outro profissional capacitado, de 90% das lâminas consideradas negativas, selecionadas aleatoriamente.

c) Outra medida eficaz adotada no controle de qualidade é a revisão retrospectiva dos últimos dez anos de todos os esfregaços anteriores de uma paciente, cujo exame atual apresenta alterações significativas.

d) Os laudos das amostras ginecológicas devem seguir como referência o sistema de Bethesda e, no Brasil, os resultados devem ser expressos em formulários, os quais foram padronizados pelo Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e da Mama e pelo Sistema de Informação do Câncer de Colo do Útero (SISCOLO).

e) O Ministério da Saúde recomenda que as lâminas de citopatologia negativas ou positivas devem ser mantidas em arquivo por um período mínimo de dez anos.

**2.** O principal objetivo da prevenção e do controle do câncer é a detecção precoce, possibilitando que tanto a intervenção quanto a terapêutica usual possam auxiliar na redução da morbidade e da mortalidade. Os marcadores tumorais ou biomarcadores são processos indicadores da situação fisiológica e de alterações que ocorrem durante a evolução do câncer. Em relação aos biomarcadores, analise as seguintes afirmativas, marcando como verdadeiras ou falsas:

I. ( ) Os marcadores tumorais possuem um amplo potencial de aplicações clínicas, tais como a detecção de tumores na população em geral, o diagnóstico diferencial entre outros tipos de doença e o tipo de câncer, o prognóstico da evolução clínica da doença, o monitoramento do tratamento, a detecção de possíveis recidivas, a radioimunolocalização do tumor e o direcionamento da imunoterapia.

II. ( ) No conceito de biomarcadores, temos os marcadores de risco, os quais auxiliam na identificação de tumores em indivíduos com elevado risco de desenvolverem câncer antes do início biológico da doença propriamente dita.

III. ( ) O teste do Papanicolaou se insere entre os exames utilizados como screening para a detecção precoce do câncer de colo uterino. Os marcadores tumorais devem possuir especificidade e sensibilidade.

Assinale a alternativa correta.

a) I-V – II-V – III-V.

b) I-F – II-F – III-V.

c) I-V – II-F – III-F.

d) I-F – II-F – III-F.

e) I-V – II-V – III-F.

**3.** O câncer de colo uterino e outras doenças induzidas pelo HPV são um problema de saúde pública mundial. Desta forma, a Organização Mundial de Saúde recomenda que a vacinação contra o HPV seja incluída nos programas de vacinação, visto que ela impede a infecção pelo HPV, prevenindo primariamente o câncer do colo uterino. Atualmente, existem duas vacinas disponíveis no mercado, uma delas protege contra os HPV 16, 18, 6 e 11, sendo conhecida como vacina quadrivalente (Gardasil®, Merck & Co.); e a outra vacina é conhecida como bivalente e protege contra os vírus 16 e 18 (Cervarix®, GlaxoSmithkline).

Em relação à vacinação contra o HPV, assinale a alternativa correta.

- a) Essas vacinas são eficazes no tratamento de infecções ou de lesões provocadas pelo HPV.
- b) Os estudos demonstram que as duas vacinas são eficientes contra a infecção pelo HPV nas mulheres que, no momento da vacinação, não haviam sido infectadas pelo vírus.
- c) Apesar do fato de as vacinas conferirem imunidade contra os principais tipos de HPV associados ao câncer de colo uterino, existe a possibilidade de infecção por outros tipos de HPV de baixo risco não inclusos nas vacinas.
- d) A eficácia da vacina é de, aproximadamente, 50% na prevenção de lesões intraepiteliais cervicais.
- e) A vacina é indicada para mulheres que já iniciaram a vida sexual.

# Referências

ARAÚJO, Samuel Regis. **Citologia e histopatologia básicas do colo uterino para ginecologistas**: "uma sessão de slides". A mente aprende melhor por imagens. 20. ed. Curitiba: VP Editora, 1999.

CONSOLARO, Maria Edilaine Lopes; MARIA-ENGLER, Silvy Stuchi. **Citologia clínica cérvico-vaginal**: texto e atlas. São Paulo: Roca, 2012.

ELEUTÉRIO JR., José. **Atlas de Citologia Ginecológica**. 2008. Disponível em: <<https://we.riseup.net/assets/244091/atlasdecitologia.pdf>>. Acesso em: 9 jan. 2018.

KOSS, Leopold G.; GOPEL, Claude. **Introdução à Citopatologia Ginecológica com Correlações Histológicas e Clínicas**. São Paulo: Roca, 2006.

LIMA, Dayse Nunes Oliveira. **Atlas de Citopatologia Ginecológica**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia Prático sobre o HPV**. 2014. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/marco/07/guia-perguntas-repostas-MS-HPV-profissionais-saude2.pdf>>. Acesso em: 9 jan. 2018.

NETO, Glauco Baiocchi. **Manual de Condutas em Ginecologia Oncológica**. Hospital A. C. Camargo. São Paulo: FAP, 2010. 68p.



ISBN 978-85-522-0537-1



9 788552 205371 >