



MINISTÉRIO DA SAÚDE

TÉCNICO EM

# CITOPATOLOGIA



BRASÍLIA - DF  
2012

**Atlas de Citopatologia  
Ginecológica**





©2012 Ministério da Saúde

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Pode ser acessada na íntegra na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <http://www.saude.gov.br/bvs>.

Tiragem: 1a Edição - 2012 - 1.000 exemplares

**Elaboração, distribuição, informações:**

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde  
Departamento de Gestão da Educação na Saúde  
Esplanada dos Ministérios, bloco G, sala 725  
CEP: 70058-900, Brasília - DF  
Telefone: 55 (61) 3315-2858 / 3315-3848  
Fax: 55 (061) 3315-2862  
E-mails: [sgtes@saude.gov.br](mailto:sgtes@saude.gov.br) / [degese@saude.gov.br](mailto:degese@saude.gov.br)  
Homepage: [www.saude.gov.br/sgtes](http://www.saude.gov.br/sgtes)

**Coordenação:**

Maria Auxiliadora Córdova Christóforo  
Mônica Sampaio de Carvalho  
Mozart Julio Tabosa Sales

**Autor:**

Daisy Nunes de Oliveira Lima

**Revisão técnica:**

Conceição Maria Passos de Queiroz

**Coordenação editorial:**

Léa Simone Carvalho  
Mario Correia da Silva

**Projeto gráfico, diagramação, capa e arte-final:**

Breno Santos Pessoa de Luna  
Dino Vinícius Ferreira de Araujo

**Apoio técnico:**

André Luiz de Souza Barros  
Maria Aparecida Timo Brito  
Maria Ivanildes Resende de Oliveira

**Ilustração:**

Antonio Carlos Acioli da Silva Junior

**Normalização e revisão editorial**

Centro de Estudos e Pesquisa em Saúde Coletiva (CEPESC)  
Endereço: Rua São Francisco Xavier, 524 – 7º andar  
Bl. D – Maracanã – Rio de Janeiro – RJ  
[www.cepesc.org.br](http://www.cepesc.org.br)  
[cepesc@ims.uerj.br](mailto:cepesc@ims.uerj.br) / [cepesc@cepesc.org.br](mailto:cepesc@cepesc.org.br)  
(21) 2569-1143 / 2234-7457

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

(Ficha catalográfica elaborada pela bibliotecária Sandra Infurna, CRB nº 7 – 4607)

L732

Lima, Daisy Nunes de Oliveira

Atlas de citopatologia ginecológica/ Daisy Nunes de Oliveira Lima – Brasília: Ministério da Saúde; CEPESC: Rio de Janeiro, 2012.

204p. ; Il.

ISBN 978-85-324-0031-4

1. Citopatologia. 2. Educação em Saúde. 3. Ensino Profissional. 4. Ensino Técnico. 5. Aparelho genital feminino. I. Título. II. Programa de Formação de Profissionais de Nível Médio para a Saúde.

CDU 576.385:37

**Títulos para indexação:**

Em inglês: Atlas of gynecologic cytopathology

Em espanhol: Atlas de citopatología ginecológica





## SUMÁRIO

Apresentação.....	5
1 Constituintes normais dos esfregaços cervicovaginais.....	7
2 Citologia inflamatória.....	29
3 Alterações celulares reativas.....	47
4 Alterações celulares queratóticas.....	63
5 Atrofia.....	73
6 Atipia de células escamosas de significado indeterminado.....	81
7 Critérios citológicos de malignidade.....	99
8 Lesões intraepiteliais escamosas e carcinoma escamoso invasor do colo uterino.....	115
9 Anormalidades epiteliais glandulares endocervicais e endometriais.....	157
10 Neoplasias malignas metastáticas.....	187
Referências.....	199
Apêndice.....	201







## Apresentação

A Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde (SGTES) do Ministério da Saúde (MS), por meio da Coordenação-Geral de Ações Técnicas em Educação na Saúde do Departamento de Gestão da Educação na Saúde (DEGES), desenvolve políticas e programas com o propósito finalístico de ordenar recursos humanos para a saúde, como determina o Art. 200 da Constituição Federal, e, nesta perspectiva:

- Atender ao que dispõe a Lei Nº 8080/90, especificamente no seu Art. 6º;
- Contribuir para a adequada formação, alocação, qualificação dos profissionais e valorização e democratização das relações do trabalho;
- Ampliar as oportunidades de formação profissional e de qualificação técnica para trabalhadores do nível médio, tendo como propósito a qualidade das Redes de Atenção à Saúde do SUS;
- Consolidar, nos planos político, pedagógico e administrativo, as Escolas Técnicas do SUS (ETSUS).

A efetividade, o atendimento oportuno e a qualidade dos serviços de saúde guardam intrínseca relação com a formação e a qualificação profissional. Portanto, é imprescindível que os acordos e respectivos contratos de colaboração entre os entes federativos, objetivando a organização da rede de atenção à saúde, assegurem recursos para o cumprimento e efetivação dos processos de formação e de qualificação técnica para o grupo de trabalhadores. Profissionais estes que formam o maior segmento da força de trabalho da área da saúde, os técnicos de nível médio.

A efetivação dos objetivos do Programa de Formação de Profissionais de Nível Médio para a Saúde (PROFAPS) implica a definição de diretrizes e prioridades para a área de formação profissional e de qualificação técnica com foco nos trabalhadores de nível médio do SUS.

Entre essas prioridades está a formação do Técnico em Citopatologia. Para tanto, foi definido plano de trabalho cuja execução resultou no estabelecimento das “Diretrizes e Orientações para a Formação”, fundamentadas nas diretrizes e princípios das políticas nacionais da educação e da saúde, publicadas em 2011.

Nessa linha, a SGTES/DEGES investiu na aquisição e produção de recursos e material didático específico para os cursos de formação profissional técnica, prioritários no PROFAPS e que estão sendo desenvolvidos pelas ETSUS.

Para o curso técnico em citopatologia, a Coordenação-Geral de Ações Técnicas em Educação na Saúde, junto com as ETSUS e especialistas da área, definiu e coordenou o processo de elaboração e produção de material didático específico, o que traduz a relevância da formação profissional técnica de nível médio na política nacional de saúde. Este atlas (impresso e digital) é um desses recursos.



Organizado tendo como referência as diretrizes para a formação do técnico em citopatologia, seguramente, é base tanto para a elaboração e definição do projeto político-pedagógico como para o desenvolvimento do curso.

A produção de material bibliográfico para o Curso Técnico em Citopatologia inclui:

- Atlas de Citopatologia Ginecológica (versão impressa e digital)
- Caderno de Referência 1: Citopatologia Ginecológica
- Caderno de Referência 2: Citopatologia não Ginecológica
- Caderno de Referência 3: Técnicas de Histopatologia

Apoiar o desenvolvimento do curso é o objetivo específico, contudo tem-se como propósito consolidar e ampliar a articulação das Escolas Técnicas com as Redes de Atenção à Saúde do SUS e, a partir dessa base, consolidar as Escolas como rede de excelência na formação profissional e na qualificação técnica do nível médio na área da saúde.

Nessa perspectiva, fundamentada nos princípios das políticas de saúde, de educação e da regulação do trabalho, o SUS desenvolve a ordenação dos recursos humanos para a saúde.





# 1 Constituintes Normais dos Esfregaços Cervicovaginais





O colo uterino é representado pela ectocérvice e a endocérvice, que são revestidas por epitélio escamoso estratificado não queratinizado e por epitélio colunar simples, respectivamente. O ponto de união entre esses dois epitélios é chamado junção escamocolunar (JEC).

A colheita das amostras citológicas no exame de prevenção do câncer de colo uterino (teste de Papanicolaou) é realizada na ectocérvice e endocérvice. Porém, a colheita tríplice (ectocérvice, “fundo” de saco vaginal e endocérvice) ainda é utilizada em alguns serviços.

## 1.1 Células Epiteliais

### 1.1.1 Escamosas

O epitélio escamoso estratificado não queratinizado reveste originalmente a mucosa da ectocérvice e da vagina. Na fase reprodutiva, o epitélio escamoso estratificado apresenta as seguintes camadas: basal, parabasal, intermediária e superficial. A camada basal, ou germinativa, é responsável em condições fisiológicas pela regeneração (replicação celular). As outras camadas representam apenas diferentes estágios na maturação das células basais. Esse epitélio é influenciado pelos hormônios ovarianos, atingindo a sua máxima maturação sob a ação dos estrógenos. Por outro lado, a deficiência estrogênica, como ocorre na menopausa, leva a sua atrofia.

As células basais raramente são vistas nos esfregaços, exceto em casos de atrofia intensa ou ulceração da mucosa. Elas são redondas ou ovais, com citoplasma escasso corando intensamente em verde ou azul. Os seus núcleos são redondos, de localização central, com cromatina uniformemente distribuída, às vezes com um pequeno nucléolo. Essas células descamam isoladamente ou representando pequenos agrupamentos. As células parabasais predominam em condições fisiológicas associadas à deficiência estrogênica, como acontece na infância, lactação e menopausa (epitélio atrófico). Elas apresentam tamanho variado entre 15 e 25 micrômetros e são arredondadas. O citoplasma é geralmente basofílico (cianofílico), com uma tonalidade menos intensa que aquela vista nas células basais. O núcleo é redondo ou oval, um pouco menor em relação ao das células basais e contém grânulos de cromatina ou cromocentros.

As células intermediárias são as células mais comuns nos esfregaços no período pós-ovulatório do ciclo menstrual, durante a gravidez e na menopausa precoce. O seu predomínio é relacionado à ação da progesterona ou aos hormônios adrenocorticais. Elas exibem citoplasma geralmente basofílico, poligonal, com tendência a pregueamento das suas bordas. O núcleo da célula intermediária é vesicular, ou seja, redondo ou oval, medindo cerca de 8 micrômetros, com cromatina delicada uniformemente distribuída e cromocentros visíveis. A abundância do citoplasma e o núcleo de tamanho menor diferenciam as células intermediárias das parabasais. As células naviculares representam um subtipo das células intermediárias e são um pouco menores, com abundante glicogênio citoplasmático, que pode corar amarelado ou acastanhado. As bordas citoplasmáticas são espessas e o núcleo é excêntrico. Essas células são mais comuns na gravidez, a partir do segundo mês, mas podem ser vistas em outras situações, como na segunda metade do ciclo menstrual e na fase inicial da menopausa.

As células superficiais são as mais comuns nos esfregaços no período ovulatório do ciclo menstrual. Elas são aproximadamente do mesmo tamanho das células intermediárias, também são poligonais, porém o citoplasma é mais aplanado e transparente, geralmente eosinofílico (corado



em rosa), e o núcleo picnótico é caracterizado pela condensação da cromatina, que se torna escura com grânulos indistintos. O diâmetro nuclear raramente excede 5 micrômetros. Não há evidência de queratinização nas células superficiais em condições normais, porém podem ocorrer estágios precursores da sua produção com o aparecimento de grânulos querato-hialinos que se mostram pequenos e escuros no citoplasma. Desde que a completa maturação do epitélio ocorre como resultado da atuação dos estrógenos, o predomínio de células escamosas maduras com núcleo picnótico representa uma evidência morfológica excelente da atividade estrogênica. A diferenciação entre uma célula superficial e uma intermediária se fundamenta na análise da estrutura nuclear. Como já referido anteriormente, o núcleo da célula superficial é picnótico, enquanto que aquele da célula intermediária é vesicular.

As células escamosas anucleadas (escamas) são aproximadamente do mesmo tamanho das células superficiais e intermediárias, embora pareçam retraídas. A área ocupada anteriormente pelo núcleo pode aparecer como uma sombra clara (núcleo “fantasma”). O citoplasma é eosinofílico, mas pode corar em laranja, amarelo ou vermelho. O aparecimento dessas células em pequeno número pode não ter nenhum significado clínico, inclusive podem ser contaminantes da vulva por ocasião da colheita da amostra citológica. Contudo, quando são numerosas podem representar queratinização acima do epitélio escamoso estratificado.

### 1.1.2 Células Glandulares Endocervicais

A superfície da endocérvice e das criptas ou glândulas endocervicais, é revestida por epitélio colunar simples. Essas células são predominantemente do tipo secretor, sendo menos comum o tipo ciliado. Na pós-menopausa, devido à deficiência estrogênica, as células são mais baixas e carecem da atividade secretória encontrada na fase reprodutiva. Durante o ciclo menstrual, sob as influências hormonais, as células endocervicais também revelam algumas modificações, como citoplasma mais alto e tumefeito na última metade do ciclo.

Nos esfregaços, as células endocervicais apresentam citoplasma relativamente abundante, delicado, semitransparente, que cora fracamente em azul, às vezes com vacúolos. Os núcleos são redondos ou ovais, com alguma variação do tamanho, cromatina finamente granular exibindo cromocentros ou nucléolo. Quando as células são vistas lateralmente, assumem a forma colunar alta característica, com núcleo oval, localizado na região basal. Nessa perspectiva, quando em conjuntos, constituem os arranjos conhecidos como “fila”, ou “paliçada”. Quando as células são vistas de frente, elas se agrupam em conjuntos monoestratificados, perdem a sua forma colunar e apresentam, às vezes, bordas citoplasmáticas bem definidas, lembrando um “favo de mel”. Os núcleos arredondados mostram polaridade conservada (a distância entre os núcleos é relativamente constante, não ocorrendo sobreposição nuclear).

As células endocervicais nos esfregaços raramente exibem cílios, e nesse caso o seu citoplasma cora mais intensamente que aquele das células endocervicais mucossecretoras. Estas últimas mostram citoplasma distendido por vacúolo único ou múltiplo e são mais comuns em situações de irritação crônica, como gravidez, pólipos endocervicais, ou em resposta à terapêutica hormonal, inclusive associada ao uso de pílulas anticoncepcionais. Por causa da fragilidade do seu citoplasma, as células endocervicais podem se apresentar sob a forma de núcleos desnudos.

Em algumas ocasiões durante a colheita da endocérvice com a escovinha, pode ocorrer o desgarramento de grandes agrupamentos de células,



verdadeiros microfragmentos de tecido. Aí as células endocervicais podem representar arranjos papilares e glandulares. É importante observar que não há estratificação nuclear nesses arranjos em condições normais.

### 1.1.3 Células de Reserva e Células Metaplásicas Escamosas

A metaplasia escamosa é um evento fisiológico adaptativo que ocorre após a eversão do epitélio endocervical pela ação hormonal. O processo se inicia com as células de reserva subcilíndricas, que são pequenas, indiferenciadas e têm potencial de se diferenciarem em células glandulares endocervicais ou escamosas. Quando estimuladas pelo pH vaginal ácido, as células de reserva proliferam em múltiplas camadas (hiperplasia das células de reserva), representando a primeira etapa do processo de metaplasia escamosa. A seguir, as células de reserva adquirem características escamosas, constituindo a chamada metaplasia imatura. Nesse ponto as células metaplásicas começam a se estratificar e a desenvolver uma camada basal bem definida, representando a última etapa do processo, a metaplasia madura. Com a evolução do processo, as células metaplásicas se tornam mais diferenciadas e finalmente se mostram idênticas às células escamosas originais.

As células de reserva são raramente vistas em esfregaços e quando isoladas são indistinguíveis de histiócitos e células do estroma endometrial superficial. Elas são pequenas, menores que as células parabasais, com elevada relação nucleocitoplasmática, exibindo citoplasma escasso, delicado, finamente vacuolizado, com limites mal definidos. Os núcleos são redondos ou ovais, centrais, com cromatina finamente granular ocasionalmente com cromocentros, fendas e, às vezes, pequeno nucléolo. Essas células se mostram isoladas ou dispostas em pequenos conjuntos, às vezes ligadas às células endocervicais, podendo se associar também às células metaplásicas imaturas.

As células metaplásicas apresentam tamanho variado, dependendo do seu grau de maturação. As células metaplásicas imaturas são do tamanho aproximado das células escamosas parabasais. Elas podem ser redondas, ovais, triangulares, estreladas ou caudadas, com citoplasma delicado ou denso, eventualmente com coloração bifásica (ectoplasma/endoplasma) ou vacúolos. Os núcleos são um pouco maiores que aqueles das células intermediárias, redondos ou ovais, paracentrais ou centrais, com cromatina finamente granular regularmente distribuída e às vezes nucléolo. Essas células se dispõem frequentemente em agrupamentos frouxos, como um “calçamento de pedras”.

As células metaplásicas maduras lembram as células escamosas maduras originais, porém as primeiras apresentam citoplasma levemente mais denso e bordas citoplasmáticas mais arredondadas. As células metaplásicas maduras também podem reproduzir um “calçamento de pedras”.

### 1.1.4 Células Endometriais

Nos esfregaços cervicovaginais, as células endometriais (glandulares e/ou estromais) são vistas habitualmente até o 12º dia do ciclo menstrual. Essas células também descamam por ocasião de aborto, no pós-parto imediato e em mulheres menopausadas na vigência de reposição hormonal. Em usuárias de DIU, as células endometriais podem ser encontradas na segunda metade do ciclo menstrual e às vezes são atípicas. Em qualquer outro período, o encontro de células endometriais é anormal, podendo se associar a endometrite, pólipos, hiperplasia ou mesmo adenocarcinoma endometrial.

As células glandulares endometriais esfoliam sob a forma de pequenos conjuntos tridimensionais. Essas células mostram citoplasma escasso, delicado, às vezes vacuolizado, com bordas mal definidas. Os núcleos são pequenos, redondos, hipercromáticos com cromatina grosseiramente granular uniformemente distribuída. Em condições normais, não se identifica nucléolo. As células do estroma superficial lembram pequenos histiócitos e revelam citoplasma vacuolizado, cianofílico, com limites indistintos e um núcleo excêntrico com cromatina granular. As células estromais profundas são fusiformes ou estreladas, exibem citoplasma mais escasso e pobremente preservado. No período entre o 4º e o 8º dia do ciclo menstrual, há um padrão muito característico de descamação endometrial nos esfregaços, conhecido como êxodo. Este quadro é representado por numerosas células glandulares endometriais em agrupamentos redondos ou ovais, algumas vezes com uma área central escura correspondendo às células estromais profundas, pequenas, alongadas, amontoadas. Ao lado desses conjuntos há numerosas células do estroma endometrial superficial.

As células glandulares endometriais se diferenciam das células endocervicais por seu menor tamanho, citoplasma mais escasso e limites citoplasmáticos menos definidos, regularidade do tamanho dos núcleos, distribuição mais grosseira da cromatina e esfoliação em conjuntos muito pequenos com frequente sobreposição nuclear.

As células do segmento uterino inferior representam as células do terço superior do colo e são idênticas às células endometriais, sendo transferidas para os esfregaços pelo uso da escovinha no momento da colheita endocervical. Aparecem nos esfregaços numa frequência em torno de 7% sob a forma de células glandulares e estromais. As células do tipo glandular são pequenas, com citoplasma escasso, núcleos hipercromáticos com bordas regulares e cromatina granular. Elas se apresentam em túbulos com ou sem ramificação. Na margem desses arranjos, as células podem se dispor em “paliçada”. As células estromais se distribuem em agregados similares a sincícios e se apresentam na vizinhança das células glandulares. Elas exibem citoplasma escasso, mal delimitado, núcleos arredondados ou ovalados.

## 1.2 Células Não Epiteliais

### 1.2.1 Hemácias

Correspondem a células redondas, anucleadas, coradas habitualmente em laranja. As hemácias bem conservadas são relacionadas ao trauma na colheita das amostras citológicas. Quando se mostram degeneradas, lisadas, podem estar associadas a câncer invasivo.

### 1.2.2 Leucócitos Polimorfonucleares Neutrófilos

O tamanho dessas células é muito constante, em torno de 10 micrômetros, 1,5 vezes maior que o tamanho das hemácias. Os neutrófilos apresentam citoplasma mal definido. Os seus núcleos são lobulados, conectados uns aos outros. Nos esfregaços normais, aparecem em pequeno número, originando-se principalmente da endocérvice. Os esfregaços de mulheres histerectomizadas geralmente são livres de neutrófilos. Tais células são abundantes no processo inflamatório agudo, mas podem ser encontradas em esfregaços normais, às vezes em grande número, especialmente na segunda fase do ciclo menstrual.



### 1.2.3 Linfócitos

O tamanho de um linfócito maduro é levemente maior que o de uma hemácia. O seu núcleo é circundado por escasso citoplasma basofílico. A presença de linfócitos em diferentes estágios de maturação representa cervicite crônica folicular.

### 1.2.4 Plasmócitos

Os plasmócitos são incomuns nos esfregaços. Eles apresentam forma oval e núcleo excêntrico redondo ou oval, com cromatina arranjada em grumos no padrão de “roda de leme”.

### 1.2.5 Histiócitos

Os histiócitos exibem citoplasma de tamanho variável, semitransparente, espumoso, podendo conter vacúolos pequenos ou grandes, com ou sem partículas fagocitadas. As bordas citoplasmáticas são mal definidas. Tais células são redondas ou ovais, podendo ainda ser alongadas, poligonais, fusiformes ou triangulares. O núcleo é excêntrico, frequentemente tocando a borda citoplasmática em um ponto, sem distendê-la. A forma nuclear varia de reniforme a redonda, triangular ou irregular. A cromatina é finamente granular e regular, mas pode em alguns casos apresentar-se grosseiramente granular irregularmente agrupada e às vezes mitoses são vistas. Os histiócitos mononucleados e multinucleados podem representar um achado inespecífico ou se associar a menopausa, processos inflamatórios, radioterapia e corpos estranhos.

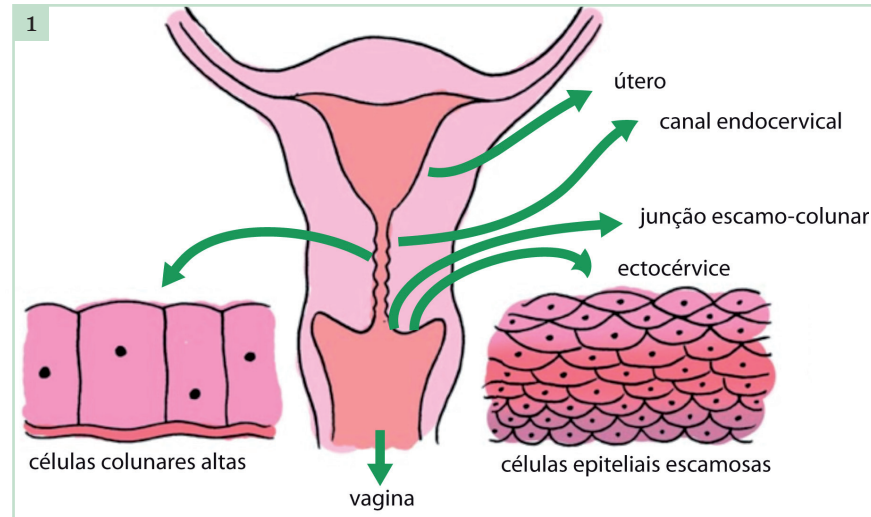
## 1.3 Outros

### 1.3.1 Muco

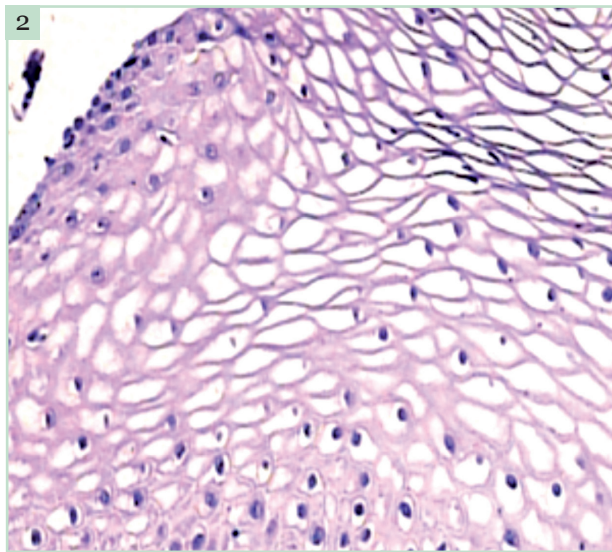
### 1.3.2 Contaminantes

- Espermatozoides
- Fungos
- Talco
- Lubrificante ou creme vaginal
- Parte de insetos

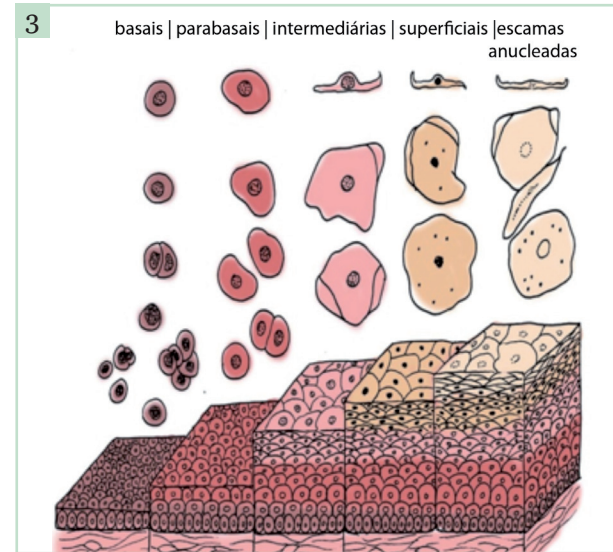
## Células Epiteliais



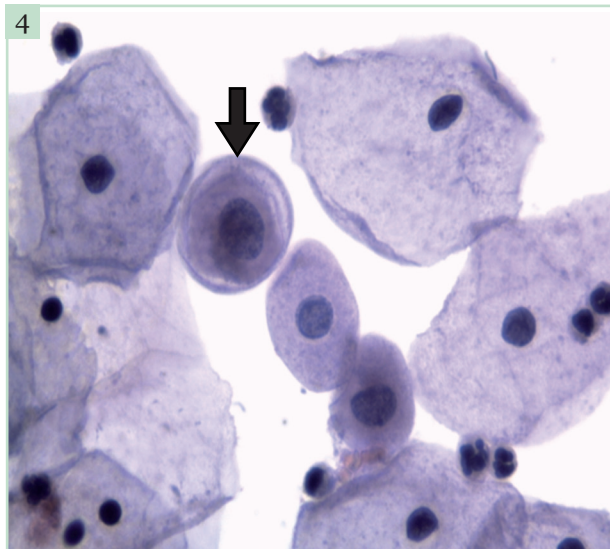
**Figura 1** - Ilustração representando os tipos celulares encontrados no colo uterino e a suas respectivas topografias.



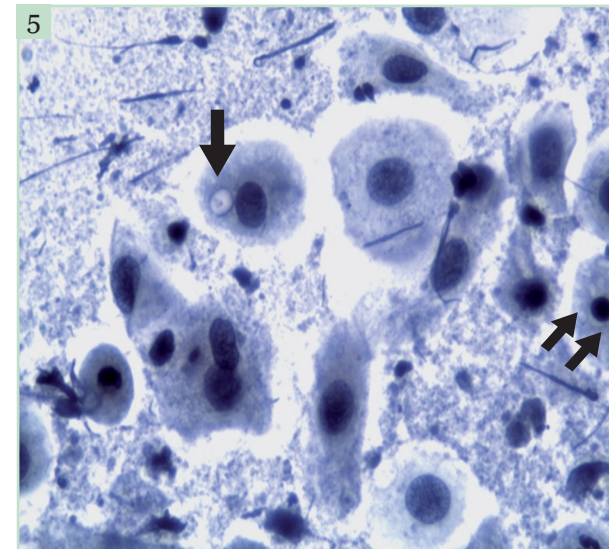
**Figura 2** - Histologia HE, 400x. Epitélio escamoso estratificado não queratinizado. Observar as camadas basal, parabasal, intermediária e superficial. As células apresentam citoplasma mais abundante à medida que amadurecem. A maturação celular é resultante da atividade estrogênica. Em mulheres menopausadas sem reposição hormonal, o epitélio é delgado, representado geralmente apenas pelas camadas basal e parabasal.



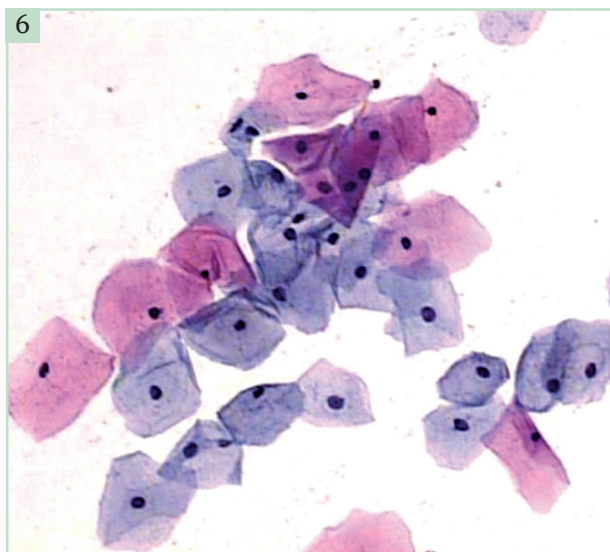
**Figura 3** - Ilustração esquemática representando as diferentes camadas do epitélio escamoso da ectocérvice e da vagina, assim como os tipos de células correspondentes a cada camada, encontradas nos esfregaços. Observar que a camada mais superior do epitélio é representada por células anucleadas queratinizadas (escamas) que podem aparecer em situações de irritação crônica, como no prolapso uterino.



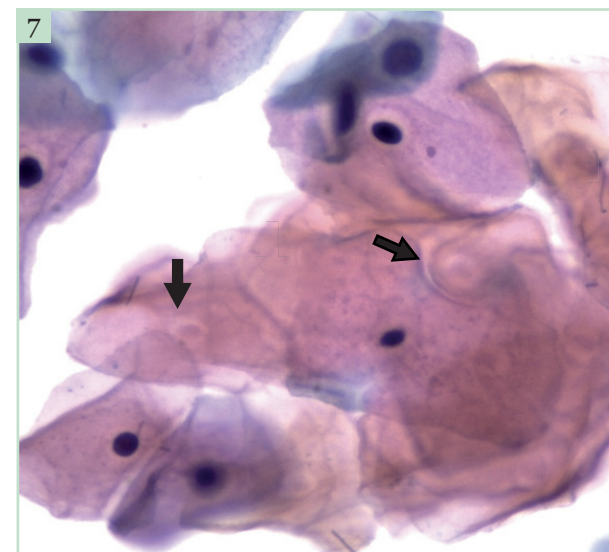
**Figura 4** - Amostra cervical, citologia de meio líquido, 400x. Células escamosas parabasais (arredondadas), como aponta a seta, ao lado de células intermediárias (poligonais). O citoplasma destas células cora habitualmente em azul ou verde (cianofílico).



**Figura 5** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células parabasais, algumas revelando alterações degenerativas tais como vacuolização citoplasmática (seta) e picnose nuclear (seta dupla). O predomínio de células escamosas parabasais indica deficiência estrogênica, caracterizando o esfregaço atrófico próprio da menopausa. Observar o “fundo” granular comum nessa fase.

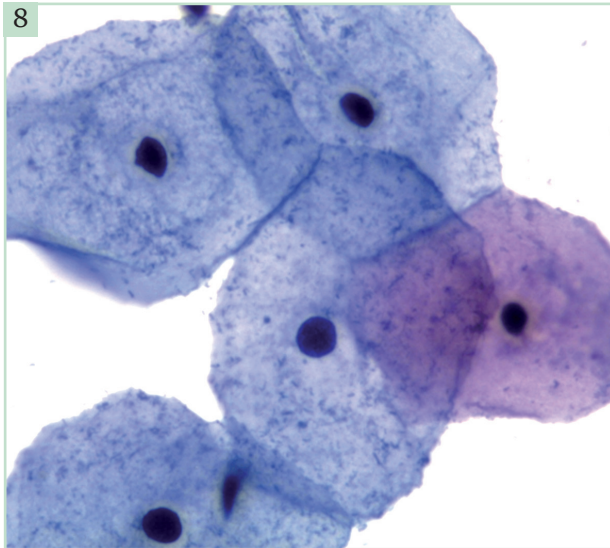


**Figura 6** - Amostra cervicovaginal, citologia de meio líquido, Papanicolaou, 100x. Células superficiais e intermediárias. Observar o núcleo picnótico (cromatina condensada) das células superficiais. As células intermediárias exibem núcleo vesicular.



**Figura 7** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Escamas (células escamosas anucleadas). Observar a sombra dos núcleos que foram perdidos (setas). A presença de escamas pode indicar queratinização do epitélio escamoso (hiperqueratose) ou contaminação da vulva, que é revestida por epitélio escamoso queratinizado.

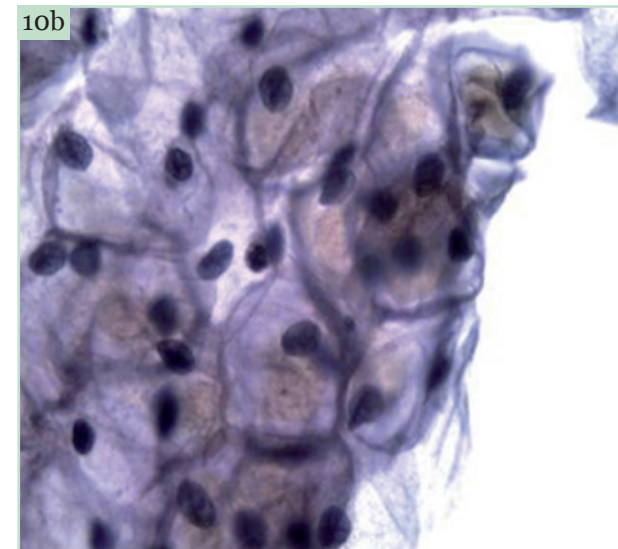
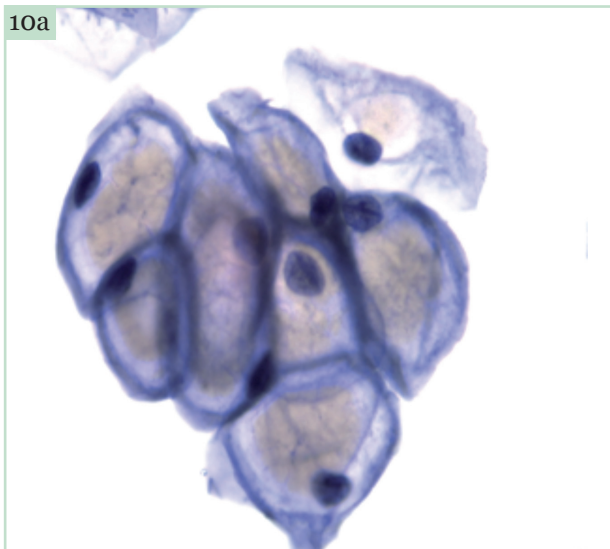




**Figura 8** - Amostra cervical, citologia de meio líquido, Papanicolaou, 400x. Várias células intermediárias ao lado de uma única célula superficial. O citoplasma das células intermediárias habitualmente se cora em azul ou verde (cianofílico), enquanto que as células superficiais geralmente coram em rosa (eosinofílicas).



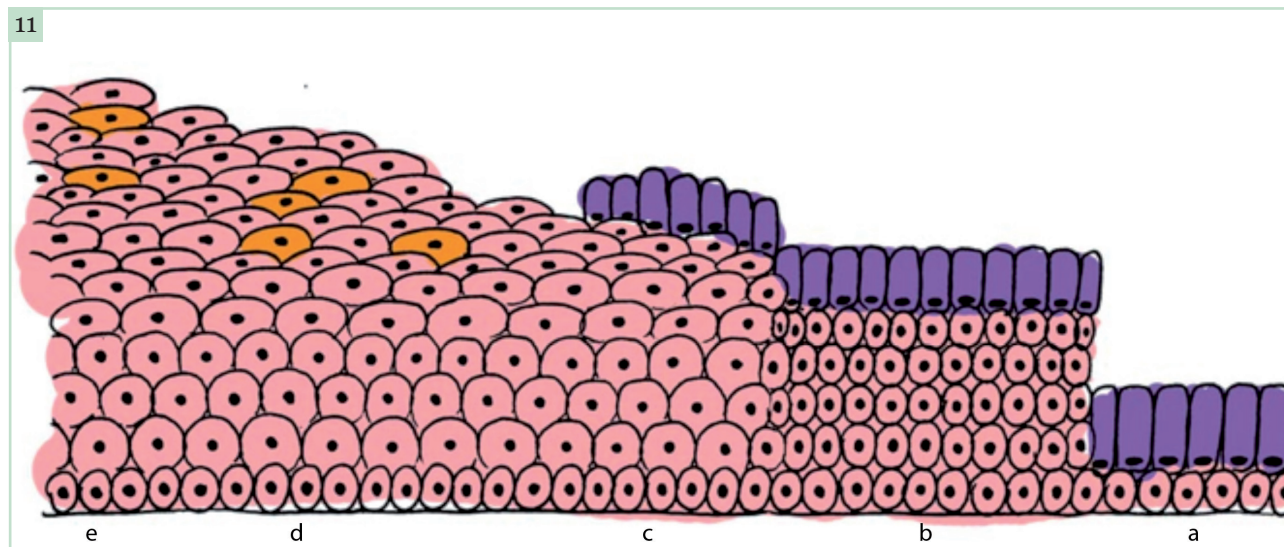
**Figura 9** - Amostra cervical, citologia de meio líquido, Papanicolaou, 400x. Células superficiais. Elas são poligonais, com citoplasma amplo, eosinofílico, e os núcleos picnóticos. Em uma das células, há grânulos de querato-hialina intracitoplasmáticos (seta). O predomínio de células escamosas superficiais no esfregaço se deve à ação estrogênica, sendo particularmente comuns na fase ovulatória do ciclo menstrual.



**Figuras 10a e 10b** - Amostras cervicais, citologia de meio líquido, Papanicolaou, 400x. Células naviculares. As células à direita e à esquerda são consideradas uma variante das células intermediárias. A coloração acastanhada do citoplasma se deve ao acúmulo de glicogênio. Como características adicionais, as células naviculares apresentam bordas citoplasmáticas espessas e núcleos excêntricos. Esse tipo de célula é mais comum na fase progesterônica do ciclo menstrual e na gravidez.



## Células de Reserva e Metaplásicas Escamosas



**Figura 11 - Ilustração Esquemática Representando as Diferentes Etapas da Metaplasia Escamosa Ocorrendo na Área de Ectopia (Eversão do Epitélio Endocervical)**

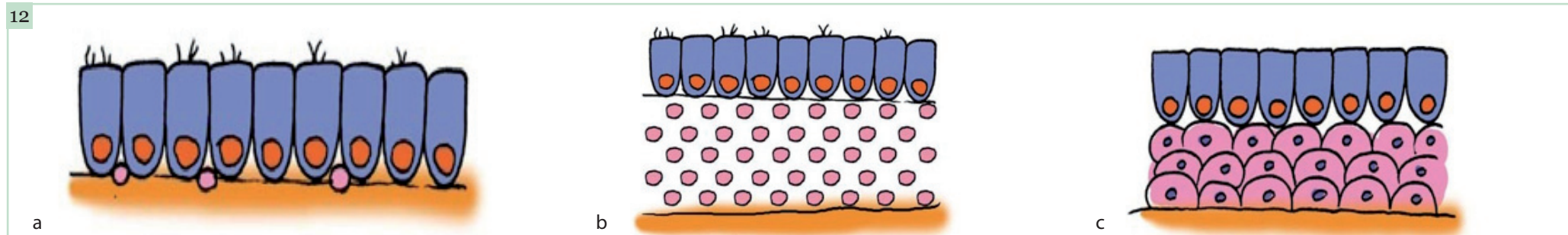
**a** - Única camada de células de reserva recoberta por células colunares endocervicais.

**b** - Proliferação de células de reserva (hiperplasia), ainda recobertas por células colunares endocervicais.

**c** - Metaplasia escamosa imatura. As células ganham mais citoplasma, começando a diferenciação escamosa. Observar a persistência da camada de células colunares endocervicais.

**d** - Metaplasia escamosa em maturação. As células atingem um nível mais avançado de maturação, com citoplasma mais abundante adquirindo mais frequentemente a forma poligonal. Não mais se encontram células colunares na superfície.

**e** - Metaplasia escamosa madura. O epitélio é idêntico ao epitélio escamoso original.



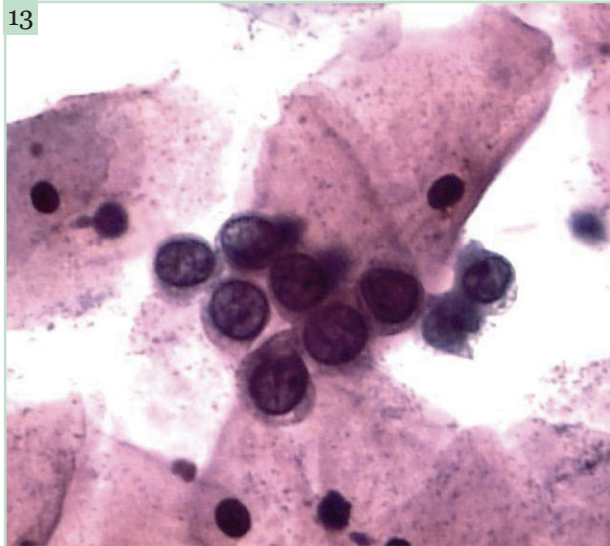
**Figura 12 - Outra Representação Esquemática do Processo de Metaplasia Escamosa do Epitélio Endocervical**

**a** - Células colunares endocervicais.

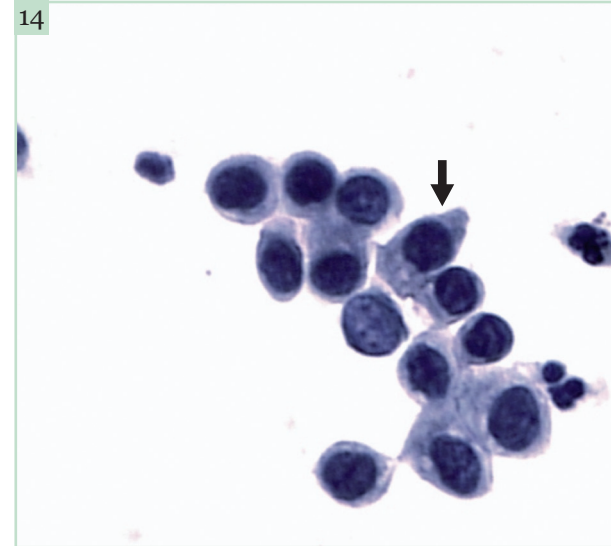
**b** - Hiperplasia de células de reserva.

**c** - Metaplasia escamosa imatura.

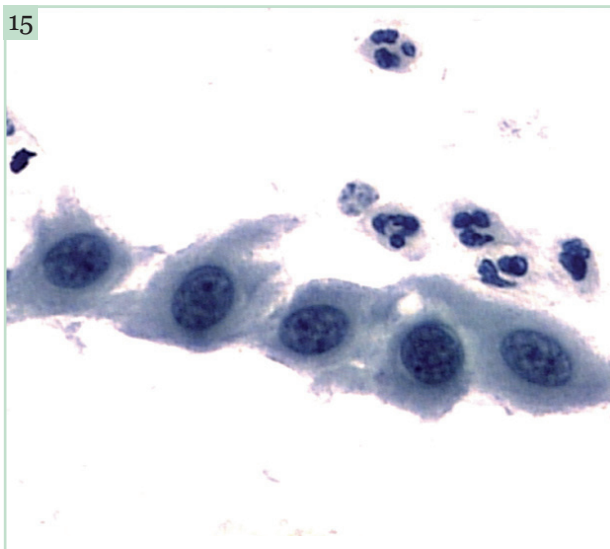




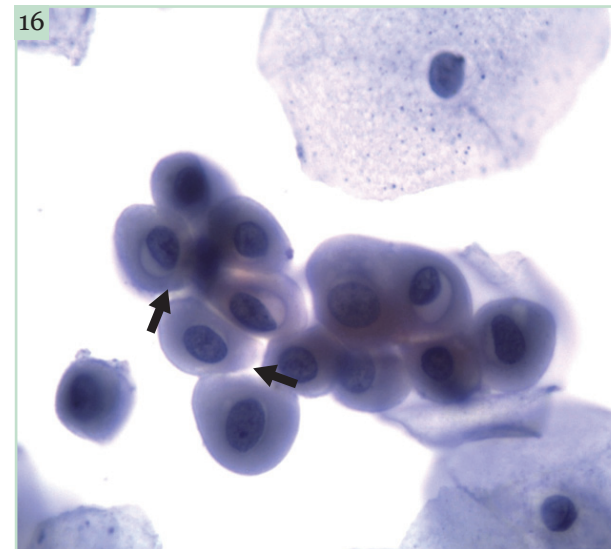
**Figura 13** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Conjunto de células de reserva. Apresentam citoplasma escasso, delicado, núcleos redondos, com bordas regulares e cromatina finamente granular. Há também células escamosas superficiais. As células de reserva são precursoras da metaplasia escamosa.



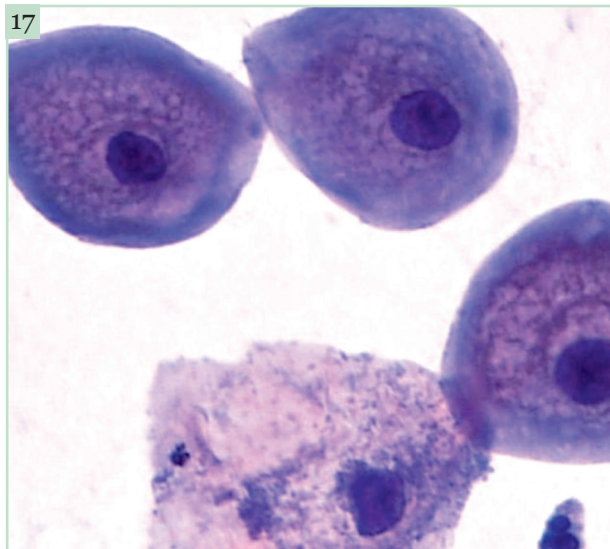
**Figura 14** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células de reserva ao lado de células endocervicais (seta). Essa associação é bastante comum nos esfregaços, refletindo a sua vizinhança na histologia.



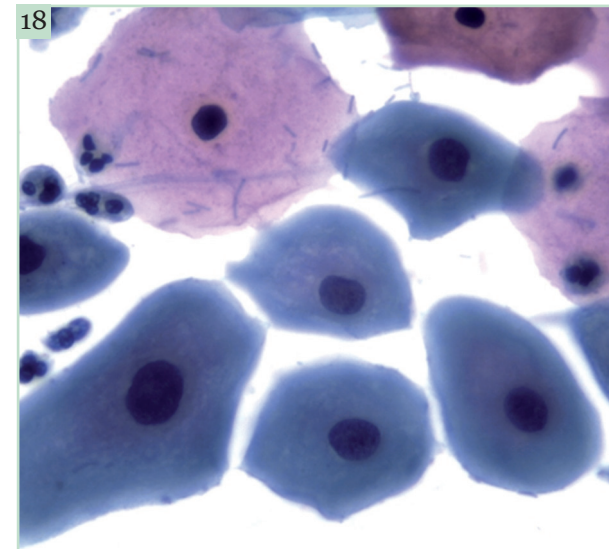
**Figura 15** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células metaplásicas escamosas imaturas com prolongamentos citoplasmáticos, núcleos arredondados exibindo bordas regulares, cromatina finamente granular e alguns nucléolos ou cromocentros.



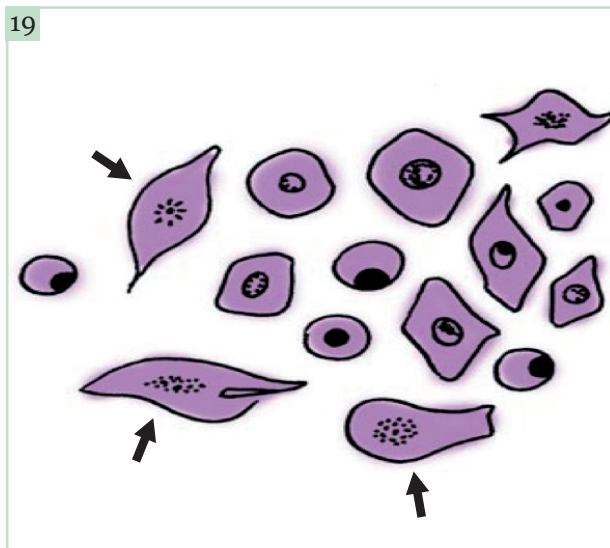
**Figura 16** - Amostra cervical. Citologia de meio líquido, Papanicolaou, 400x. Células metaplásicas imaturas. Observar o tamanho das células, que é similar ao das células parabasais. Nesta figura, as células metaplásicas não apresentam prolongamentos citoplasmáticos. Observar as fendas intercelulares (setas), uma característica da metaplasia.



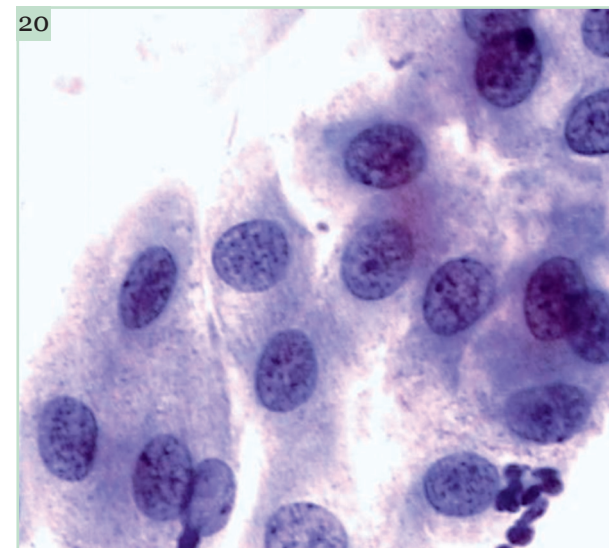
**Figura 17** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células metaplásicas escamosas em fase final de maturação exibindo coloração citoplasmática bifásica, com o ectoplasma corado em azul e o endoplasma em rosa. Nesta figura o endoplasma mostra microvacuolização refletindo alterações degenerativas.



**Figura 18** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células metaplásicas escamosas maduras. Apresentam tamanho aproximado àquele das células intermediárias, mas o citoplasma das células metaplásicas, como observado nesta figura, é mais denso e polimorfo. O tipo de agrupamento lembrando um mosaico ou um calçamento de pedras é característico das células metaplásicas.



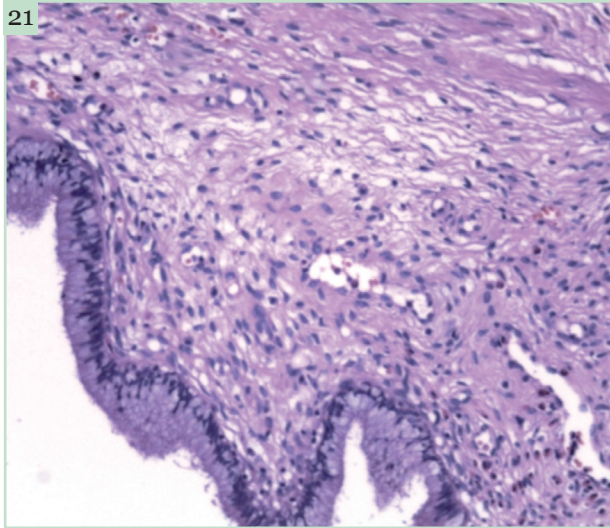
**Figura 19** - Desenho ilustrativo representando as características das células metaplásicas escamosas em diferentes estágios de maturação, no esfregaço cervicovaginal. Há frequentes prolongamentos citoplasmáticos e alguns núcleos se mostram fragmentados (cariorrexe), como indicam as setas.



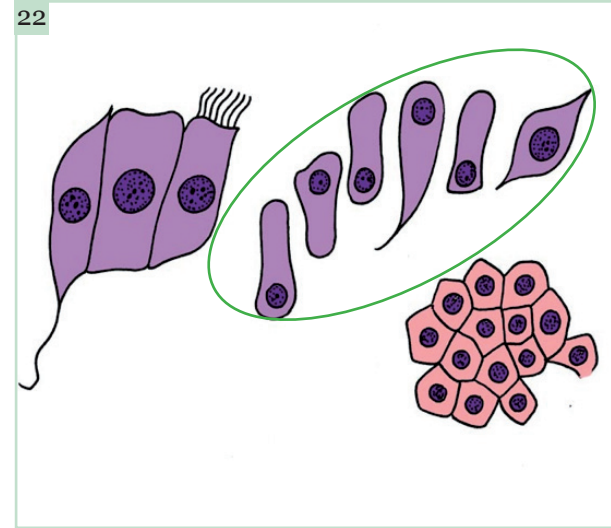
**Figura 20** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células metaplásicas escamosas imaturas. As células desta figura exibem citoplasma delicado e núcleos arredondados com cromatina finamente granular.



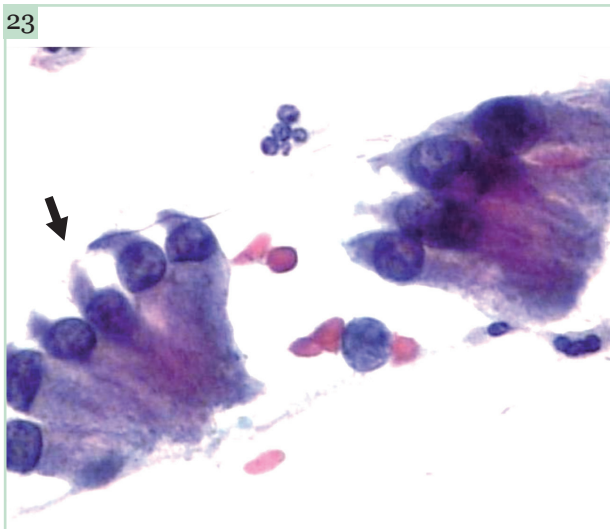
## Células Glandulares Endocervicais



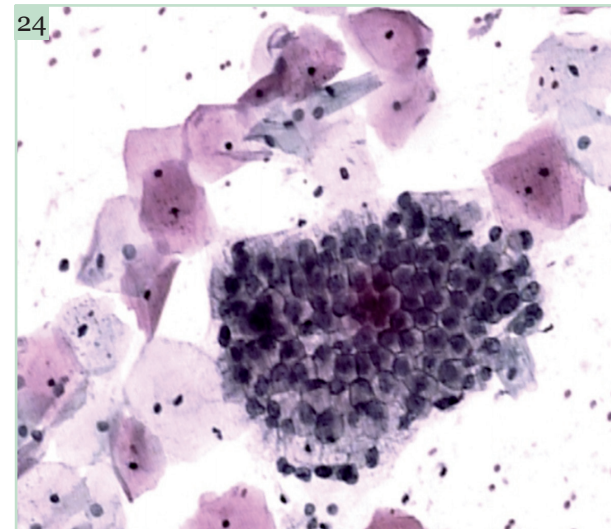
**Figura 21** - Epitélio colunar simples, mucossecretor endocervical. Histologia, HE, 100x.



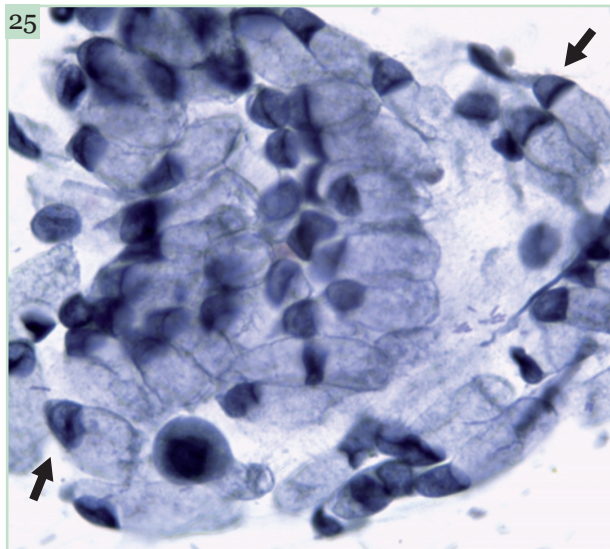
**Figura 22** - Desenho ilustrativo representando as células colunares endocervicais. Quando são vistas lateralmente, assumem a forma colunar, podendo raramente apresentar cílios. Quando as células endocervicais são vistas de frente, apresentam aspecto poligonal, com limites definidos. Há algumas células metaplásicas escamosas na figura (círculo).



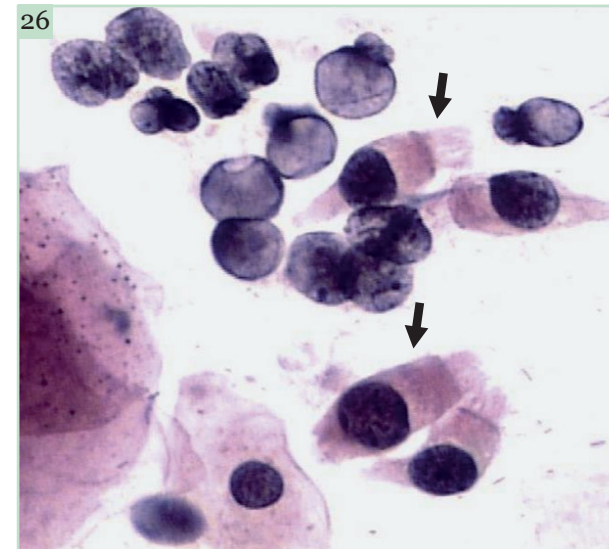
**Figura 23** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Conjuntos em "paliçada" de células endocervicais. As células são vistas lateralmente e mostram a forma colunar típica, com citoplasma delicado, núcleos localizados na região basal, redondos ou ovalados, com cromatina finamente granular. Observar a constrição do citoplasma próximo ao núcleo (seta).



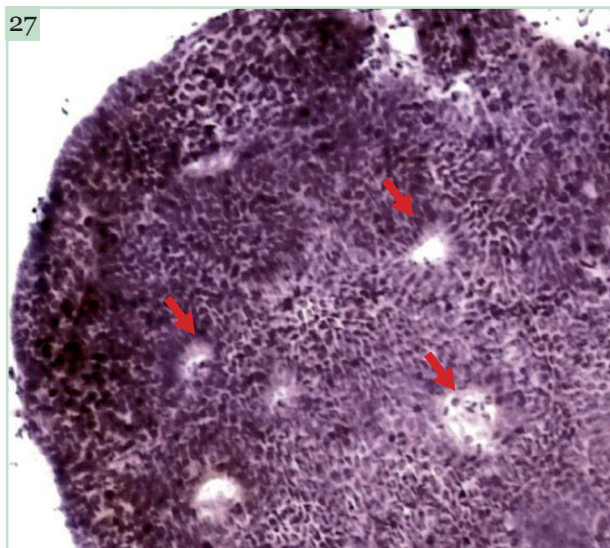
**Figura 24** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Células endocervicais. Estas células são vistas de frente representando conjunto em "favos de mel". O citoplasma é claro e há manutenção da polaridade nuclear (distância similar entre os núcleos).



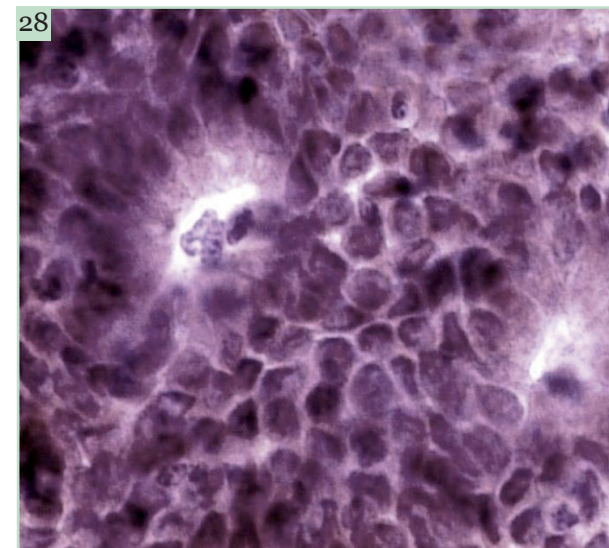
**Figura 25** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Numerosas células endocervicais mucossecretoras vistas lateralmente. O citoplasma é cianofílico, às vezes globoso (setas), com bordas bem delimitadas. Os núcleos localizados na região basal são ovalados, com cromatina finamente granular.



**Figura 26** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células endocervicais colunares ciliadas (setas). Observar a zona mais densa do citoplasma (placa terminal), onde os cílios estão inseridos. Há também núcleos desnudos de origem endocervical com alterações degenerativas (aspecto vazio dos núcleos, sem evidência da granulação cromatínica) e raras células escamosas.



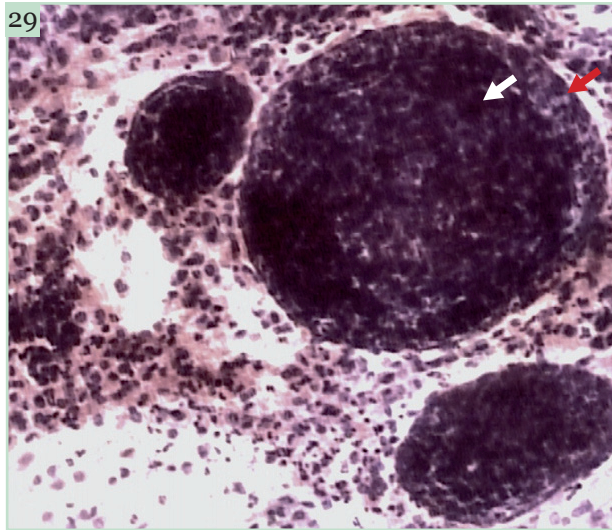
**Figura 27** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Grande fragmento de mucosa endocervical, obtido através da colheita vigorosa do canal endocervical com a escovinha (artefato de “escova”). Neste caso, encontramos aberturas glandulares na sua intimidade (setas). As glândulas são revestidas por uma única camada de células com núcleos na região basal, caracterizando a sua natureza benigna.



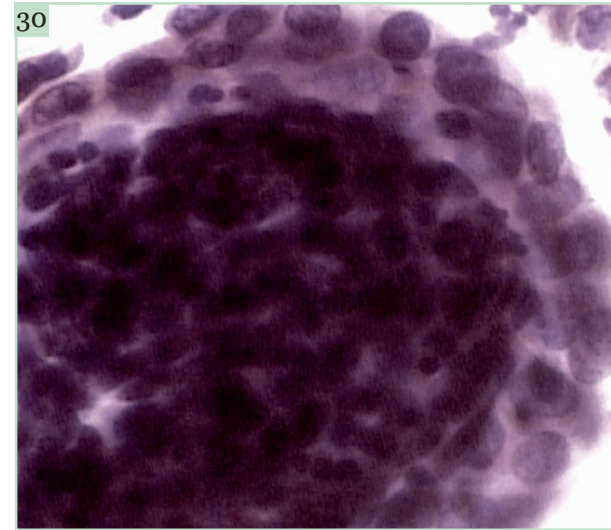
**Figura 28** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Duas glândulas endocervicais revestidas por uma única camada de células sem estratificação nuclear (artefato de “escova”).



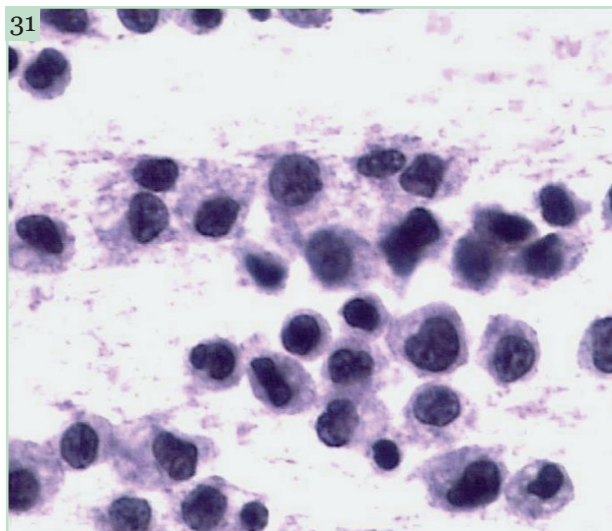
## Células Endometriais



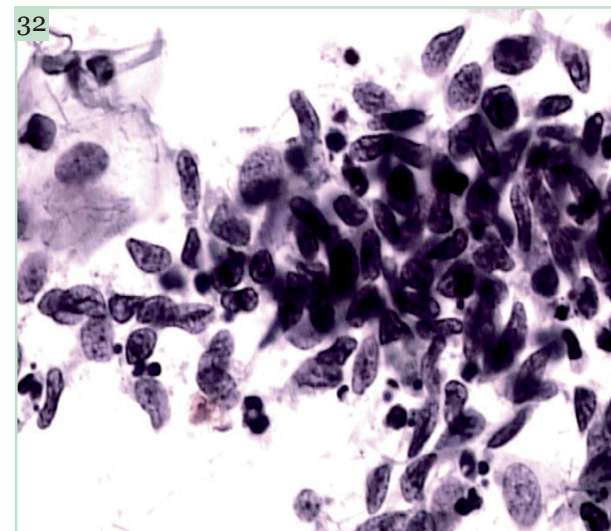
**Figura 29** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Agrupamentos de células endometriais apresentando duplo contorno, com células do estroma endometrial profundo no centro (seta) e células glandulares na periferia (seta vermelha). Há células do estroma endometrial superficial na vizinhança. Este padrão (êxodo menstrual) é mais comum entre o 4º e o 8º dia do ciclo menstrual.



**Figura 30** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Em detalhe, arranjo esférico com duplo contorno de células endometriais glandulares na periferia e estromais profundas no centro. As células do estroma endometrial profundo são às vezes alongadas com acentuada sobreposição.



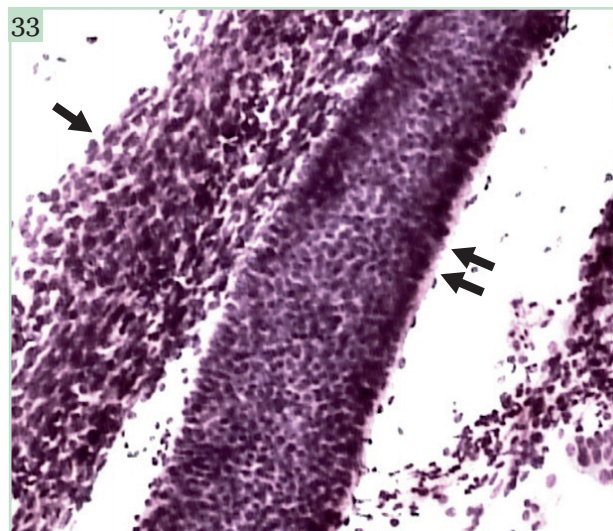
**Figura 31** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células do estroma endometrial superficial. Observar o pequeno tamanho das células, o citoplasma delicado, às vezes espumoso, e os núcleos de forma variada. Estas células são idênticas a histiócitos.



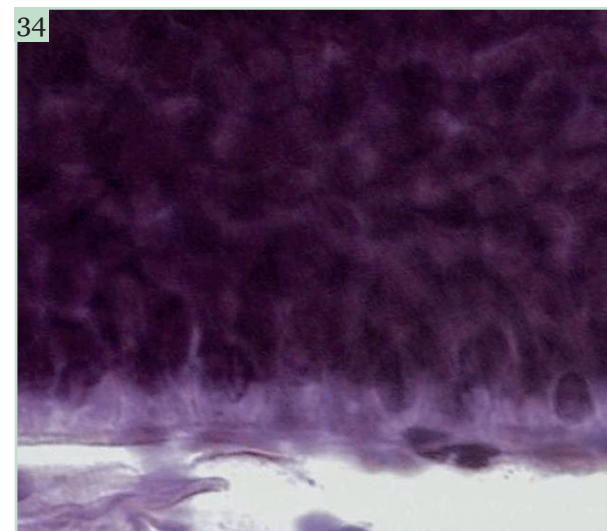
**Figura 32** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células do estroma endometrial profundo. O citoplasma destas células é escasso, mal delimitado, resultando na aparência de núcleos desnudos muitas vezes fusiformes, com cromatina grosseiramente granular.



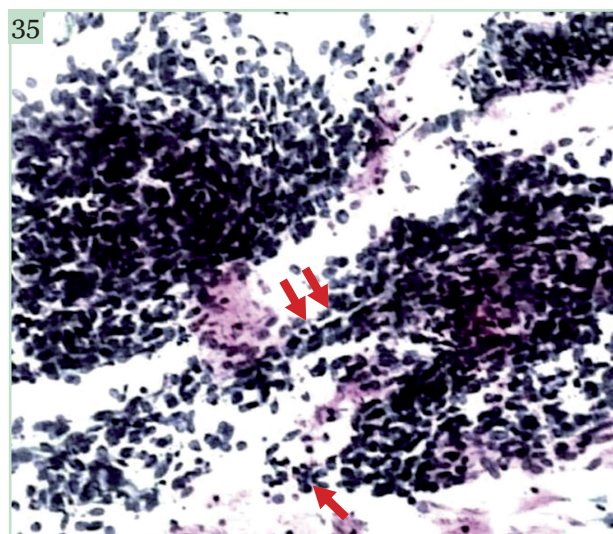
## Células do Segmento Uterino Inferior



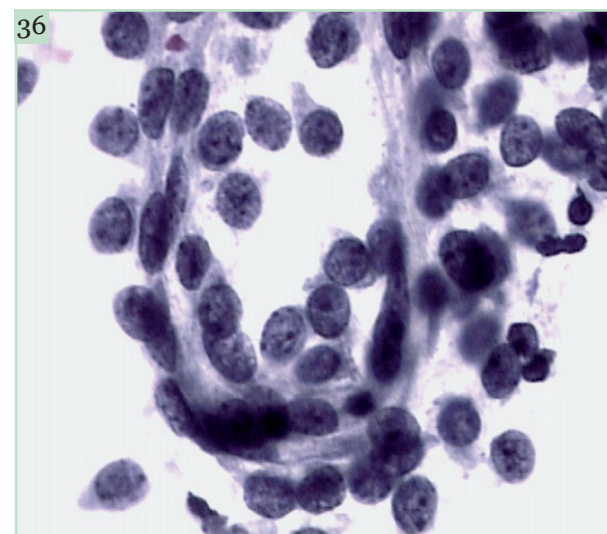
**Figura 33** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Células do segmento uterino inferior. Nesta figura, observamos os dois componentes: estromal (seta) e glandular (seta dupla). As células estromais exibem núcleos ovalados e mostram sobreposição. As células glandulares estão agrupadas em arranjo tubular, onde se observa “paliçada” de núcleos na periferia.



**Figura 34** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Arranjo tubular de células glandulares do segmento uterino inferior. Observar a borda reta do arranjo, dada pelas células em “paliçada”.



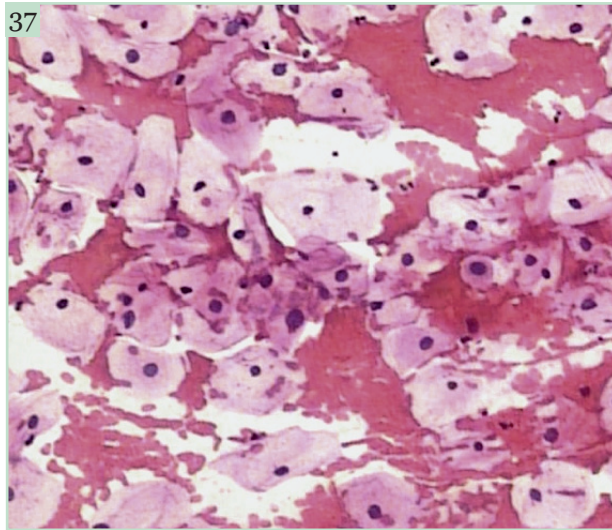
**Figura 35** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Células estromais do segmento uterino inferior. Elas são mais comuns nos esfregaços que as células glandulares. Apresentam-se alongadas com limites indistintos e sobreposição nuclear. Observar que na periferia dos agrupamentos as células se dispõem mais frouxamente (seta). Parece haver um capilar entre as células estromais (seta dupla).



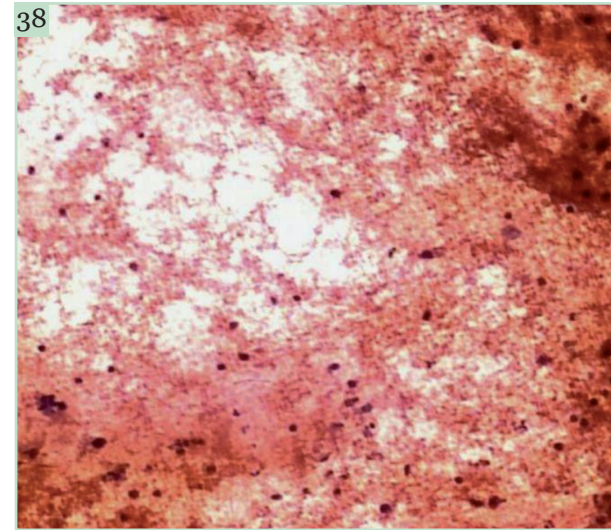
**Figura 36** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Alça capilar circundada pelas células estromais do segmento uterino inferior. O encontro de capilar, como mostrado nesta figura, acompanha frequentemente as células do segmento uterino inferior, auxiliando no seu reconhecimento.



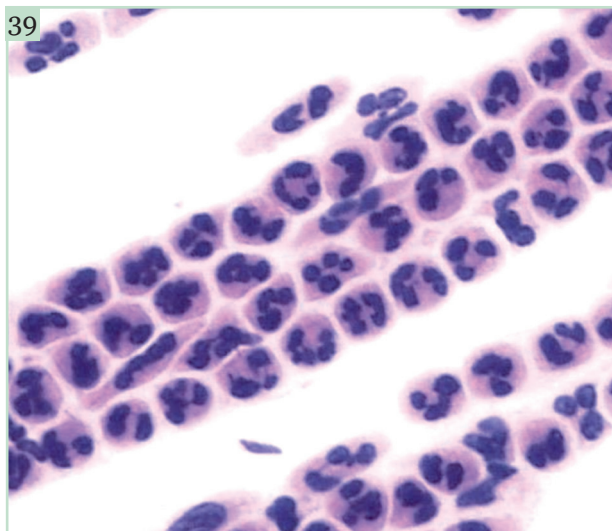
## Células Não Epiteliais



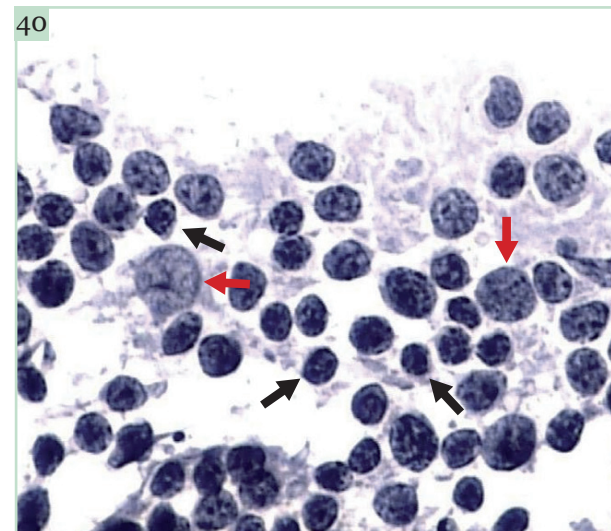
**Figura 37** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. O “fundo” (área entre as células epiteliais) é preenchido por hemácias bem conservadas. Elas coram em laranja ou vermelho, são redondas e anucleadas. Hemácias íntegras, como mostradas nesta figura, são resultantes de trauma na colheita da amostra citológica. Quando as hemácias recobrem extensamente as células epiteliais, podem impedir o seu estudo, nesse caso tornando a amostra insatisfatória para a avaliação.



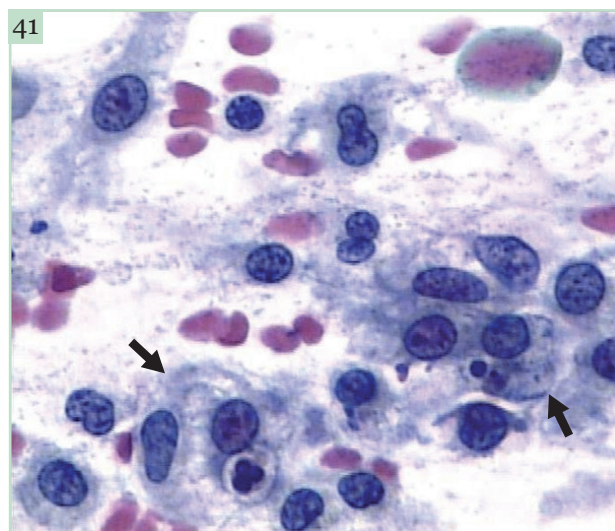
**Figura 38** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. As hemácias quando são lisadas, como nesta figura, constituem um material granular (fibrina). Esta substância pode se associar a câncer invasivo, mas não é exclusivo, podendo aparecer em processos benignos acompanhados de ulceração (inflamação acentuada).



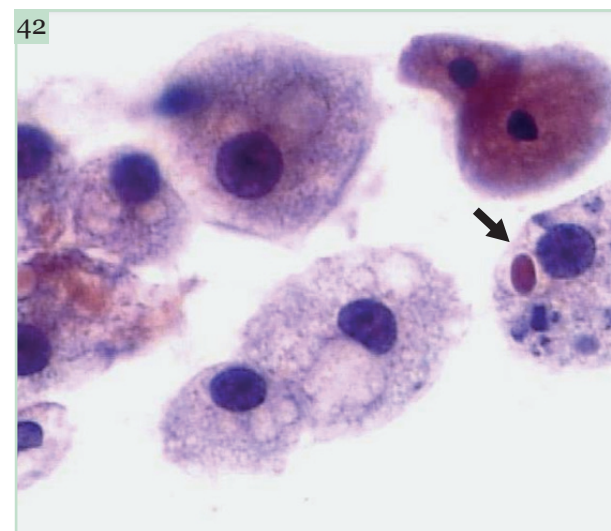
**Figura 39** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Vários neutrófilos. É bem evidenciada aqui a multilobulação dos núcleos. Quando os neutrófilos são numerosos e se sobrepõem às células epiteliais, muitas vezes não é possível o seu estudo. A amostra é então considerada insatisfatória para a avaliação, e uma nova colheita citológica é indicada após o tratamento do processo inflamatório.



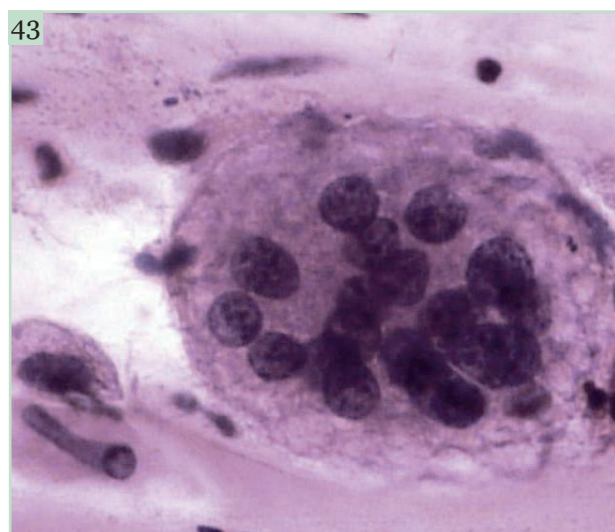
**Figura 40** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Linfócitos em vários estágios de maturação. Os linfócitos pequenos são considerados em repouso ou maduros (setas pretas), enquanto que os linfócitos grandes são ativados ou imaturos (setas vermelhas). É esse polimorfismo (linfócitos de diferentes tamanhos) que caracteriza a condição conhecida como *cervicite crônica folicular*.



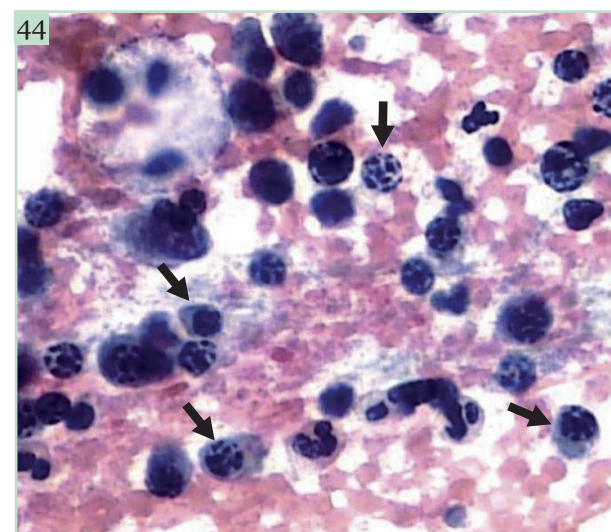
**Figura 41** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Numerosos histiócitos e macrófagos (setas). Os macrófagos são histiócitos que adquiriram a propriedade de fagocitar partículas ou restos celulares.



**Figura 42** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Histiócitos e um macrófago (seta). Observar o citoplasma delicado, às vezes multivacuolizado ou espumoso, de limites mal definidos.



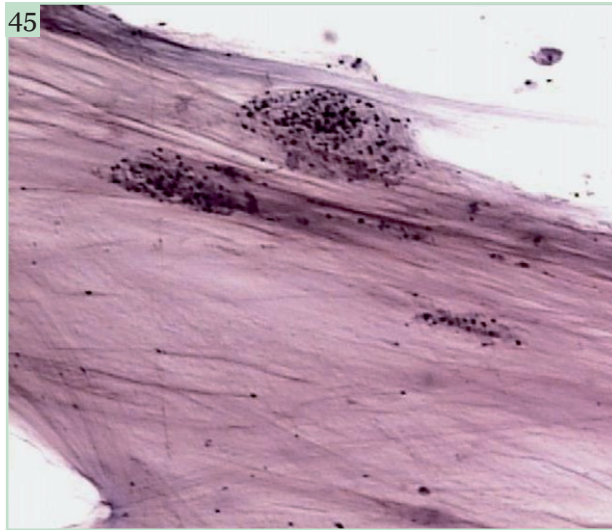
**Figura 43** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Imersos em substância mucoide há dois histiócitos, o da direita multinucleado. Observar o citoplasma espumoso característico dessas células. Na célula multinucleada, os núcleos têm características similares entre si e são distribuídos aleatoriamente. Os histiócitos multinucleados são relativamente comuns em esfregaços atróficos, desconhecendo-se o seu significado.



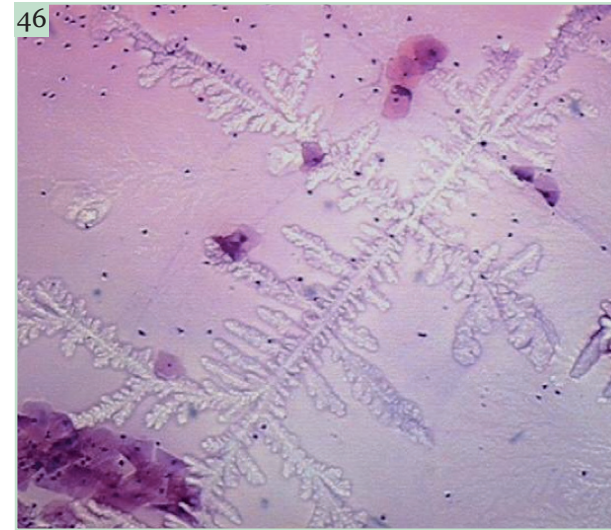
**Figura 44** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. “Fundo” hemorrágico contendo linfócitos e alguns plasmócitos (setas) às vezes degenerados. Os plasmócitos exibem núcleos excêntricos e cromatina grosseira.



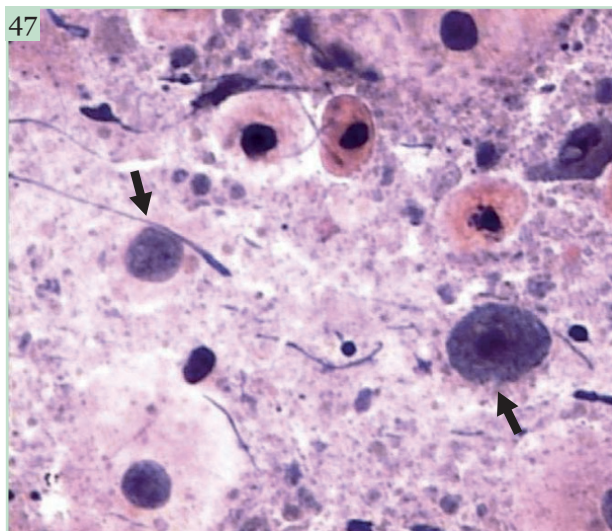
## Outros Elementos Encontrados nos Esfregaços



**Figura 45** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Material mucoide homogêneo, aqui corado em rosa, em meio ao qual identificamos alguns conjuntos de células glandulares endocervicais. O muco é produzido pelas células endocervicais, daí a sua frequente associação.



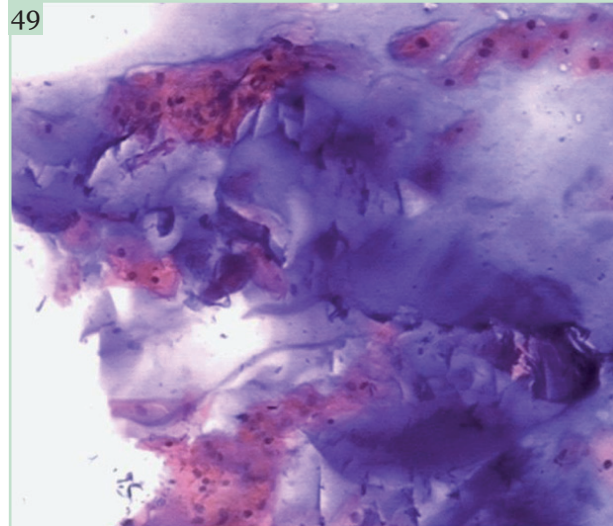
**Figura 46** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Muco em “folha de samambaia”, típico do período ovulatório, raramente observado nos esfregaços. Este padrão peculiar se deve à cristalização do muco pela ação estrogênica.



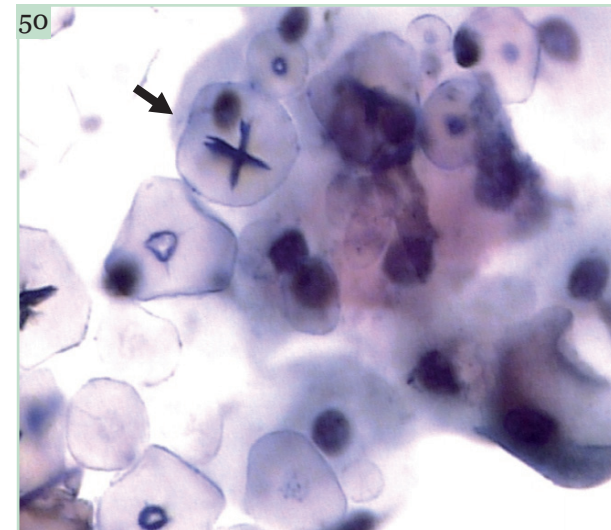
**Figura 47** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Esfregaço atrófico com várias células parabasais revelando alterações degenerativas. Estruturas basofílicas são assinaladas por setas e são conhecidas como *glóbulos azuis*. A sua origem é incerta, podendo corresponder a depósitos de muco espesso ou representar células parabasais degeneradas.



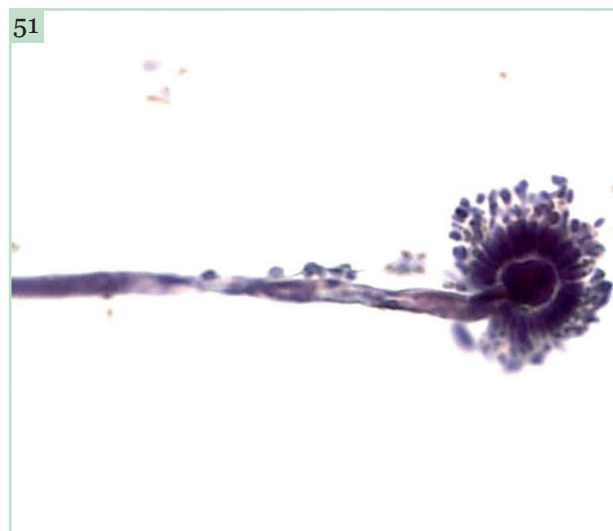
**Figura 48** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Numerosos espermatozoides. Uma das normas na colheita do material citológico cervicovaginal é a abstinência sexual de pelo menos 24 a 48 horas antes. Quando não é respeitada essa advertência podem ser encontrados inúmeros espermatozoides, como mostrados na figura.



**Figura 49** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Material denso, basofílico, às vezes cobrindo amplamente as células epiteliais, o que pode resultar em amostra insatisfatória para a avaliação. Tal material, um contaminante, corresponde a creme vaginal utilizado para fins terapêuticos. Recomenda-se interromper o uso de creme pelo menos uma semana antes da colheita da amostra citológica.



**Figura 50** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. O talco das luvas cirúrgicas utilizadas pelo profissional na hora da colheita da amostra citológica pode contaminar o esfregaço, como observado nesta figura. Representam cristais que são birrefringentes e assumem um aspecto de “cruz de malta” (seta).



**Figura 51** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. *Aspergillus*. Conidióforo com vesícula e cadeias de conídias. Fungo de contaminação. A exposição prolongada do esfregaço no ar (quando fixados em *carbowax*) facilita a contaminação.







## 2 Citologia Inflamatória





A citologia contribui para o reconhecimento e a avaliação da intensidade dos processos inflamatórios do trato genital, em certos casos estabelecendo a natureza do agente causal.

As causas dos processos inflamatórios compreendem trauma, substâncias tóxicas, diminuição ou interrupção do fluxo sanguíneo, agentes físicos como o calor e irradiação, além de micro-organismos patógenos. As seguintes características citológicas são relacionadas à inflamação:

**Tipo e intensidade do exsudato** - Pode ser representado pelo predomínio de leucócitos polimorfonucleares neutrófilos e piócitos nos processos inflamatórios agudos. Nos processos inflamatórios crônicos são frequentes os linfócitos, plasmócitos e histiócitos. Quando os neutrófilos e piócitos recobrem áreas extensas da amostra se sobrepondo às células epiteliais, pode impossibilitar o estudo oncológico (amostra insatisfatória para a avaliação). É importante observar que nem sempre os processos inflamatórios se acompanham de leucócitos no esfregaço citológico. Por outro lado, na segunda fase do ciclo menstrual (ação da progesterona) os neutrófilos podem ser numerosos mesmo sem inflamação. A presença de hemácias bem e mal conservadas pode se associar a processos inflamatórios severos e é mais comum em mulheres pós-menopausadas devido à atrofia do epitélio.

**Alteração do padrão celular** - Consiste na mudança do tipo celular predominante no esfregaço, esperado para a idade da paciente. Assim, mulheres na fase reprodutiva, quando portadoras de inflamação genital severa, podem mostrar um predomínio anormal de células escamosas parabasais, devido à erosão do epitélio (destruição das camadas superficiais).

**Degeneração e necrose celular** - Alterações celulares (citoplasmáticas e nucleares) são comuns nos processos inflamatórios. No citoplasma incluem vacuolização, halos perinucleares, anofilia, pseudoeosinofilia, limites citoplasmáticos mal definidos, entre outros. Com relação ao núcleo pode ocorrer tumefação ou retração, perda da demarcação bem definida das suas bordas, perda dos detalhes de cromatina conferindo uma aparência homogênea ao núcleo, hipo ou hiper Cromasia. Como sinais de necrose podem ser vistos picnose (cromatina condensada), cariorrhexe (fragmentação do núcleo) e cariólise (dissolução nuclear).

**Alterações reativas** - Incluem hiper Cromasia, espessamento uniforme da borda nuclear, cromatina com granulação mais grossa, nucléolo às vezes proeminente, especialmente nas células endocervicais, e bi ou multinucleação também mais comum nas células endocervicais.

## 2.1 Microbiologia Vaginal

### 2.1.1 Bactérias

***Lactobacillus vaginalis* (bacilos de Döderlein)** - É um bacilo que representa a flora bacteriana padrão, fisiológica. As enzimas do micro-organismo induzem à destruição proteolítica (citólise) das células epiteliais escamosas intermediárias ricas em glicogênio. Este é metabolizado com a produção de ácido láctico, responsável pelo pH ácido da vagina. O padrão citológico característico da citólise é o aparecimento de fragmentos citoplasmáticos e núcleos desnudos. Ocorre predomínio de lactobacilos na fase luteínica do ciclo menstrual, na gravidez e no início da menopausa.

***Gardnerella vaginalis*** - Representa um cocobacilo que tem a propriedade de aderir ao citoplasma das células superficiais e intermediárias (células-guia). Os micro-organismos são mais facilmente identificados nas bordas citoplasmáticas. A *Gardnerella* é frequentemente associada a outras bactérias, constituindo o quadro conhecido como vaginose bacteriana. O esfregaço não contém bacilos de Döderlein e há escassez de neutrófilos.

**Cocos** - Em 30% dos casos correspondem a estreptococos. Essas bactérias se desenvolvem em pH alcalino.

***Actinomyces*** - Esta bactéria é geralmente associada ao uso de DIU, numa frequência aproximada de 10%. No esfregaço, esses micro-organismos se apresentam como estruturas filamentosas, ramificadas em ângulo agudo, basofílicas. Os filamentos se irradiam a partir de um centro denso e escuro.

***Leptothrix vaginalis*** - São bactérias filamentosas encurvadas em forma de S, U ou se apresentam enoveladas. Associam-se a *Trichomonas* em 75% a 80% dos casos.

### 2.1.2 Fungos

O fungo mais comum nas infecções do trato genital inferior é a *Candida sp.* Este micro-organismo pode se associar ou não a sintomas como prurido e corrimento vaginal esbranquiçado, espesso. A *Candida* aparece nos esfregaços sob a forma de pseudo-hifas (septadas, às vezes com ramificação aguda) e esporos redondos ou ovais. As pseudo-hifas muitas vezes se dispõem abaixo de conjuntos de células epiteliais e são mais facilmente visualizadas quando se altera o foco do microscópio, exteriorizando-se na extremidade mais frouxa dos agrupamentos celulares. É conveniente também examinar as margens do esfregaço, já que podem exibir um certo grau de dessecação e conseqüentemente resultar no aumento artefactual especialmente dos esporos, facilitando a sua identificação. A infecção por *Candida sp.* é associada geralmente a concentrações de neutrófilos e piócitos. Habitualmente há alterações celulares degenerativas (pseudoeosinofilia, halos perinucleares e retração da borda nuclear) e reativas (tumefação nuclear).

### 2.1.3 *Trichomonas vaginalis*

Trata-se de um protozoário que aparece nos esfregaços como estruturas redondas ou ovais. O citoplasma geralmente cora cinza-azulado e pode conter grânulos vermelho-amarronzados. O núcleo é excêntrico, semitransparente, levemente basofílico, mal definido. É importante visualizar o núcleo do parasita para diferenciá-lo principalmente de restos de citoplasma, muco e neutrófilos degenerados. Há alterações significativas nos esfregaços em associação com a infecção por *Trichomonas vaginalis*. Além do exsudato purulento difuso, é comum o encontro de acúmulos de neutrófilos se sobrepondo às células epiteliais degeneradas conhecidos como “balas de canhão”. As alterações celulares degenerativas consistem em pseudoeosinofilia, halos perinucleares e tumefação nuclear. Pode ocorrer necrose celular representada por cariorrexe e cariólise.



### 2.1.4 Vírus *Herpes simplex genitalis*

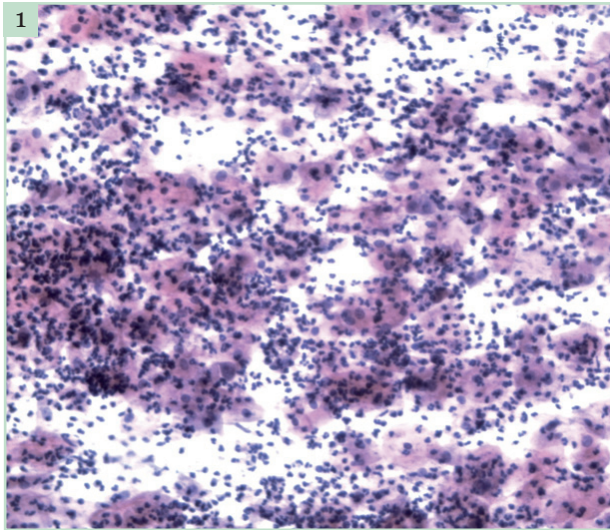
É um vírus que determina lesões cutâneas e mucosas sob a forma de pápulas ou vesículas que se rompem na sua evolução, com consequente desenvolvimento de erosões. Nos esfregaços há características celulares distintas. As alterações ocorrem nas células escamosas parabasais, metaplásicas imaturas e endocervicais. Provocam inicialmente citomegalia (aumento da célula como um todo) e cariomegalia (aumento nuclear). Depois o núcleo adquire um aspecto fosco, devido a alterações da estrutura cromatínica. A cromatina restante se amolda contra o folheto interno da membrana nuclear, determinando o espessamento da borda nuclear. Encontramos também multinucleação com amoldamento nuclear e às vezes inclusões intranucleares. O citoplasma das células acometidas é denso, opaco, devido a alterações do citoesqueleto e à necrose por coagulação.

## 2.2 Cervicite Crônica Folicular

Representa uma condição inflamatória caracterizada pela proliferação de folículos linfóides com centros germinativos no estroma do colo uterino. Pode ocorrer em qualquer idade, porém é mais comum em mulheres pós-menopausadas. Aproximadamente metade dos casos é associada com infecção por *Chlamydia trachomatis*. A cervicite folicular é diagnosticada em cerca de 0,5% dos esfregaços cervicais.

Nas amostras citológicas há linfócitos em diferentes estágios de maturação predominantemente inativados. Esses linfócitos podem apresentar ocasionais mitoses. Identificam-se ainda macrófagos de corpos tingíveis (contendo linfócitos degenerados intracitoplasmáticos) e às vezes capilares.

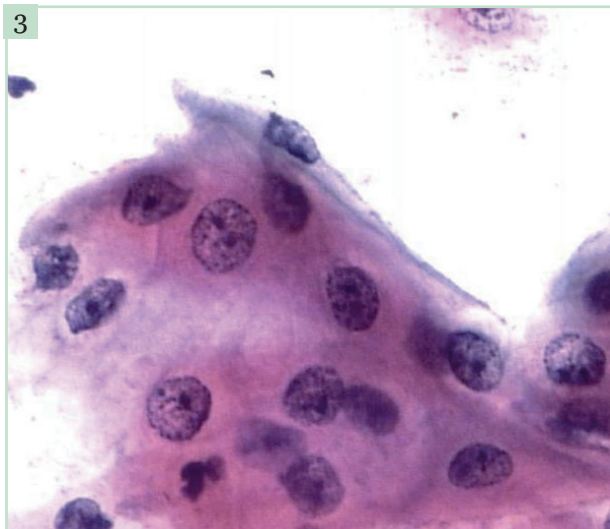
## Alterações Citológicas Gerais



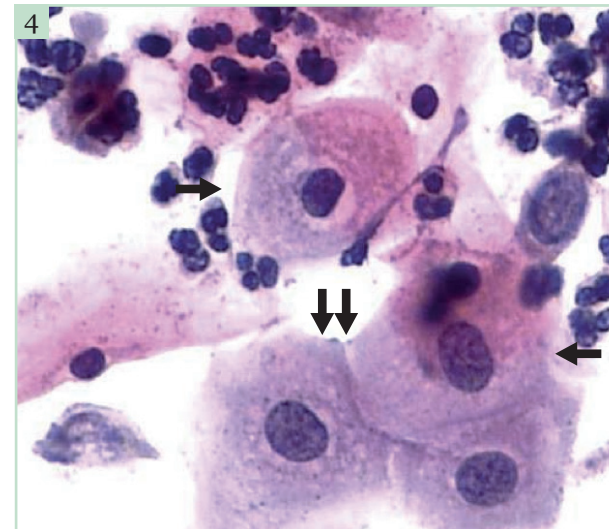
**Figura 1** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Exsudato purulento (numerosos neutrófilos e piócitos) recobrimo as células escamosas. A amostra é insatisfatória, já que o objetivo do teste é a pesquisa de lesões pré-cancerosas, diagnosticadas através das alterações nas células escamosas. Nesses casos, deve ser registrada a condição inflamatória e se possível o agente etiológico, com a recomendação de tratar a infecção e repetir posteriormente a colheita citológica.



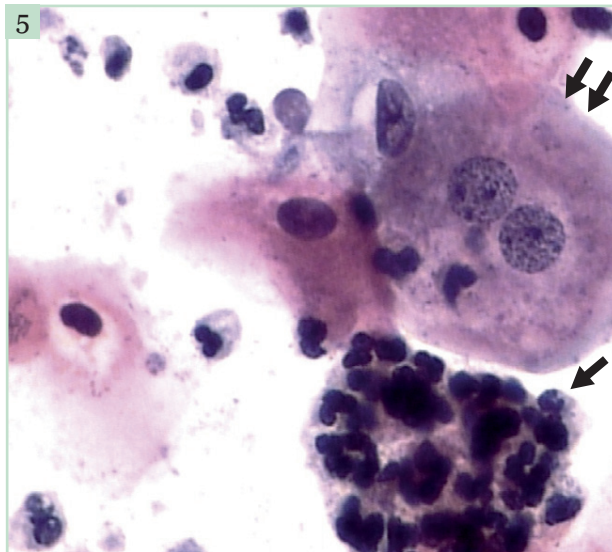
**Figura 2** - Vacuolização citoplasmática. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Célula escamosa parabasal exibindo múltiplos vacúolos citoplasmáticos de natureza degenerativa. Este tipo de alteração é comum nos processos inflamatórios e se deve a distúrbios na troca de água entre os meios intra e extracelular.



**Figura 3** - Pseudoeosinofilia citoplasmática. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Agrupamento de células escamosas intermediárias exibindo pseudoeosinofilia (células que habitualmente se coram em azul passam a apresentar cor rosa) e tumefação nuclear. Alguns núcleos mostram nucléolo.



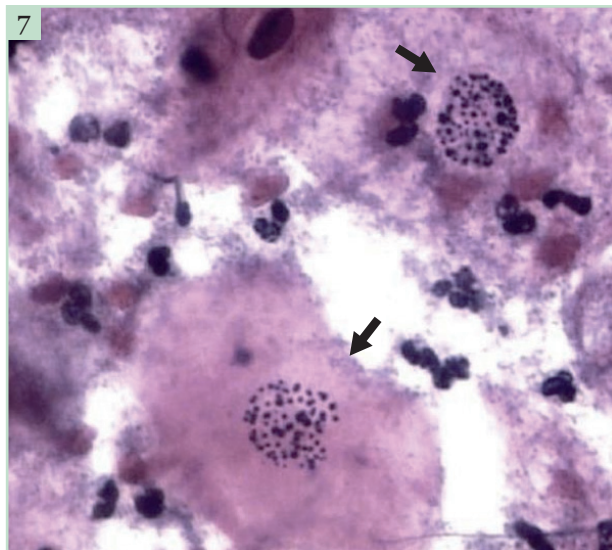
**Figura 4** - Anofilia citoplasmática. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células escamosas exibindo anofilia (afinidade pelos corantes ácidos e básicos, resultando na mistura de cores azul e rosa) (setas). Há também microvacuolização citoplasmática (seta dupla), halos perinucleares e tumefação nuclear.



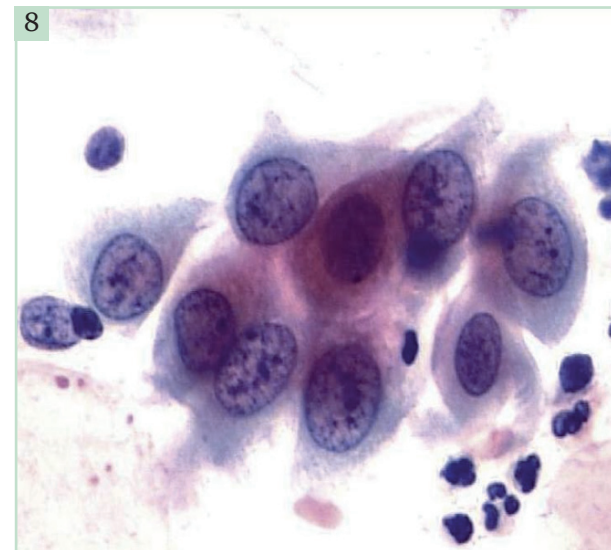
**Figura 5** - “Bala de canhão”. Esmregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Acúmulo de neutrófilos e piócitos sobre uma célula escamosa degenerada (“bala de canhão”) (seta). Acima, uma célula escamosa intermediária com anofilia, coloração heterogênea do citoplasma e binucleação (seta dupla). A cromatina é finamente granular com cromocentros (massas esféricas de cromatina). À esquerda, célula escamosa com halo perinuclear.



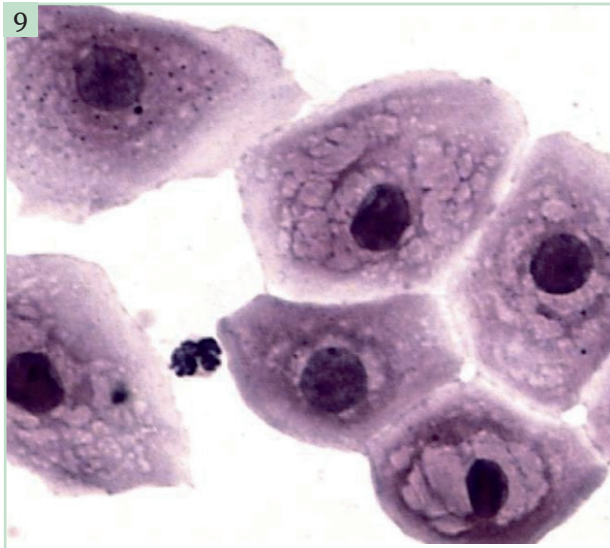
**Figura 6** - Tumefação nuclear. Esmregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células escamosas intermediárias e parabasais. Observar a pseudo-eosinofilia citoplasmática de algumas células (setas). Há aumento nuclear difuso. É também evidente a leve irregularidade das bordas nucleares devido ao enrugamento da membrana nuclear (setas duplas).



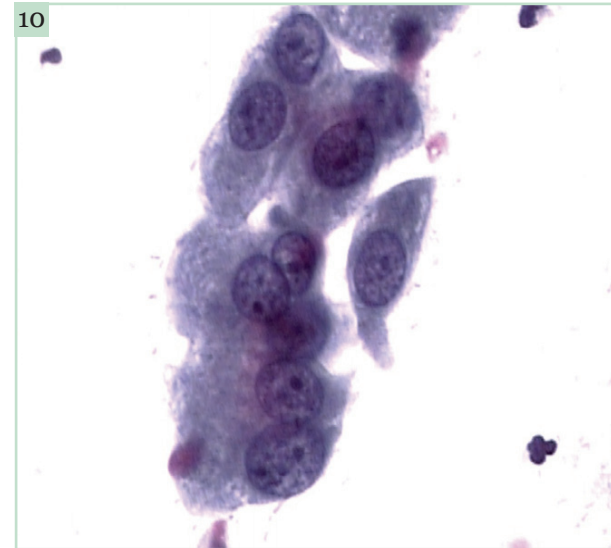
**Figura 7** - Cariorrexe. Esmregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Em alguns processos inflamatórios intensos pode se evidenciar necrose celular, nesta figura representada por cariorrexe (fragmentação dos núcleos em múltiplos pedaços) (setas).



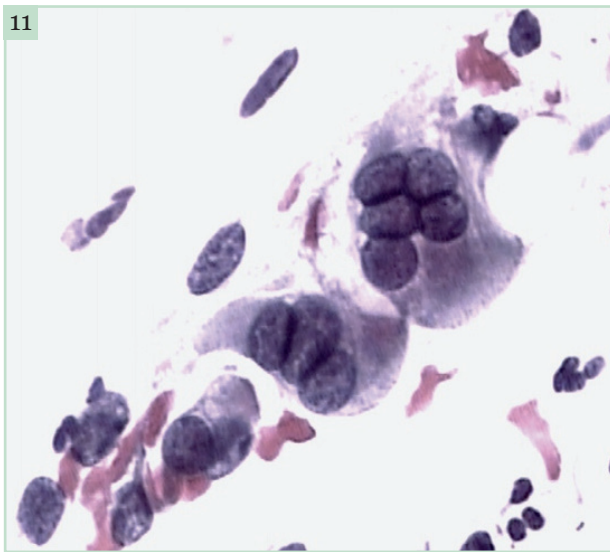
**Figura 8** - Alterações celulares reativas. Esmregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células metaplásicas escamosas imaturas com tumefação nuclear, grumos esféricos de cromatina (cromocentros) e espessamento das bordas nucleares. Correspondem a alterações reativas associadas às vezes a processos inflamatórios.



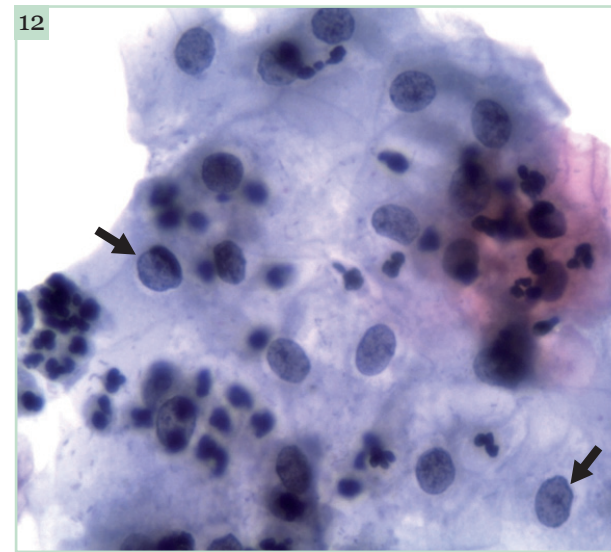
**Figura 9** - Vacuolização citoplasmática. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células metaplásicas escamosas com alterações degenerativas. Há frequente microvacuolização citoplasmática.



**Figura 10** - Células endocervicais com alterações reativas. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Observar núcleos volumosos com variação do tamanho e nucléolos proeminentes.



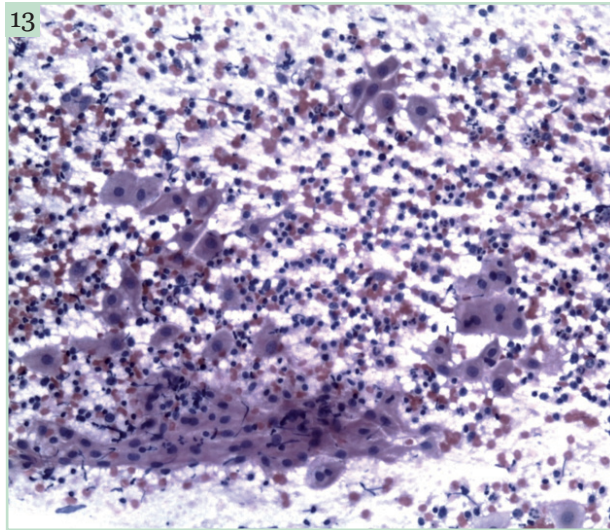
**Figura 11** - Alterações reativas em células endocervicais. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células endocervicais multinucleadas podem se associar à inflamação.



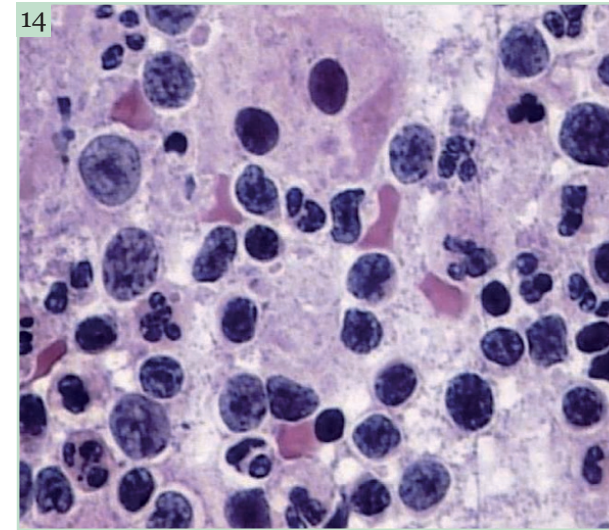
**Figura 12** - Alterações reativas. Amostra cervical, citologia de meio líquido, Papanicolaou, 400x. Agrupamento de células escamosas intermediárias exibindo citoplasma mal delimitado, às vezes halos perinucleares, raramente pseudoeosinofilia, tumefação nuclear, leve ondulação da borda nuclear (setas), hipocromasia nuclear e cromatina finamente granular com cromocentros.



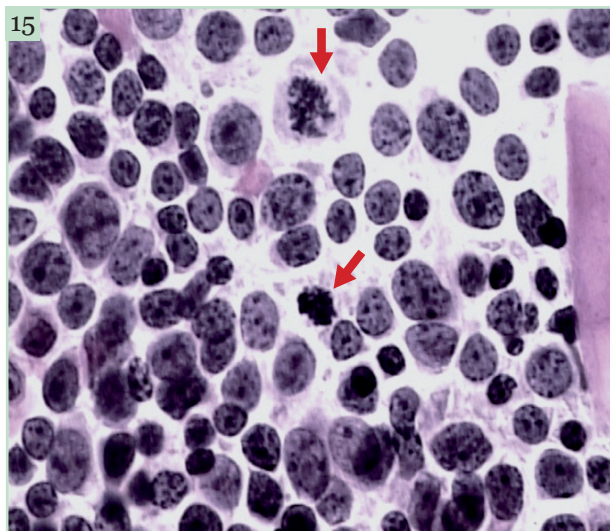
## Cervicite Crônica Folicular



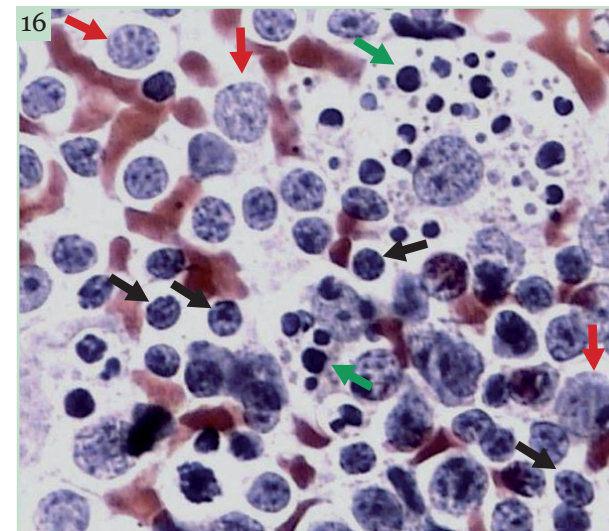
**Figura 13** - Cervicite crônica folicular. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Esfregaço hemorrágico com numerosos linfócitos. Presença de células escamosas.



**Figura 14** - Cervicite crônica folicular. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Linfócitos em diferentes estágios de maturação e alguns neutrófilos. Os linfócitos pequenos apresentam a cromatina mais compacta, enquanto os linfócitos grandes ativados exibem cromatina mais aberta.

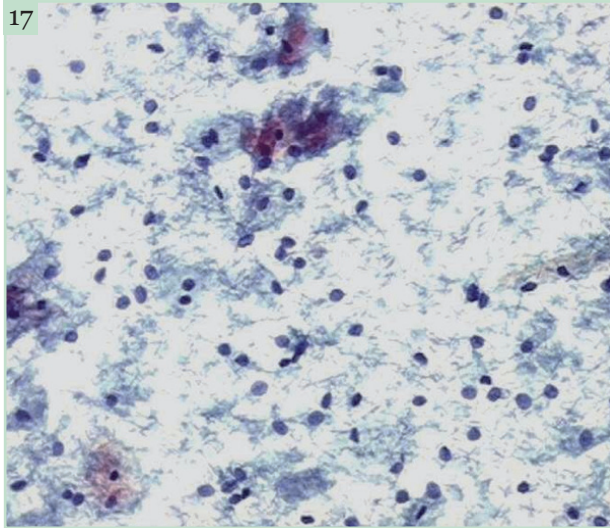


**Figura 15** - Cervicite crônica folicular. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Linfócitos predominantemente ativados e algumas figuras de mitose (setas).

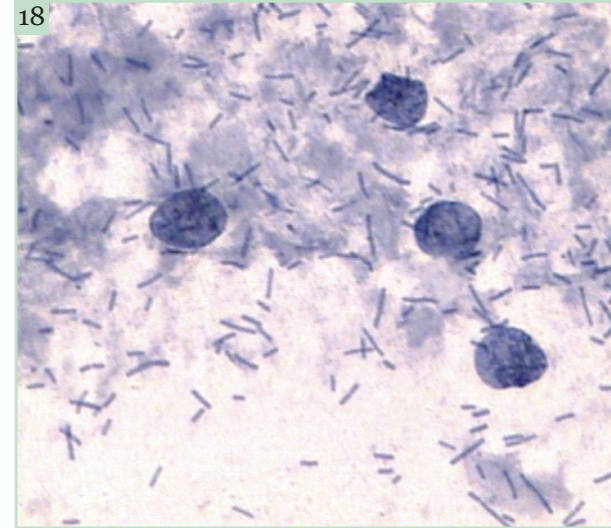


**Figura 16** - Cervicite crônica folicular. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Linfócitos em vários estágios de maturação. Os linfócitos inativados são pequenos (setas pretas) e os grandes (setas vermelhas) são os linfócitos ativados ou imaturos. Há macrófagos de corpos tingíveis (setas verdes).

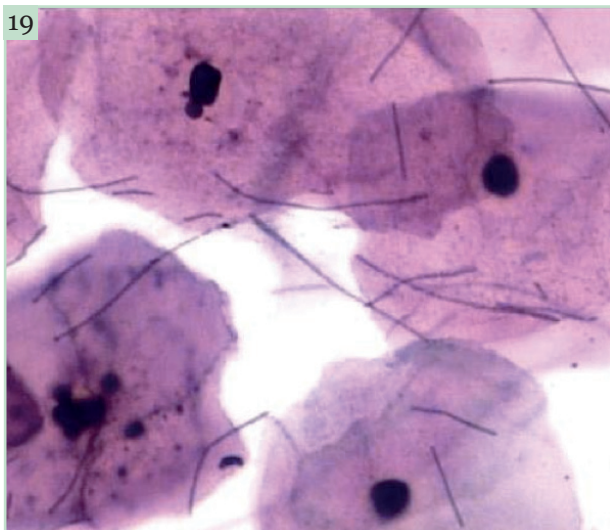
## Microbiologia Vaginal - Bactérias



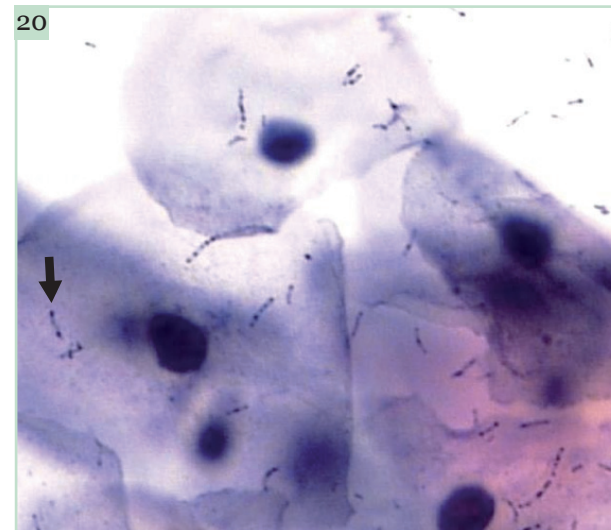
**Figura 17** - Citólise. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Restos de citoplasma e numerosos núcleos desnudos originados de células escamosas intermediárias (citólise) devido à ação dos lactobacilos. Este micro-organismo representa a flora microbiana padrão em pacientes saudáveis.



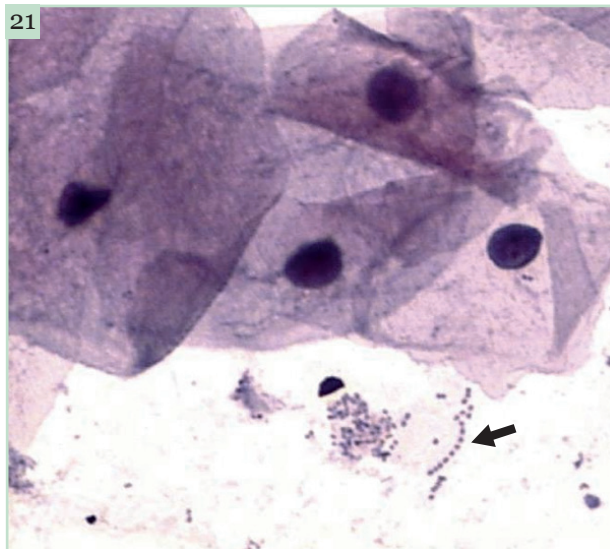
**Figura 18** - Citólise e lactobacilos. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. A citólise é demonstrada por restos citoplasmáticos e núcleos desnudos de células epiteliais escamosas do tipo intermediário. Esta condição se deve à ação dos lactobacilos que metabolizam o glicogênio intracitoplasmático em ácido lático. Os lactobacilos (bacilos de Döderlein) são vistos nesta figura como bastões basofílicos disseminados.



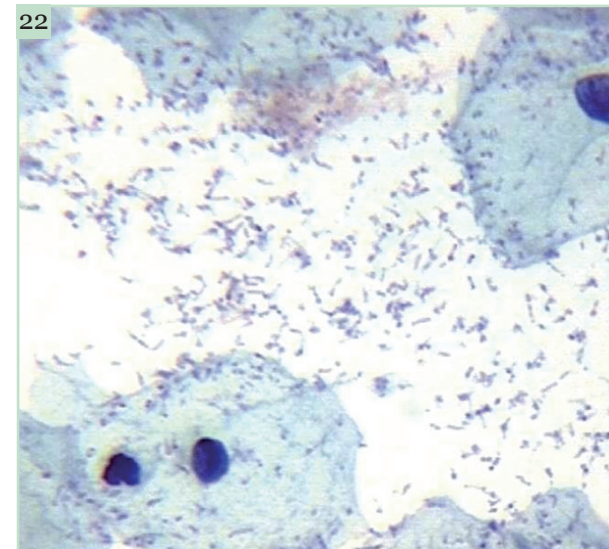
**Figura 19** - *Fusobacterium* sp. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Correspondem a bacilos longos e finos. Assemelham-se ao *Leptothrix vaginalis*, diferenciando-se deste pelo menor tamanho. *Fusobacterium* mostra associação com *Candida* sp. em aproximadamente 20% dos casos.



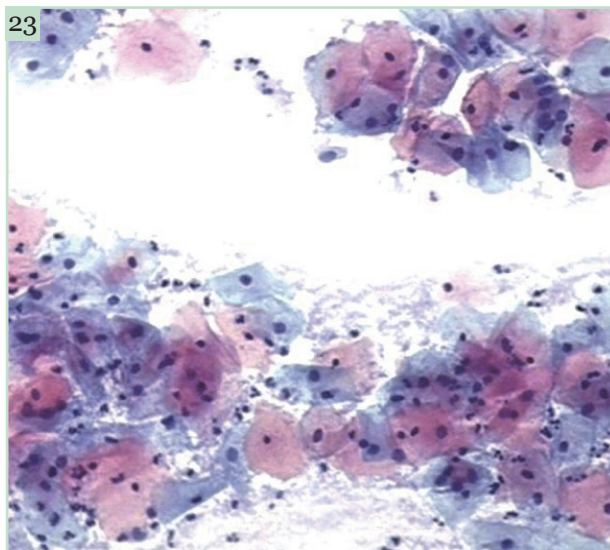
**Figura 20** - Bacilos difteroides. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células escamosas sobrepostas por bacilos formando contos, com as extremidades arredondadas (seta), característicos dos bacilos difteroides. Estas bactérias são gram-positivas e aeróbicas, responsáveis por inflamações cervicovaginais em aproximadamente 1,2% dos casos. Não se evidenciam bacilos de Döderlein nesta figura.



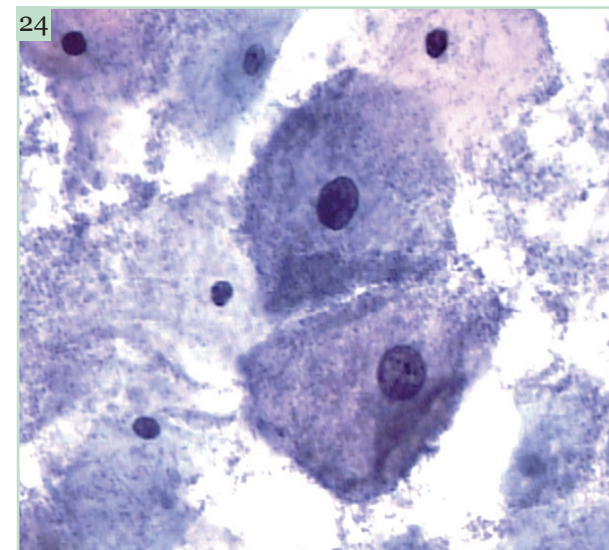
**Figura 21** - Bactérias cocoides. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células escamosas intermediárias. Bactérias cocoides representando um arranjo em cadeia (seta).



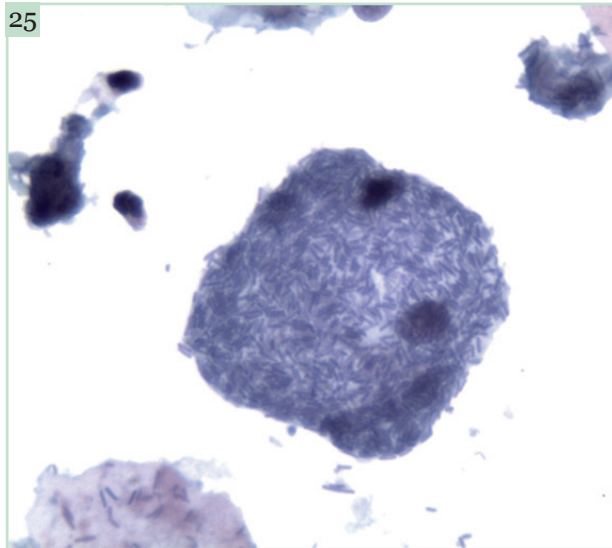
**Figura 22** - Flora vaginal mista. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Bacilos e cocos disseminados (flora mista).



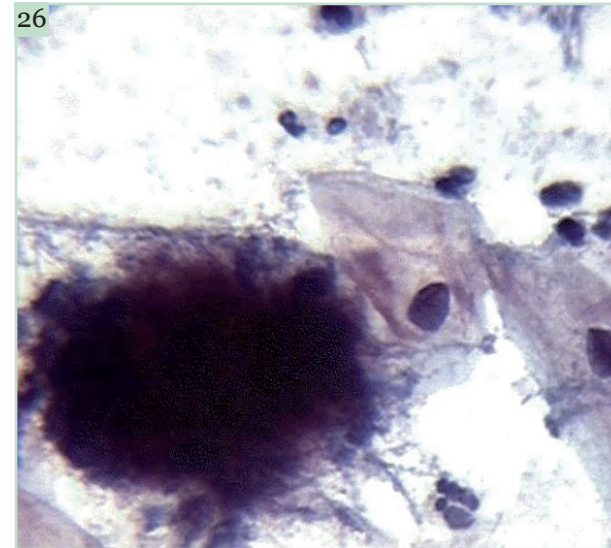
**Figura 23** - *Gardnerella vaginalis*. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Células escamosas superficiais e intermediárias com alterações inflamatórias discretas. Observar a concentração de bactérias em alguns setores (especialmente na vizinhança das bordas citoplasmáticas), bastante característica da infecção por *Gardnerella vaginalis*. A escassez de neutrófilos também é comum nessa infecção.



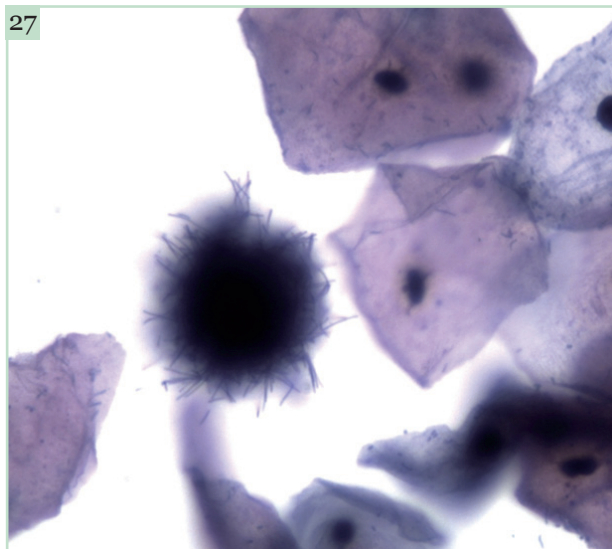
**Figura 24** - *Gardnerella vaginalis*. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. O “fundo” é rico em cocobacilos que se concentram em algumas áreas, conferindo um aspecto granular. Observar a raridade de leucócitos. No centro da figura há duas “células-guia” (células escamosas maduras com citoplasma grumoso devido à propriedade de aderência da *Gardnerella vaginalis*).



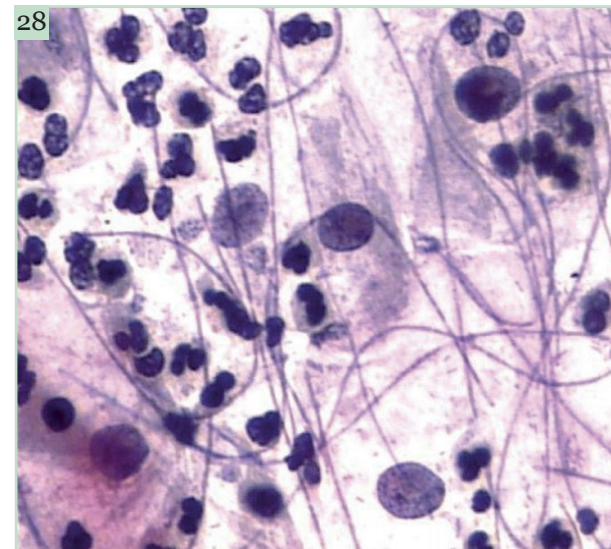
**Figura 25** - Falsa “célula-guia”. Amostra cervical, citologia de meio líquido, Papanicolaou, 400x. Célula escamosa intermediária com bacilos sobrepostos dando a falsa impressão de “célula-guia”.



**Figura 26** - *Actinomyces* sp. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. As bactérias são filamentosas e se irradiam a partir de um centro denso, escuro. Há uma associação frequente desse micro-organismo com o uso prolongado de DIU.



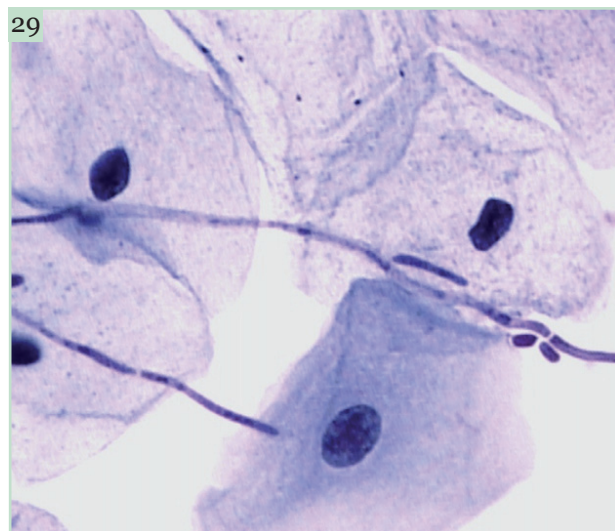
**Figura 27** - *Actinomyces* sp. Amostra cervical, citologia de meio líquido, Papanicolaou, 400x. Observar as bactérias de aspecto filamentosas, irradiadas a partir de um centro escuro, basofílico.



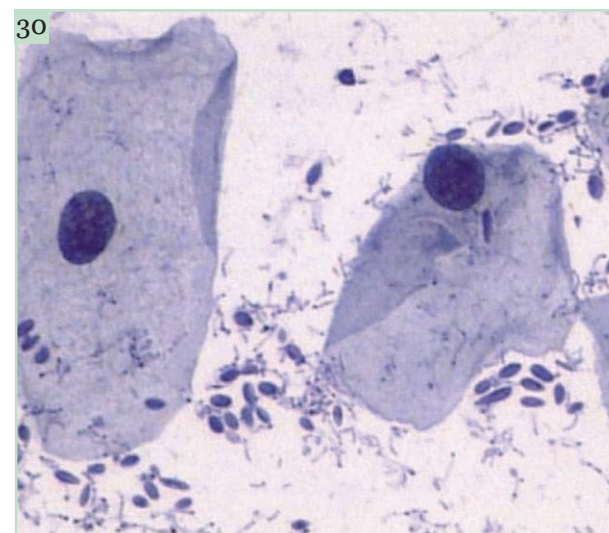
**Figura 28** - *Leptothrix vaginalis*. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Há nesta figura bactérias cocoides e *Leptothrix vaginalis*, além de células escamosas. *Leptothrix* é uma bactéria anaeróbica, filamentosas, enovelada, não ramificada. Este micro-organismo se associa frequentemente à infecção por *Trichomonas vaginalis*.



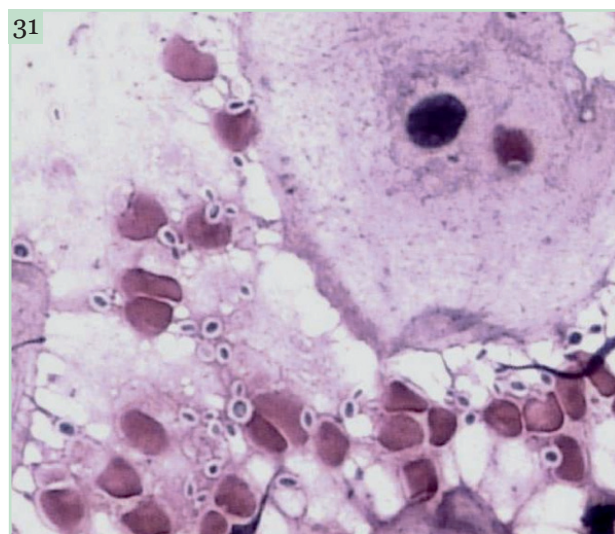
## Fungos



**Figura 29** - *Candida* sp. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Pseudo-hifas septadas e esporos representando *Candida* sp. ao lado de células escamosas maduras.



**Figura 30** - *Candida* sp. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células escamosas intermediárias e numerosos esporos. A *Candida* sp. pode atuar como saprófita, não se evidenciando alterações celulares inflamatórias, como mostrado nesta figura.



**Figura 31** - *Candida* sp. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. “Fundo” hemorrágico. Os esporos circundados por cápsula (halo claro) podem corresponder a *Candida glabrata*. Esta espécie não forma pseudo-hifas.

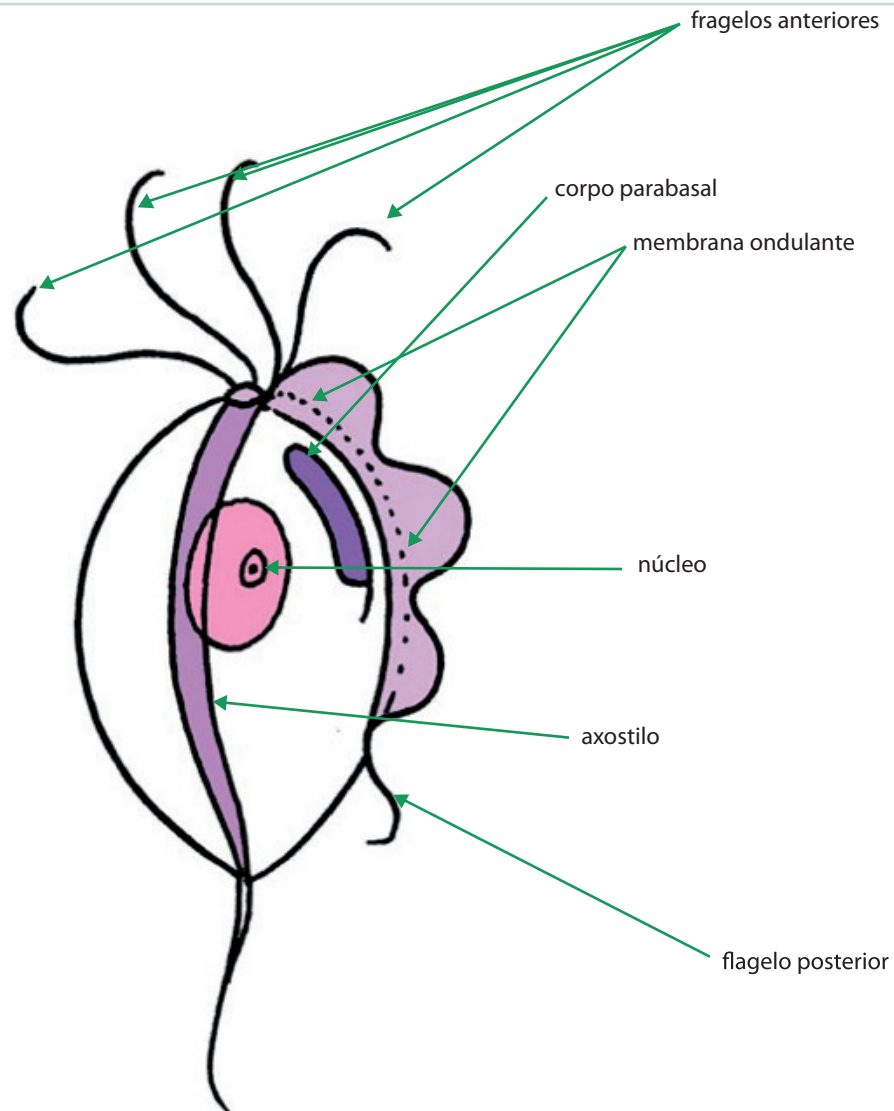


**Figura 32** - *Aspergillus*. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. O *Aspergillus* é um fungo contaminante. Observar que, diferentemente da *Candida*, as hifas são ramificadas em ângulos de 45° e se sobrepõem às células escamosas.



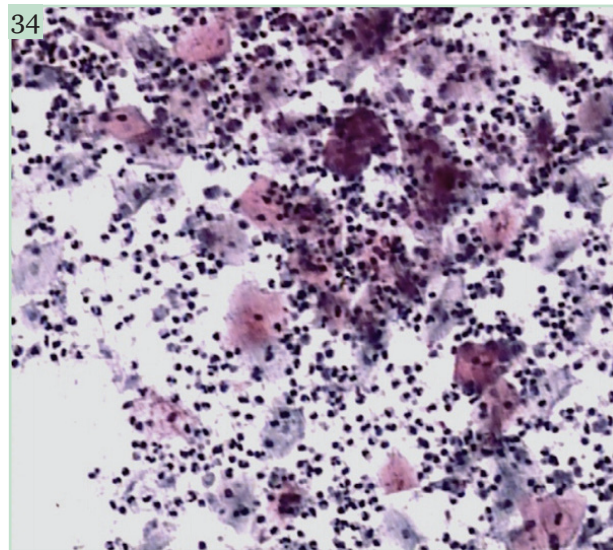
## Protozoários

33

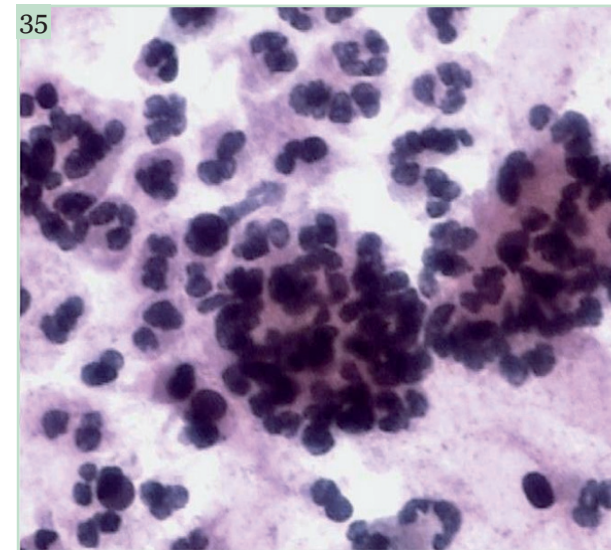


42

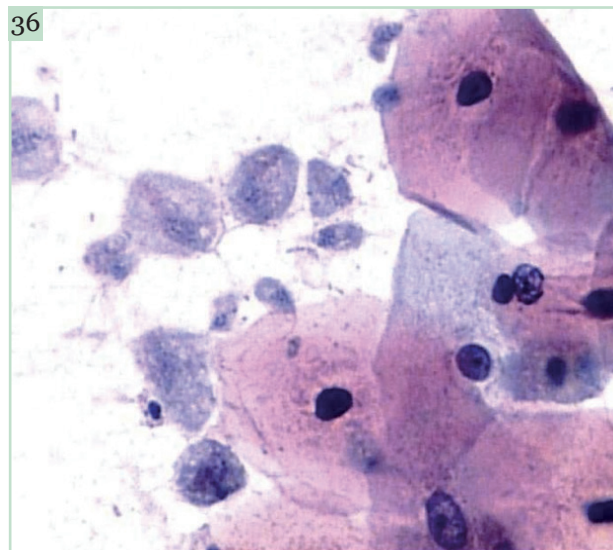
**Figura 33 - Desenho representando a morfologia do *Trichomonas vaginalis***  
Nos esfregaços cervicais corados pela técnica de Papanicolaou os parasitas são piriformes, corando palidamente em cinza-esverdeado ou às vezes em rosa, com limites mal definidos. Não observamos os flagelos ou a membrana ondulante. As únicas estruturas visíveis são o núcleo excêntrico e às vezes o axostilo, este identificado como uma linha tênue cruzando o corpo do protozoário.



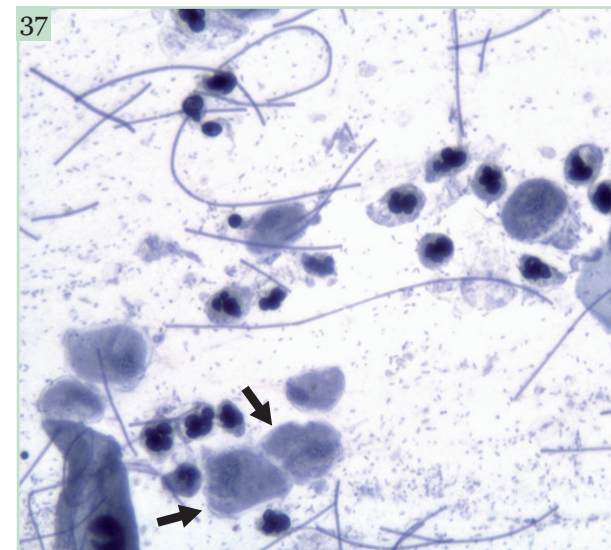
**Figura 34** - “Fundo” purulento associado à infecção por *Trichomonas vaginalis*. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Células escamosas com alterações inflamatórias permeadas por incontáveis neutrófilos e piócitos. É comum esse padrão citológico na infecção por *Trichomonas vaginalis*.



**Figura 35** - “Balas de canhão”. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Acúmulos de neutrófilos e piócitos recobrendo células epiteliais degeneradas (“balas de canhão”). Este padrão de concentração de neutrófilos é comum na infecção por *Trichomonas*, embora não seja específico.

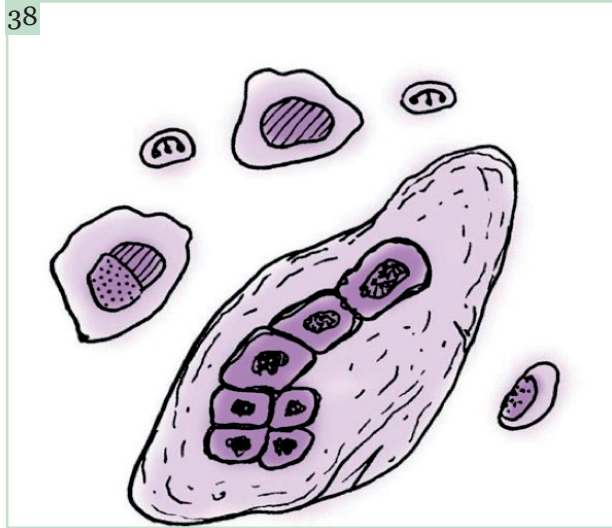


**Figura 36** - *Trichomonas vaginalis*. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Há vários *Trichomonas vaginalis* com núcleos elípticos corados fracamente pela hematoxilina. A identificação dos núcleos do protozoário permite a sua diferenciação com restos de citoplasma ou depósitos de muco. Há ainda células escamosas com pseudo eosinofilia, algumas exibindo halos perinucleares.

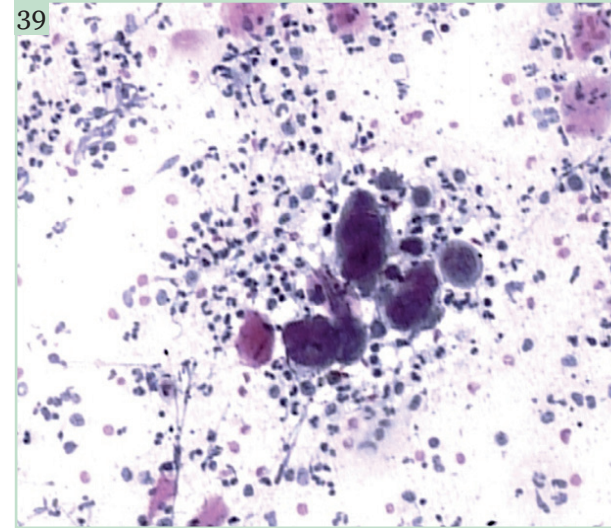


**Figura 37** - *Trichomonas vaginalis* e *Leptothrix vaginalis*. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Os parasitas são piriformes, cianofílicos, com núcleos excêntricos, semitransparentes (setas). As bactérias filamentosas, encurvadas, correspondem a *Leptothrix vaginalis*.

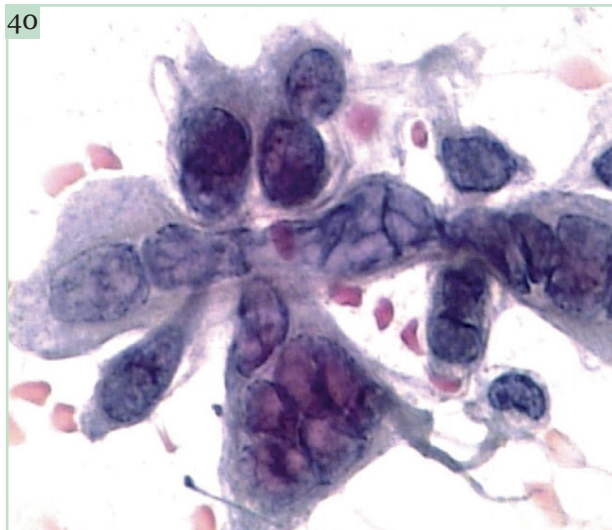
## Vírus



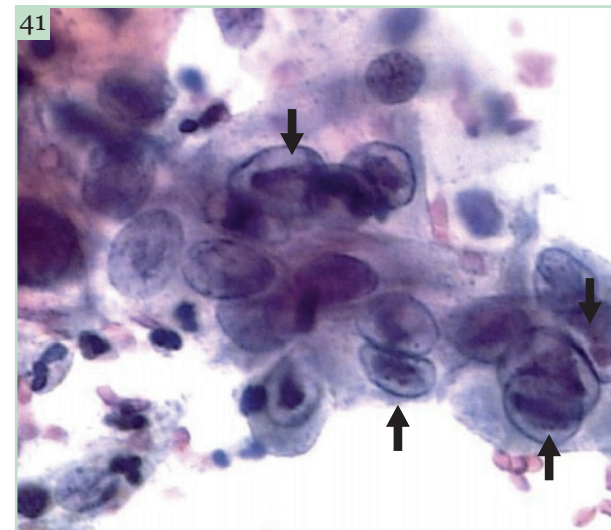
**Figura 38** - Ilustração representando as alterações citopáticas pelo herpes-vírus. Célula gigante multinucleada com amoldamento nuclear, rarefação da cromatina, espessamento das bordas nucleares e inclusões intranucleares. Há ainda uma célula mononucleada e outra binucleada apresentando rarefação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



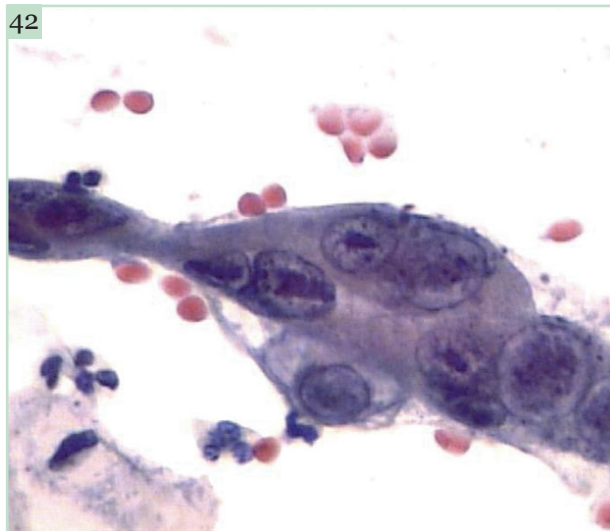
**Figura 39** - Alterações citopáticas pelo herpes-vírus. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Várias células gigantes multinucleadas. Nesse aumento microscópico a suspeita principal é de infecção pelo herpes-vírus. Contudo, é fundamental o estudo dos núcleos dessas células com a objetiva de maior aumento para assegurar essa possibilidade.



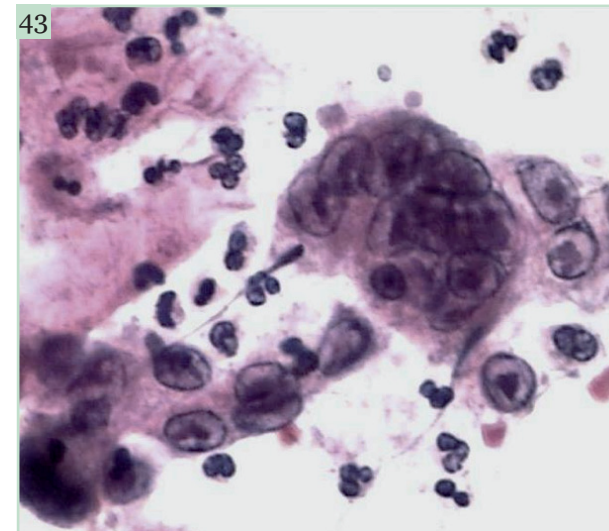
**Figura 40** - Alterações citopáticas pelo herpes-vírus. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células mono e multinucleadas, estas últimas com amoldamento nuclear. Há rarefação da cromatina de diferentes gradações. Observar a borda nuclear espessa em muitos núcleos devido à marginação da cromatina.



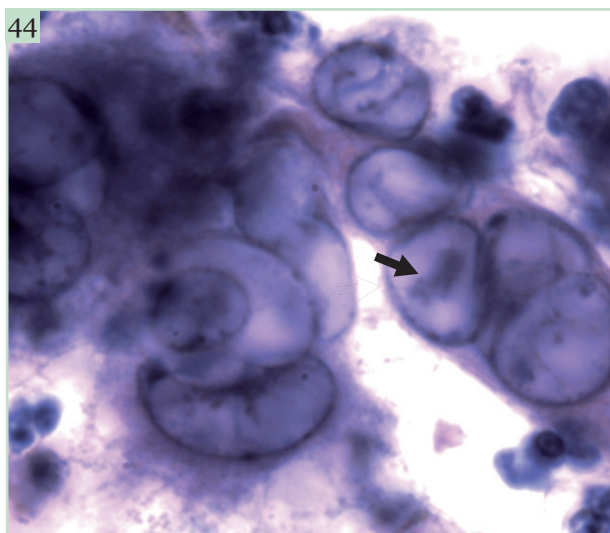
**Figura 41** - Alterações citopáticas pelo herpes-vírus. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Há multinucleação, amoldamento nuclear e rarefação da cromatina. Presença de inclusões (setas).



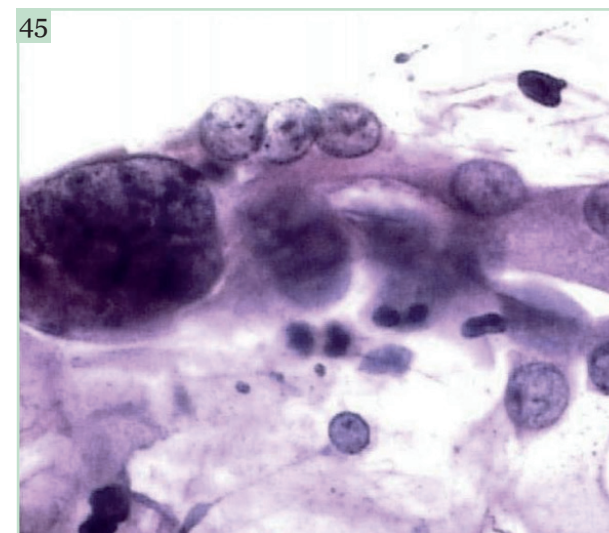
**Figura 42** - Alterações citopáticas pelo herpes-vírus. Citologia cérvico vaginal, Papanicolaou, 400x. Células multinucleadas revelando amoldamento nuclear, rarefação da cromatina e inclusões intranucleares.



**Figura 43** - Alterações citopáticas pelo herpes-vírus. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células mononucleadas e multinucleadas exibindo aumento nuclear, rarefação da cromatina e inclusões intranucleares.



**Figura 44** - Alterações citopáticas pelo herpes-vírus. Citologia cervicovaginal, Papanicolaou, 1000x. Células epiteliais multinucleadas com amoldamento nuclear, rarefação da cromatina, borda nuclear espessada e inclusão intranuclear (seta).



**Figura 45** - Células endocervicais reativas simulando alterações citopáticas pelo herpes-vírus. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células endocervicais exibindo multinucleação e nucléolos. Apesar da semelhança com as alterações citopáticas pelo herpes-vírus, não se observa nesta figura a cromatina rarefeita comum na infecção viral.







# 3 Alterações Celulares Reativas





### 3. 1 Reparação

É o processo de renovação celular que ocorre após destruição tecidual por diferentes causas, como processos inflamatórios severos, biópsia, cauterização ou radioterapia. As células de reparação envolvem tanto células epiteliais como mesenquimais, dependendo da gravidade da lesão. A maioria das células de reparação epiteliais é derivada das glandulares endocervicais, metaplásicas escamosas imaturas e mais raramente de origem escamosa. Na fase inicial do processo há uma atividade celular geral aumentada, caracterizada por alterações citoplasmáticas e nucleares. Em alguns casos as células no processo de reparação apresentam alterações nucleares significativas, difíceis de diferenciar daquelas associadas às neoplasias malignas. Nessa situação, o processo de reparação é chamado atípico e está incluído na categoria atipia de células escamosas de significado indeterminado (ASC). Mais informações sobre o tema são apresentadas no capítulo 6.

#### *Características citológicas do processo de reparação:*

- “Fundo” inflamatório.
- Agrupamentos unidirecionais de células com citoplasma abundante, de coloração variável, delicado, às vezes com prolongamentos, com limites geralmente mal definidos. Células isoladas são raras.
- Núcleos volumosos, redondos ou ovais, únicos ou múltiplos, com bordas regulares.
- Cromatina finamente granular.
- Nucléolo proeminente, único ou múltiplo, redondo a oval.
- Mitoses típicas às vezes.

#### *Características citológicas do processo de reparação atípica:*

- Grupos celulares mais desorganizados, às vezes pseudosincícios (polaridade nuclear alterada) e eventuais células isoladas.
- Núcleos com anisocariose (variação no tamanho dos núcleos das células que constituem o agrupamento) mais significativa, hipercromasia e cromatina com granulação mais grosseira, às vezes irregularmente distribuída.
- Nucléolo pode ser atípico (múltiplo ou com alteração da forma).



Como já referido anteriormente, a reparação deve ser diferenciada das neoplasias malignas, especialmente o carcinoma escamoso não queratinizante de grandes células e o adenocarcinoma.

*Os principais pontos favorecem reparação:*

- Ausência de diátese tumoral (ver capítulo 8).
- Células isoladas raras ou ausentes.
- Relação núcleocitoplasmática baixa.
- Bordas nucleares lisas.

Como já comentado anteriormente, a reposição tecidual acontece geralmente através da proliferação concomitante epitelial e mesenquimal. Com relação ao tecido conjuntivo, há o desenvolvimento de tecido de granulação que posteriormente resultará em fibrose. Os esfregaços cervicais podem conter então não somente células de reparação epiteliais, mas também fibroblastos jovens, reativos, isolados e agrupados, estes provenientes do estroma. Eles são reconhecidos pela sua forma alongada, o citoplasma cianofílico e o núcleo único acompanhando a forma da célula, às vezes com nucléolo. Também podem se observar capilares na fase inicial do processo.

### **3.2 Alterações Celulares Associadas ao Dispositivo Intrauterino (DIU)**

O uso do DIU em algumas ocasiões se associa a alterações reativas das células endometriais, endocervicais e/ou metaplásicas escamosas. Essas alterações envolvendo os núcleos podem ser significativas, simulando às vezes neoplasias malignas, especialmente adenocarcinoma.

Nas usuárias do DIU as células endometriais podem descamar em qualquer época do ciclo menstrual. No esfregaço essas células se apresentam isoladas ou agrupadas. Podem revelar grandes vacúolos citoplasmáticos, às vezes infiltrados por neutrófilos (leucofagocitose), aumento nuclear com leve hiper Cromasia, alguns adensamentos de cromatina e nucléolo.

Quanto às células endocervicais, podem aparecer como células colunares grandes, hipervacuolizadas, às vezes com neutrófilos intracitoplasmáticos, núcleos aumentados de volume com variação do tamanho e hiper Cromasia.



### 3.3 Alterações Celulares Associadas à Radioterapia

As alterações celulares induzidas pela irradiação aplicada no tratamento de câncer, especialmente do tipo escamoso, podem ser precoces ou agudas (persistem até 6 meses após o término do tratamento) e de longa duração ou crônicas, quando as alterações celulares se prolongam por muito mais tempo, às vezes durante anos. A seguir, as alterações celulares que podem se associar à radioterapia.

#### *Alterações citoplasmáticas:*

- Vacuolização.
- Citomegalia.
- Policromasia (anofilia) ou coloração pálida.
- Sobreposição ou infiltração leucocitária.
- Bordas citoplasmáticas mal definidas.
- Pseudocanibalismo.
- Projeções citoplasmáticas.
- Células gigantes multinucleadas.
- Células bizarras com alongamento do citoplasma e do núcleo.
- Histiócitos mono e multinucleados.

#### *Alterações nucleares:*

- Aumento nuclear.
- Anisocariose.
- Binucleação e/ou multinucleação.
- Macronúcleo que pode ser múltiplo.
- Cariorrexe e cariopícnose.
- Associação com processo de reparação.

É importante registrar que, apesar das alterações nucleares significativas, a relação nucleocitoplasmática geralmente não se apresenta alterada. Na fase crônica, podem persistir algumas das manifestações celulares associadas ao efeito precoce da radioterapia, principalmente citomegalia, anofilia e núcleos aumentados de volume com leve hiperchromasia.



### 3.4 Alterações Associadas à Deficiência de Ácido Fólico

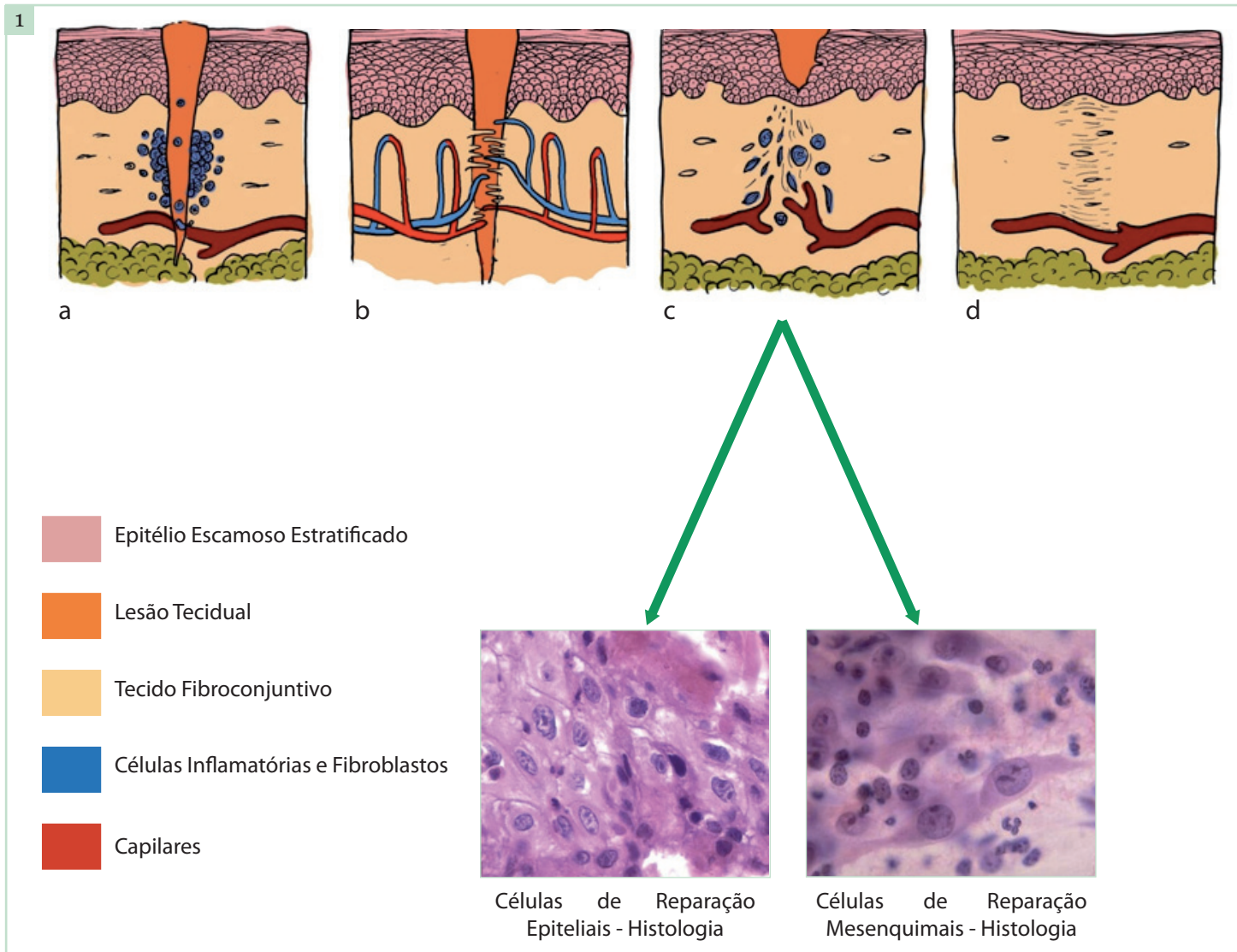
A deficiência de ácido fólico é mais comum em mulheres pós-menopausadas, grávidas e nas usuárias de contraceptivos orais. As alterações citológicas são às vezes similares àquelas associadas à radioterapia.

*Nos esfregaços citológicos as seguintes características podem ser evidenciadas:*

- Macrocitose – aumento citoplasmático e nuclear (cerca de duas vezes o tamanho do núcleo normal), com manutenção da relação nucleocitoplasmática.
- Prega longitudinal e dobramento nuclear.
- Bi ou multinucleação.
- Citoplasma pálido, às vezes com anofilia.
- Vacuolização citoplasmática.
- Formas celulares bizarras, às vezes com projeções citoplasmáticas.
- Neutrófilos com núcleos hipersegmentados (seis ou mais lobos).



## Células de Reparação



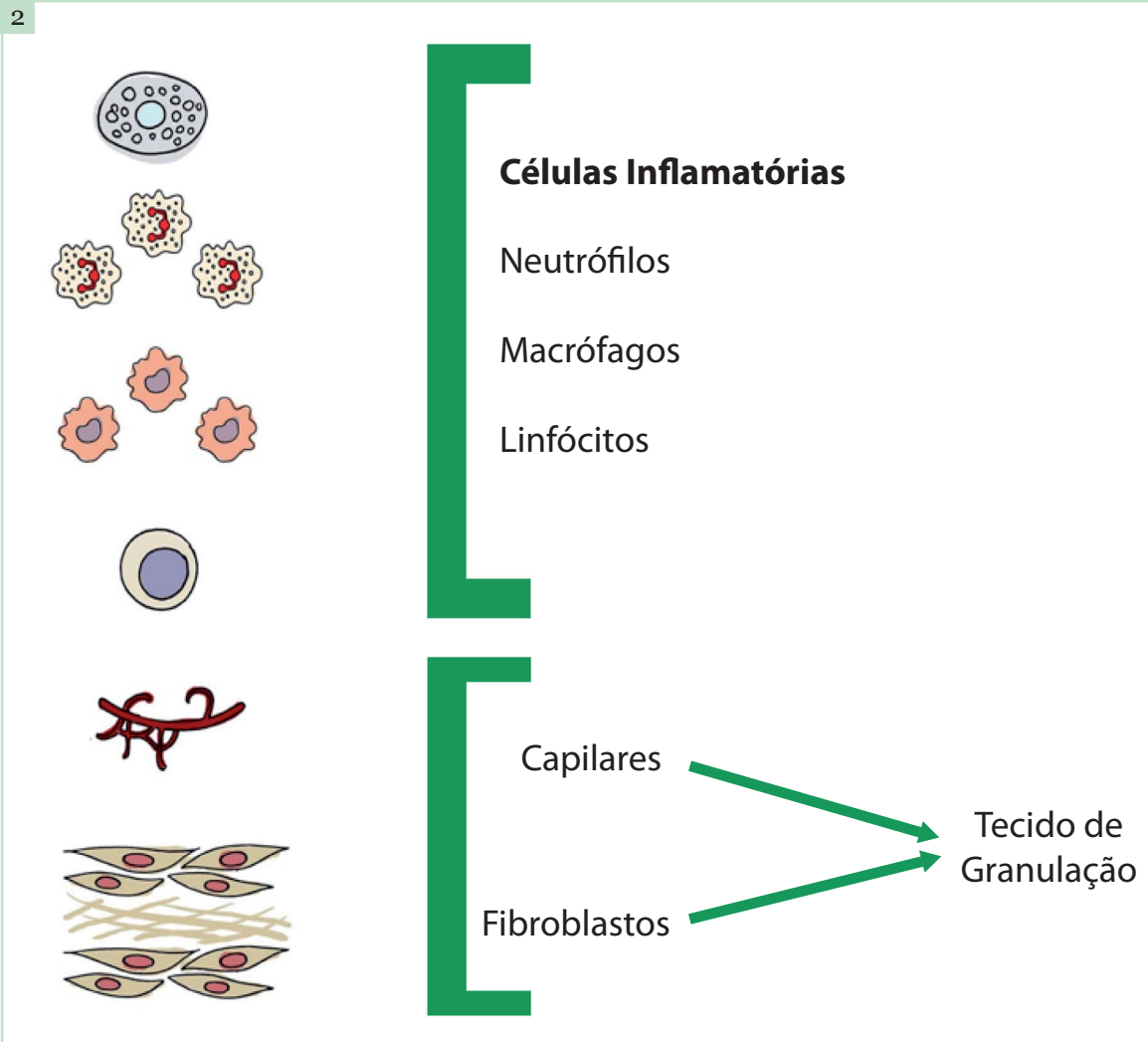
**Figura 1 - As Principais Fases do Processo de Reparação**

**a** - Há perda de tecido epitelial e fibroconjuntivo, resultante de trauma, infecção, entre outros. Há a migração de células inflamatórias, inicialmente neutrófilos, depois macrófagos, com o objetivo de eliminar células mortas e outros detritos, realizando a “limpeza” da área da lesão.

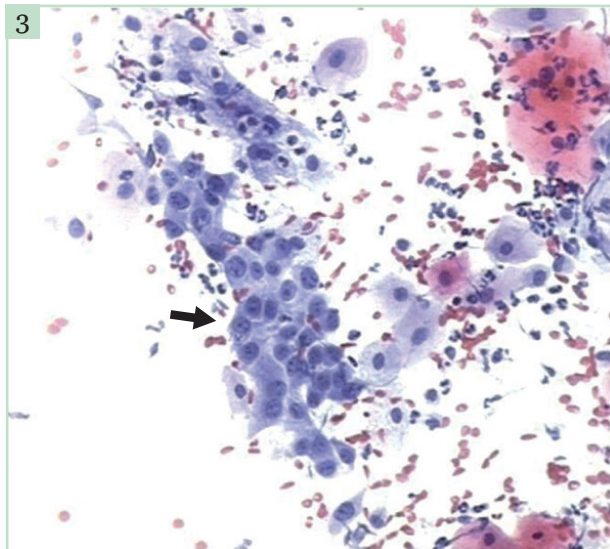
**b** - Há neoformação de capilares na área onde ocorreu a perda de tecido (área da lesão).

**c** - As células epiteliais das margens da lesão começam a proliferar e a migrar para a área do defeito, constituindo inicialmente uma única camada de células que apresentam intensa atividade metabólica (células de reparação). Concomitantemente, fibroblastos também da vizinhança proliferam e migram para a área da lesão. Essas células mesenquimais são jovens, reativas (células de reparação). Ao lado dos novos capilares, algumas células inflamatórias representam o tecido de granulação.

**d** - As células epiteliais se multiplicam e se diferenciam, reconstituindo o epitélio, que é idêntico ao original. Os fibroblastos também proliferam e produzem fibras colágenas progressivamente em maior número, ao mesmo tempo em que ocorre a regressão dos capilares. Finalmente, há a formação de cicatriz (fibrose).



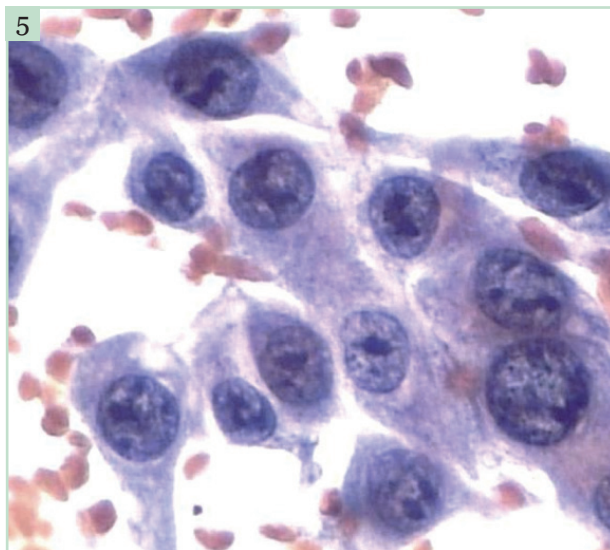
**Figura 2** - Ilustração representando os tipos de células inflamatórias que preenchem inicialmente a área da perda de tecido e o desenvolvimento posterior do tecido de granulação.



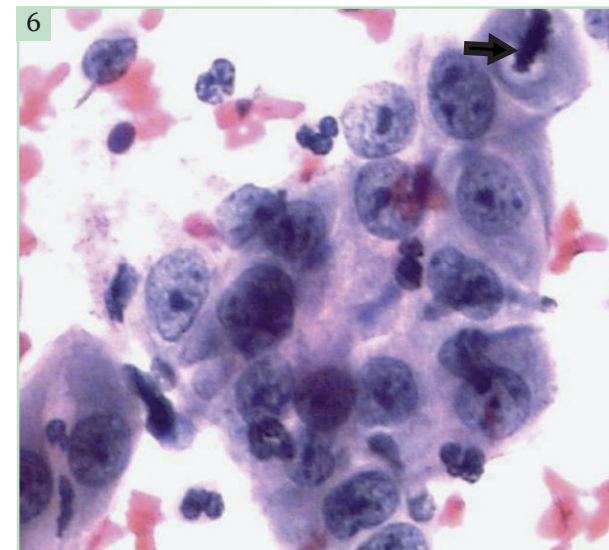
**Figura 3** - Células de reparação. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Células escamosas e agrupamento em monocamada de células de reparação de origem epitelial à esquerda (seta). Observar o citoplasma abundante e mal delimitado, núcleos volumosos e nucléolos proeminentes característicos.



**Figura 4** - Células de reparação. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Agrupamento em monocamada de células de reparação de origem epitelial, revelando citoplasma abundante, às vezes bem delimitado, núcleos volumosos, redondos, com bordas regulares, cromatina finamente granular e nucléolos proeminentes, às vezes múltiplos.

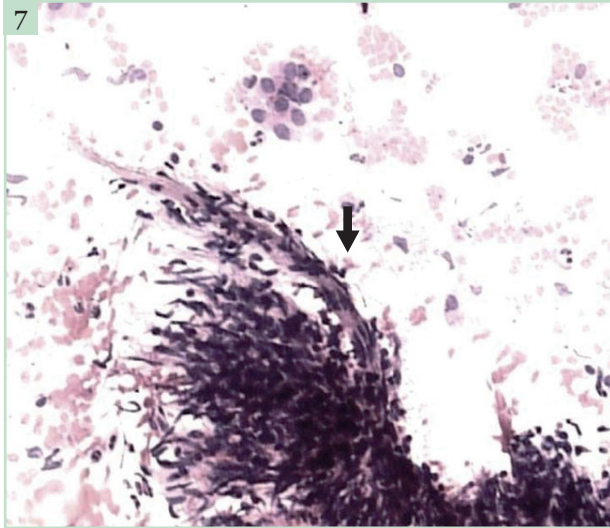


**Figura 5** - Células de reparação. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Agrupamento frouxo de células de origem epitelial com citoplasma abundante, às vezes com prolongamentos, núcleos volumosos com variação do tamanho, redondos ou ovais, com bordas lisas, cromatina finamente granular e nucléolos proeminentes, ocasionalmente múltiplos. A polaridade nuclear está mantida, e a relação nucleocitoplasmática dentro dos limites da normalidade, assinalando natureza benigna.

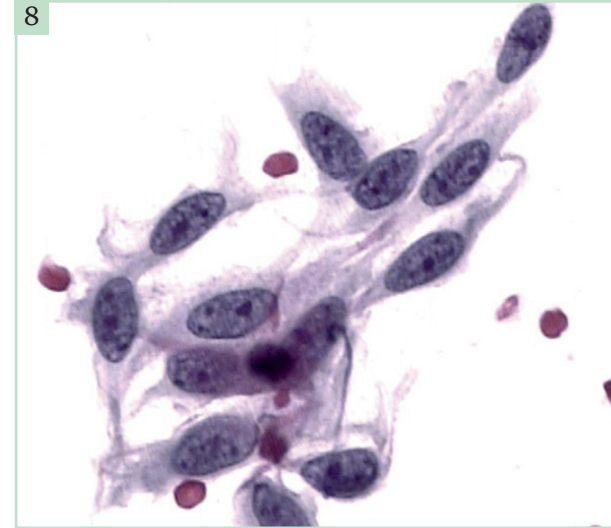


**Figura 6** - Células de reparação. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Agrupamento discretamente desorganizado de células de origem epitelial com citoplasma abundante, núcleos volumosos, com bordas regulares, exibindo cromatina finamente granular e nucléolos proeminentes. Observar a figura de mitose (seta).

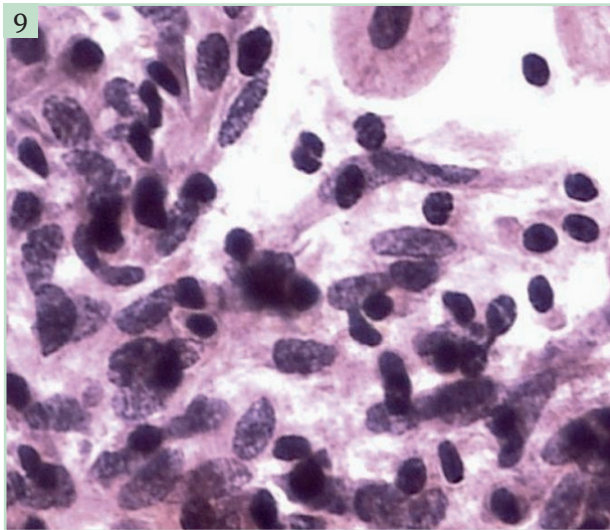
## Tecido de Granulação



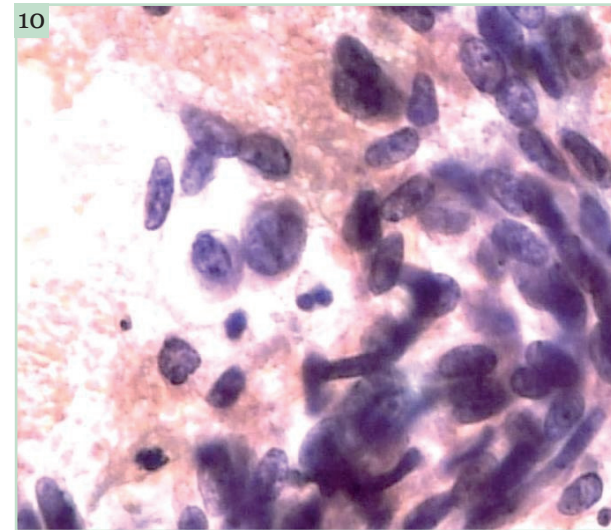
**Figura 7** - Fibroblastos. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Feixes de fibroblastos associados a capilar (seta) durante a reposição do tecido conjuntivo.



**Figura 8** - Fibroblastos reativos (células de reparação de origem mesenquimal). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Os núcleos são alongados, com bordas regulares, cromatina finamente granular e nucléolos.



**Figura 9** - Fibroblastos. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Há vários fibroblastos com núcleos reativos associados a linfócitos. Este quadro citológico é encontrado na etapa inicial do processo de reconstituição do tecido perdido.

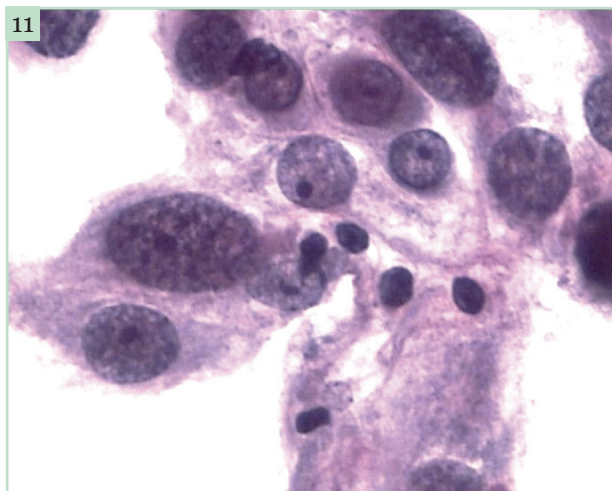


**Figura 10** - Fibroblastos. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Fibroblastos contendo frequente nucléolo. A proliferação dessas células indica que ocorreu previamente destruição significativa de tecido.

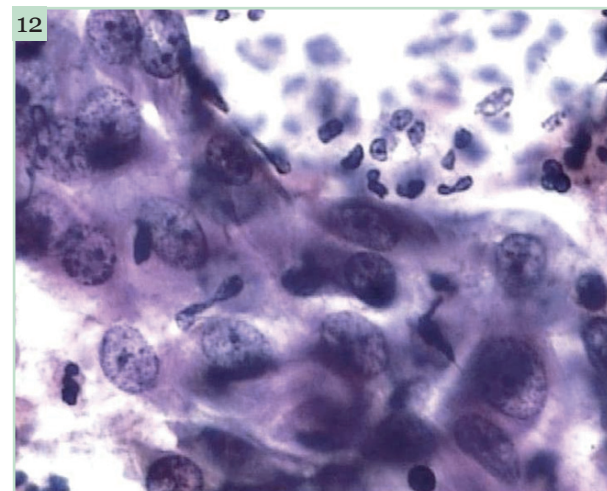


## Células de Reparação Atípicas

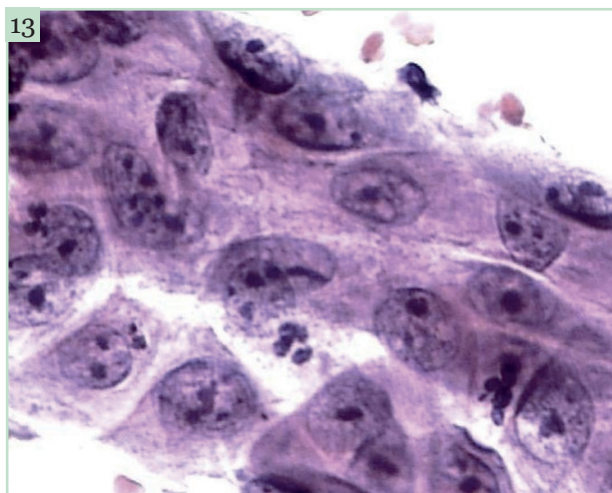
Todas as figuras a seguir correspondem a casos posteriormente confirmados pela histopatologia ou pela evolução clínica como reparação, excluindo-se, portanto, neoplasia maligna.



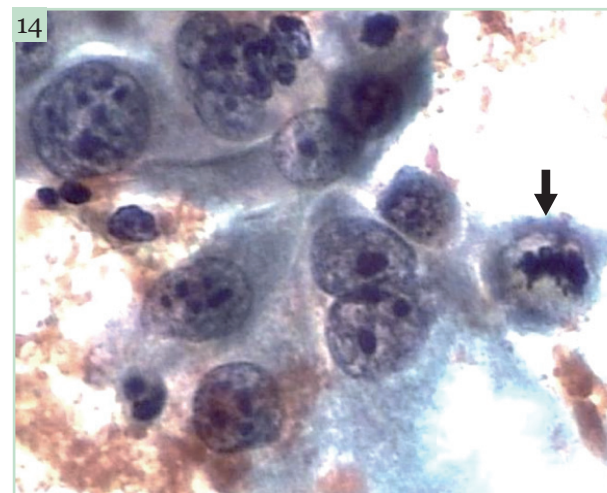
**Figura 11** - Células de reparação atípicas. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células de origem epitelial com núcleos volumosos, anisocariose significativa, cromatina às vezes grosseiramente granular. A relação nucleocitoplasmática está levemente aumentada em algumas células.



**Figura 12** - Células de reparação atípicas. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Há certa desorganização celular no agrupamento. Os núcleos são volumosos, com bordas regulares, nucléolos, exibindo padrão de cromatina mais grosseiro que o habitualmente visto no processo de reparação.

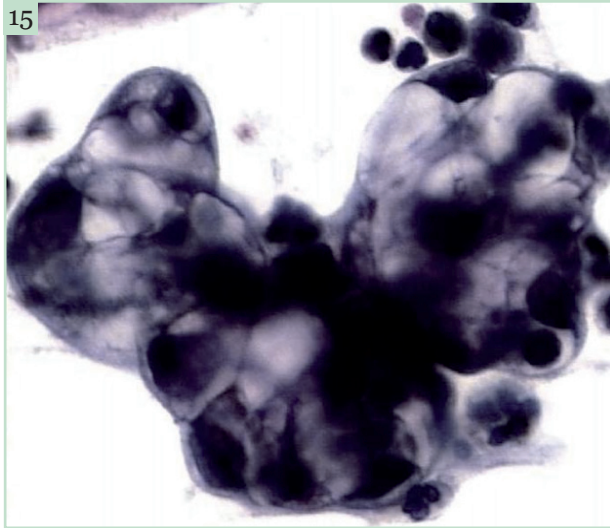


**Figura 13** - Células de reparação atípicas. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Os núcleos são volumosos, variando de tamanho, com cromatina fina, às vezes de distribuição irregular, e nucléolos proeminentes, múltiplos. A diferenciação com carcinoma escamoso é difícil.

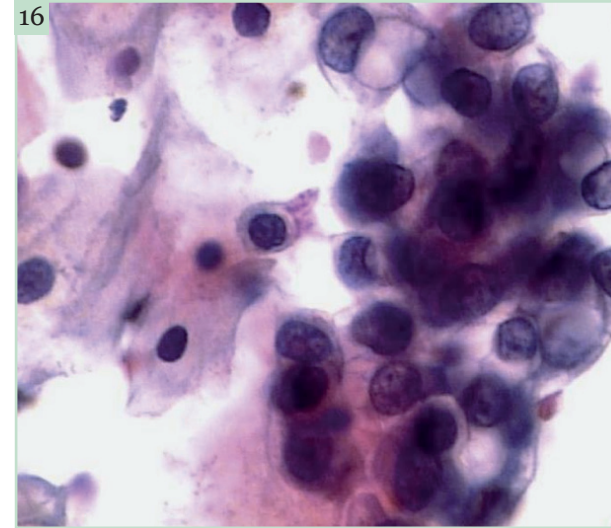


**Figura 14** - Células de reparação atípicas. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células de origem epitelial exibindo citoplasma abundante, mal delimitado, núcleos volumosos com variação do tamanho, cromatina às vezes de distribuição irregular, nucléolos múltiplos, ocasionalmente de forma anormal. Mitose (seta).

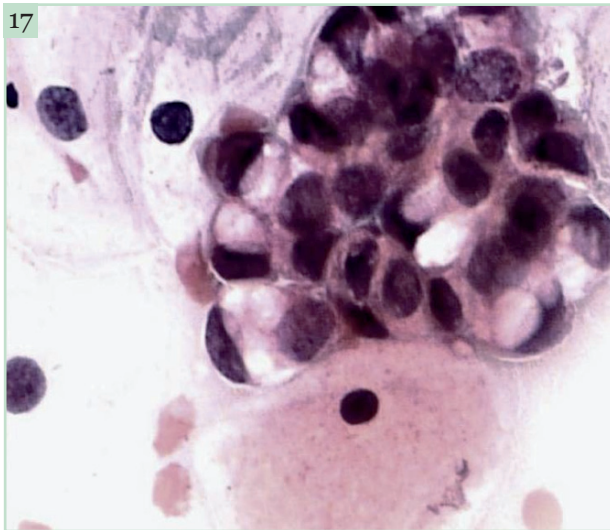
## Alterações Celulares Associadas ao DIU



**Figura 15** - Alterações celulares pelo efeito do DIU. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células glandulares endometriais com grandes vacúolos citoplasmáticos, núcleos volumosos rechaçados para a periferia com hiper cromasia e cromatina borrada.



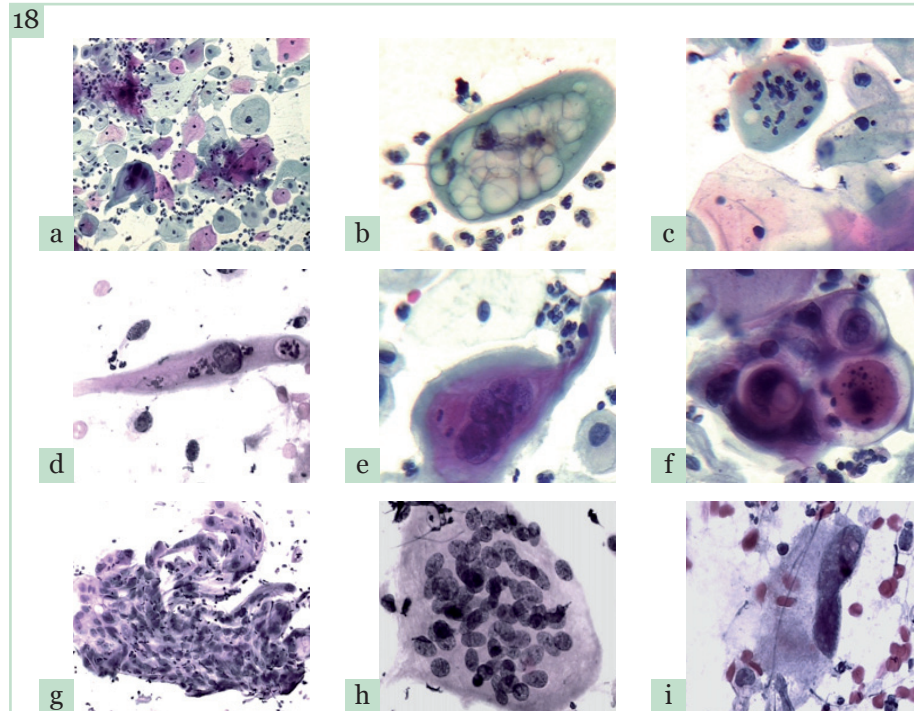
**Figura 16** - Alterações celulares pelo efeito do DIU. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Conjunto papilar representado por células endometriais às vezes com vacúolos intracitoplasmáticos, núcleos excêntricos, volumosos, com bordas lisas, cromatina finamente granular e, raramente, pequenos nucléolos.



**Figura 17** - Alterações celulares pelo efeito do DIU. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células glandulares endometriais levemente degeneradas devido à dessecação. Há frequentes vacúolos citoplasmáticos empurrando os núcleos para a periferia, resultando na aparência de células em “anel de sinete”. A diferenciação citológica com adenocarcinoma é extremamente difícil.



## Alterações Celulares Associadas à Radioterapia

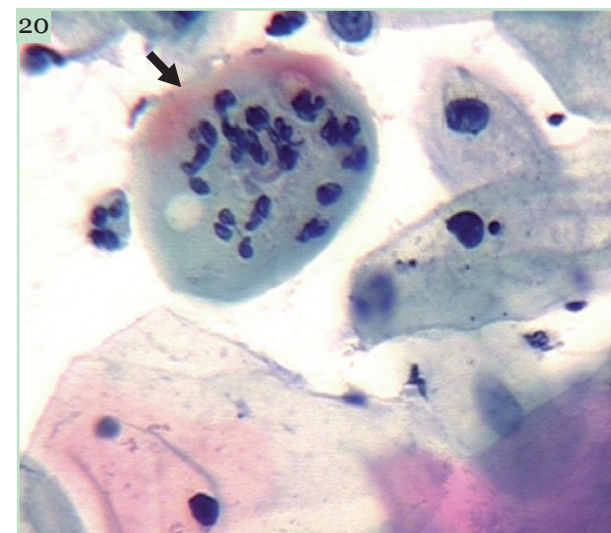


**Figura 18 - Quadro ilustrativo das principais alterações citológicas associadas à radioterapia**

- a** - Citomegalia.
- b** - Vacuolização citoplasmática.
- c** - Infiltração neutrofílica e anisocytosis (policromasia/anisocytosis) e multinucleação.
- d** - Célula pleomórfica com infiltração neutrofílica.
- e** - Célula pleomórfica com coloração citoplasmática bifásica.
- f** - Pseudocanibalismo.
- g** - Células de reparação.
- h** - Histiócito multinucleado.
- i** - Célula com citomegalia e núcleos de forma anormal, volumosos, com cromatina de aspecto borrado.

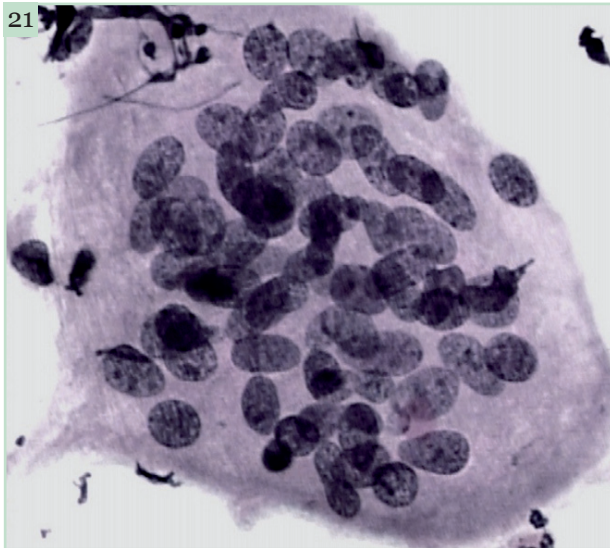


**Figura 19 - Alterações pós-irradiação. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Há proeminente vacuolização citoplasmática e o núcleo é degenerado. Esta alteração é particularmente vista na fase inicial, seguindo a radioterapia.**



**Figura 20 - Alterações pós-irradiação. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Célula escamosa necrótica, com citoplasma anisocytosis e infiltração neutrofílica (seta).**

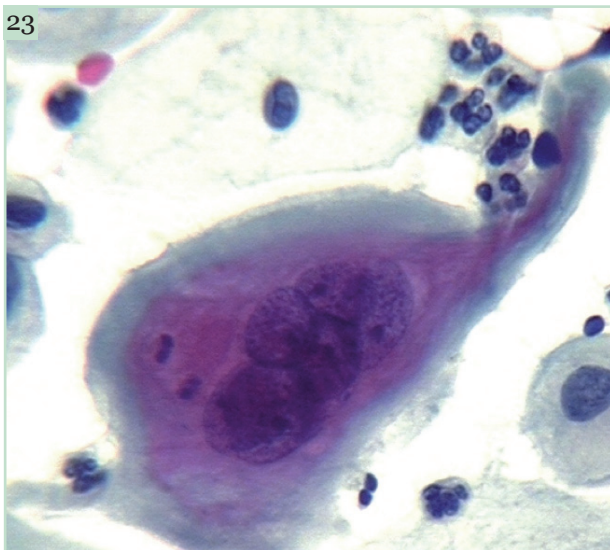




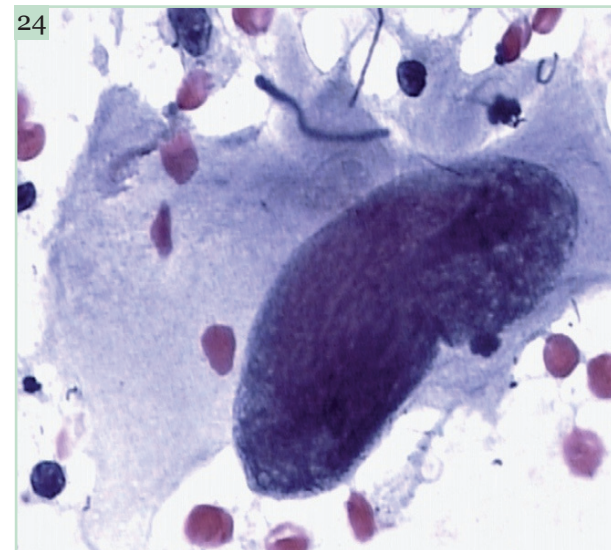
**Figura 21** - Alterações pós-irradiação. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Histiócito multinucleado. Essas células são comuns. Nesta figura, observar a regularidade do tamanho dos núcleos e a cromatina finamente granular.



**Figura 22** - Alterações pós-irradiação. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Célula pleomórfica, alongada, com infiltração neutrofílica.



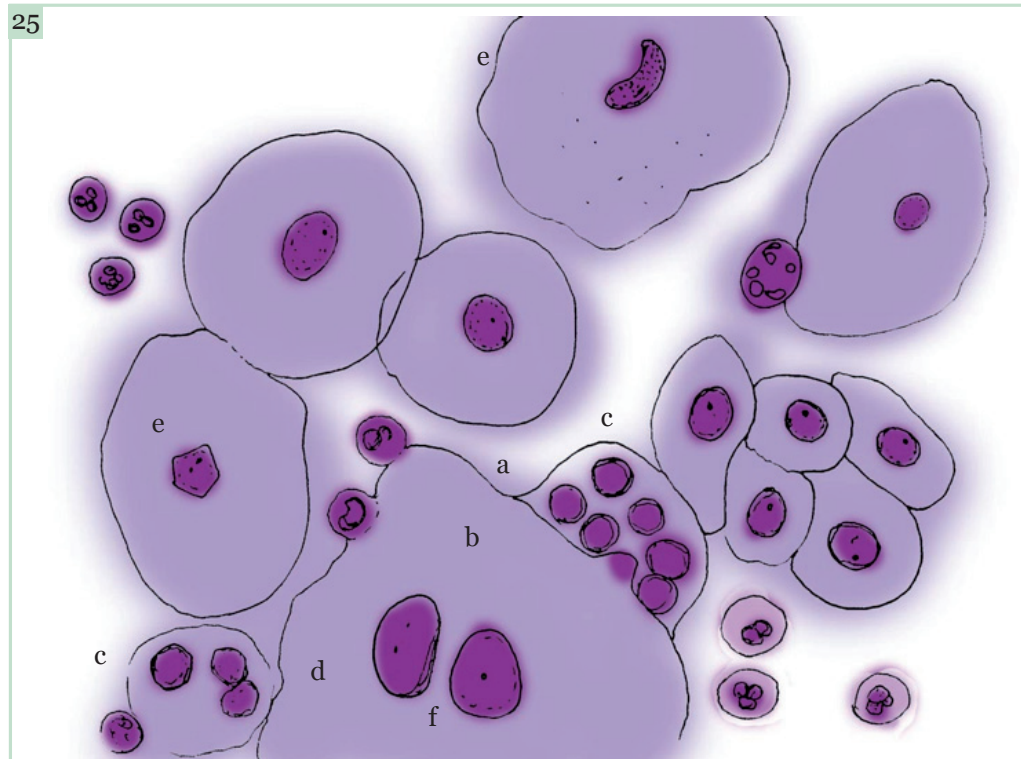
**Figura 23** - Alterações pós-irradiação. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Célula gigante pleomórfica com policromasia (coloração bifásica, com duas cores distintas) citoplasmática, núcleos volumosos, múltiplos, e nucléolos.



**Figura 24** - Alterações pós-irradiação. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Célula gigante bizarra com núcleo de forma anormal e cromatina condensada. A paciente concluiu recentemente radioterapia por adenocarcinoma de endométrio.

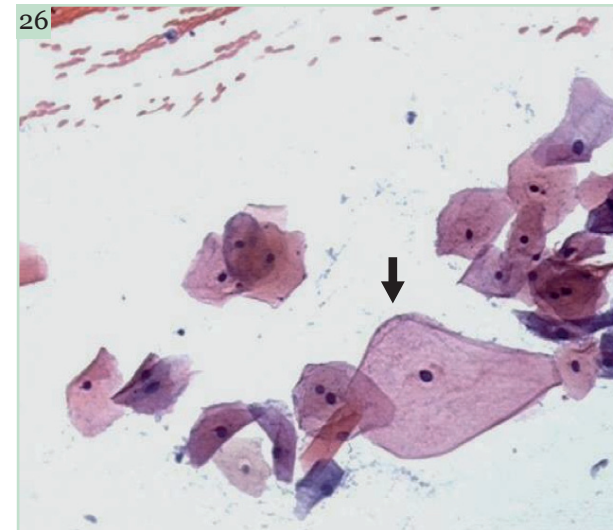


## Alterações Celulares Associadas à Deficiência de Ácido Fólico - Vitamina B12

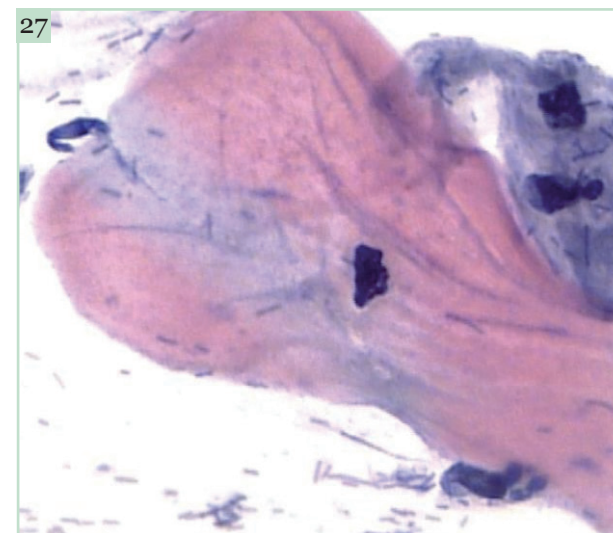


**Figura 25** - Ilustração demonstrando algumas das alterações celulares associadas à deficiência de ácido fólico

- a** - Citomegalia.
- b** - Binucleação.
- c** - Multinucleação.
- d** - Aumento nuclear.
- e** - Núcleo dobrado.
- f** - Prega nuclear.



**Figura 26** - Alterações associadas à deficiência de ácido fólico/vitamina B12. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Citomegalia (seta).

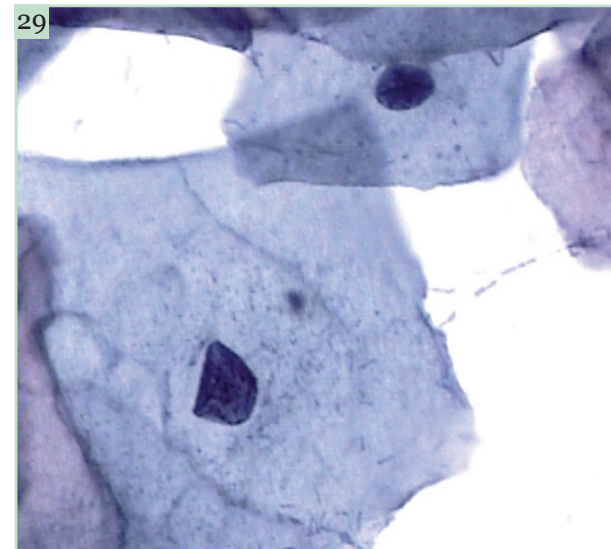


**Figura 27** - Alterações associadas à deficiência de ácido fólico/vitamina B12. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Citomegalia. A célula mostra forma anômala e há anfilia. Observar o núcleo dobrado.





**Figura 28** - Alterações associadas à deficiência de ácido fólico/vitamina B12. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Citomegalia. Os núcleos são volumosos e exibem prega longitudinal. A borda nuclear é lisa, e a cromatina é finamente granular. Não há alteração da relação nucleocitoplasmática.



**Figura 29** - Alterações associadas à deficiência de ácido fólico/vitamina B12. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Citomegalia. Observar o núcleo dobrado.



# 4 Alterações Celulares Queratóticas





## 4.1 Hiperqueratose e Paraqueratose

O epitélio escamoso que reveste a ectocérvice e a vagina, além de responder aos estímulos hormonais durante toda a vida da mulher, pode ser alvo de estímulos externos, resultando em várias alterações morfológicas benignas. Essas alterações epiteliais podem ser classificadas como destrutivas (ou degenerativas), principalmente associadas à inflamação, reparativas e protetoras. Dentre as reações protetoras estão as alterações celulares queratóticas, que são representadas pela hiperqueratose e a paraqueratose.

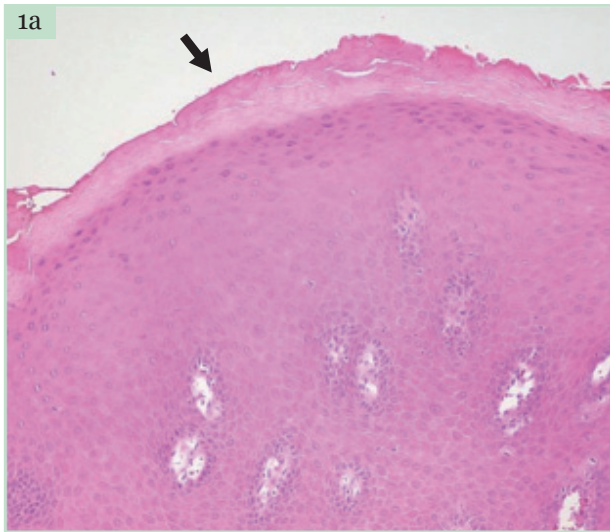
O epitélio escamoso da ectocérvice e da vagina é do tipo não queratinizado, não exibindo as camadas granular e córnea. Em certas condições, contudo, especialmente devido à irritação crônica, como no prolapso uterino ou após inflamação e traumatismos, o epitélio sofre hiper maturação com o aparecimento de uma camada de células granulares e queratinização sobrejacente (estrato córneo). É o que se chama de hiperqueratose. Nos esfregaços, a hiperqueratose é representada por escamas anucleadas em número variável. Elas são intensamente eosinofílicas ou orangeofílicas, às vezes exibindo uma área clara em substituição ao núcleo perdido, os chamados *núcleos fantasmas*.

A paraqueratose consiste em queratinização anormal, com persistência dos núcleos no estrato córneo do epitélio escamoso estratificado. Corresponde a múltiplas camadas de células escamosas superficiais em miniatura queratinizadas com núcleos picnóticos. Pode acompanhar a hiperqueratose. É associada a lesões benignas, mas também ocorre nas lesões pré-cancerosas. Nas amostras citológicas aparece como células em miniatura poligonais, arredondadas ou alongadas, com citoplasma denso corado em laranja ou vermelho e núcleos picnóticos. Elas se mostram isoladas ou dispostas em pequenos conjuntos alongados ou concêntricos (pérolas).

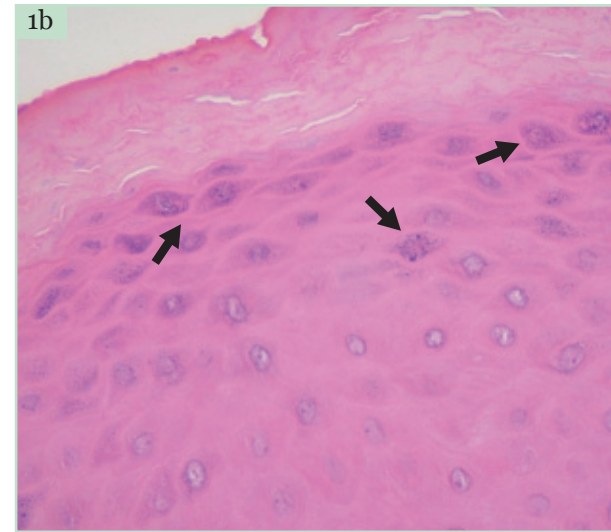
## 4.2 Pseudoparaqueratose

A pseudoparaqueratose é referida como células orangeofílicas pequenas com núcleos picnóticos que aparecem em certas condições, como na atrofia, e para alguns autores associada à hiperplasia microglandular endocervical. O citoplasma orangeofílico das células não se deve à produção de queratina, mas decorre de um fenômeno degenerativo (necrose coagulativa). Na hiperplasia microglandular endocervical relacionada ao uso de contraceptivos orais de longa duração, as células pseudoparaqueratóticas nos esfregaços são arredondadas ou colunares e aparecem geralmente na segunda metade de ciclo menstrual, em arranjos lineares, comumente imersas no muco cervical. Em vez do citoplasma homogêneo das células paraqueratóticas, exibem citoplasma granular ou vacuolizado. Alguns autores acreditam que essas células provavelmente representam células colunares endocervicais degeneradas.

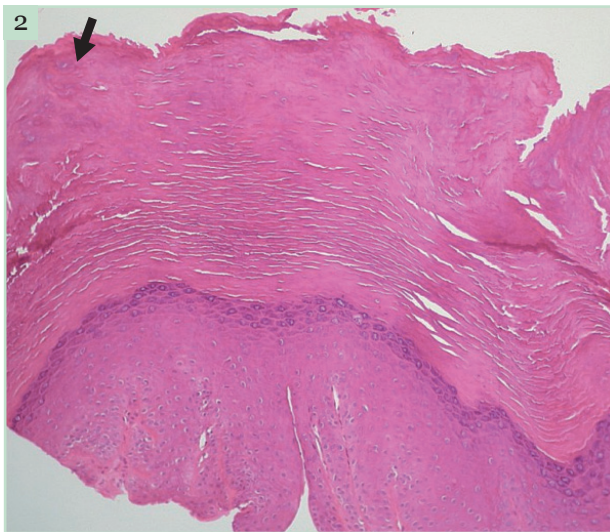
## Hiperqueratose



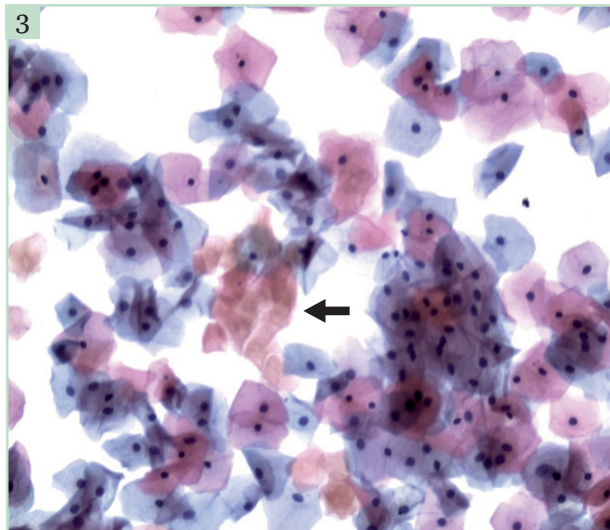
**Figura 1a** - Prolapso do colo uterino. Histopatológico, HE, 100x. Hiperkeratose do epitélio ectocervical (seta). Microfotografia cedida por Dra. Liliana Andrade, Unicamp.



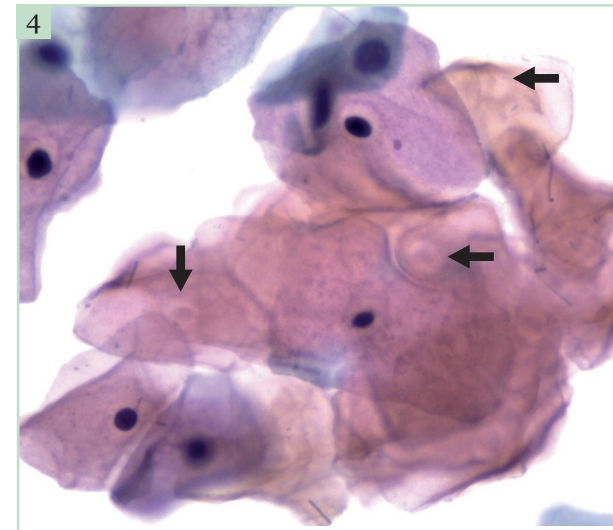
**Figura 1b** - Detalhe da foto anterior. Histopatológico, HE, 400x. Hiperkeratose (camada córnea sem núcleos) com presença de camada granulosa (setas) onde as células exibem grânulos de queratina-hialina. Microfotografia cedida por Dra. Liliana Andrade, Unicamp.



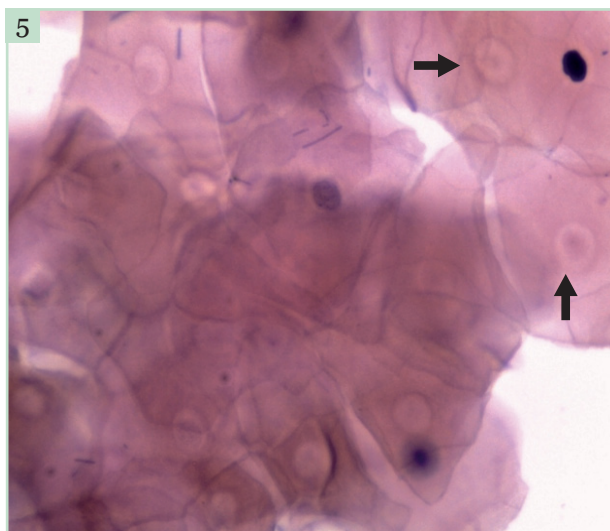
**Figura 2** - Acentuada hiperqueratose da ectocérvice. Histopatológico, HE, 100x. A hiperqueratose é representada por escamas anucleadas (seta). Microfotografia cedida por Dra. Liliana Andrade, Unicamp.



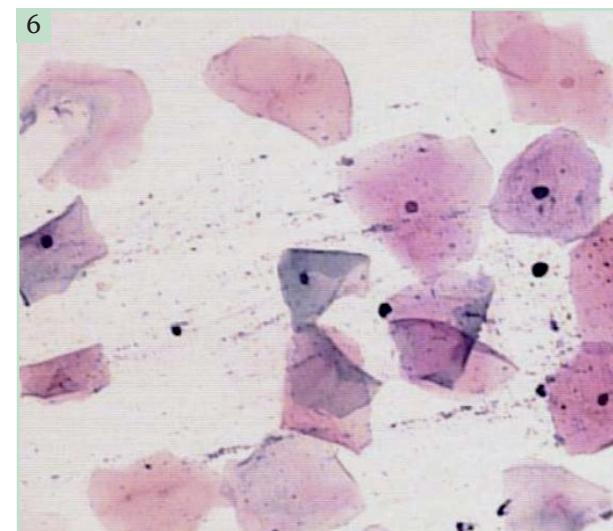
**Figura 3** - Hiperquerato-se. Amostra cervical, citologia de meio líquido, Papanicolaou, 100x. Células escamosas superficiais e intermediárias ao lado de escamas anucleadas (seta)



**Figura 4** - Hiperqueratose. Amostra cervical, citologia de meio líquido, Papanicolaou, 400x. Células escamosas maduras e escamas anucleadas. Observar a coloração alaranjada das células e alguns núcleos fantasmas (setas). O encontro das escamas anucleadas é referido como hiperqueratose, ou hiperkeratose.



**Figura 5** - Hiperqueratose. Amostra cervical, citologia de meio líquido, Papanicolaou, 400x. Correspondem a escamas anucleadas. Observar a sombra dos núcleos que desapareceram (setas).

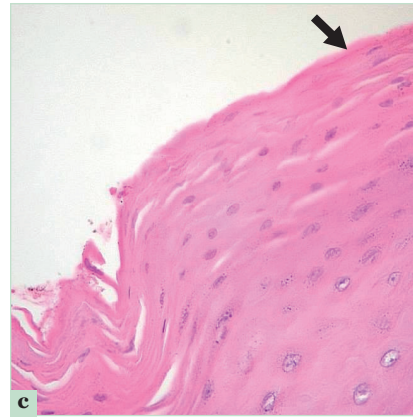
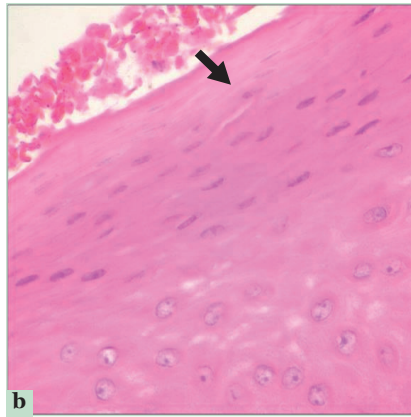
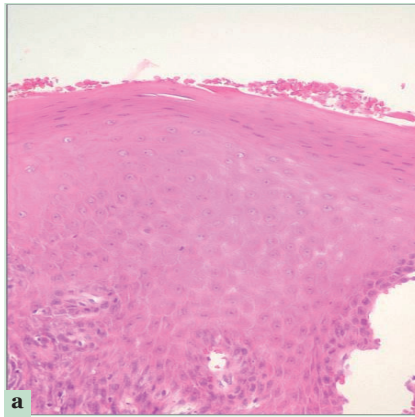


**Figura 6** - Escamas anucleadas, provavelmente contaminantes. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Quando as escamas anucleadas coram palidamente, como neste caso, podem representar produto de contaminação da pele dos dedos ao manusear a lâmina no momento da colheita da amostra ou da confecção do esfregaço.



## Paraqueratose

7



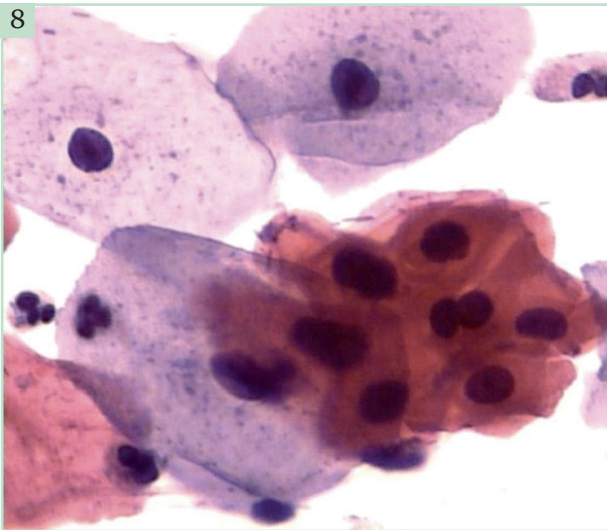
**Figura 7 - Paraqueratose**

**a** - Mucosa ectocervical com paraceratose e hiperqueratose. Histopatológico, HE, 100x.

**b** - Mucosa cervical com hiperqueratose e paraqueratose. Histopatológico, HE, 400x. A paraqueratose é representada por células escamosas em miniatura queratinizadas com núcleos picnóticos. Recobrimdo essas células há estrato córneo (seta).

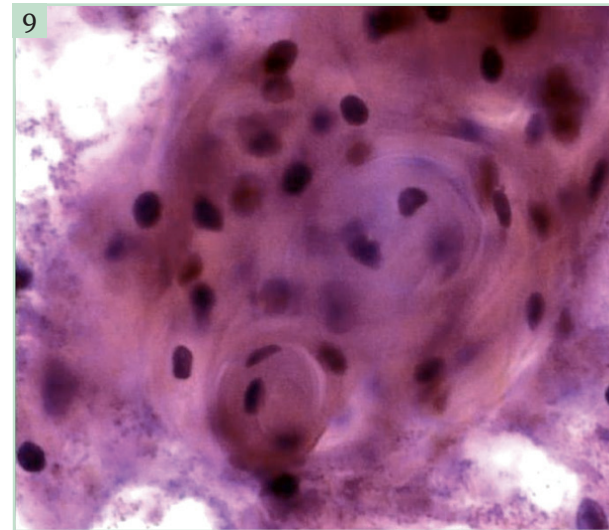
**c** - Paraqueratose e hiperqueratose. Histopatológico, HE, 400x. Células queratinizadas com núcleos picnóticos na superfície do epitélio escamoso representando paraqueratose, recobertas por camada córnea (seta). \*Microfotografias cedidas por Dra. Liliana Andrade, Unicamp.

8

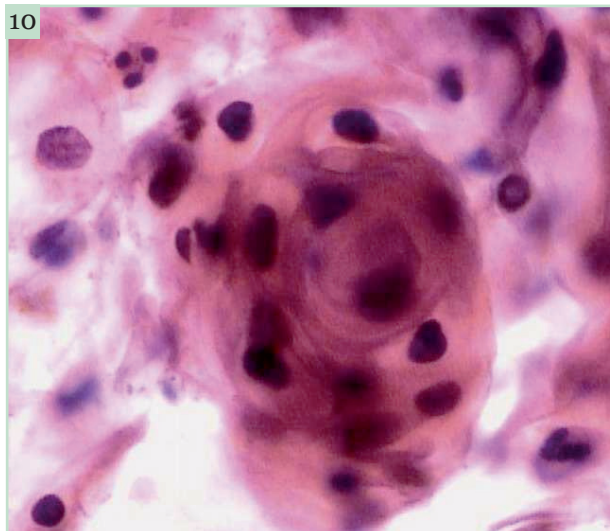


**Figura 8** - Células paraqueratóticas. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Pequeno conjunto de células escamosas em miniatura, poligonais, com citoplasma denso, orangeofílico devido à queratinização e núcleos típicos.

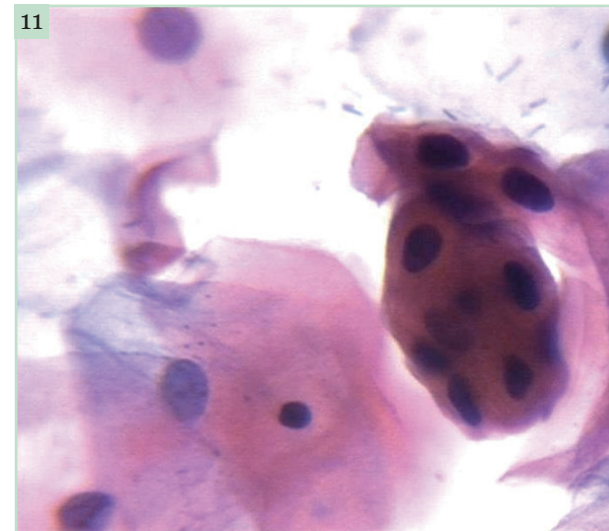
9



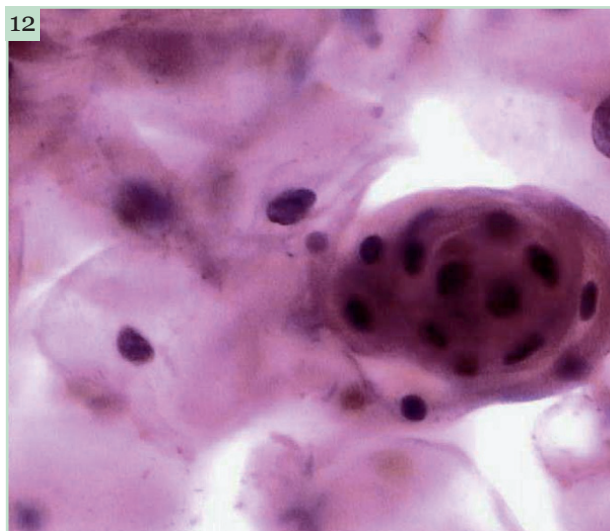
**Figura 9** - Paraqueratose. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Vários arranjos concêntricos de células escamosas pequenas poligonais ou arredondadas, com citoplasma denso, orangeofílico (queratinizado). Esses arranjos celulares são conhecidos como pérolas cornoas benignas.



**Figura 10** - Células paraqueratóticas. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Arranjo concêntrico de células pequenas, queratinizadas com núcleos picnóticos, sem atipias (pérola córnea benigna).

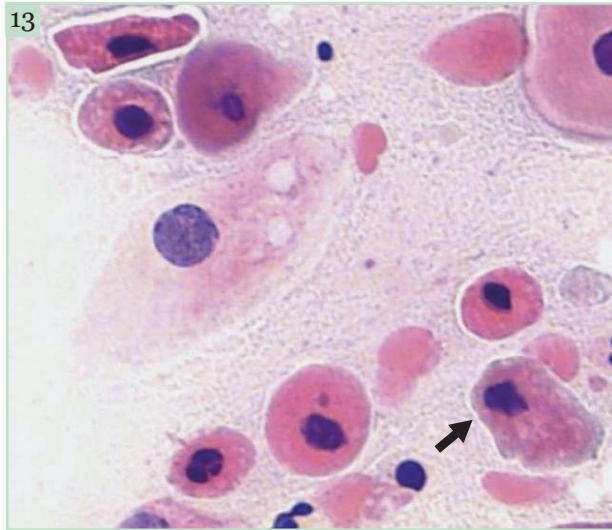


**Figura 11** - Células paraqueratóticas. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Conjunto de células em miniatura, poligonais, com citoplasma denso, eosinofílico e núcleos com cromatina condensada (picnose). Estas células podem se associar a processos inflamatórios.

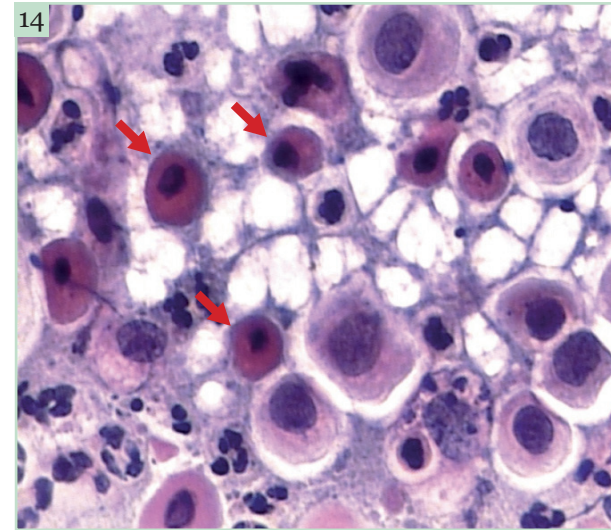


**Figura 12** - Arranjo concêntrico de células paraqueratóticas. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Observar o pequeno tamanho das células, o citoplasma denso, eosinofílico, e os núcleos picnóticos.

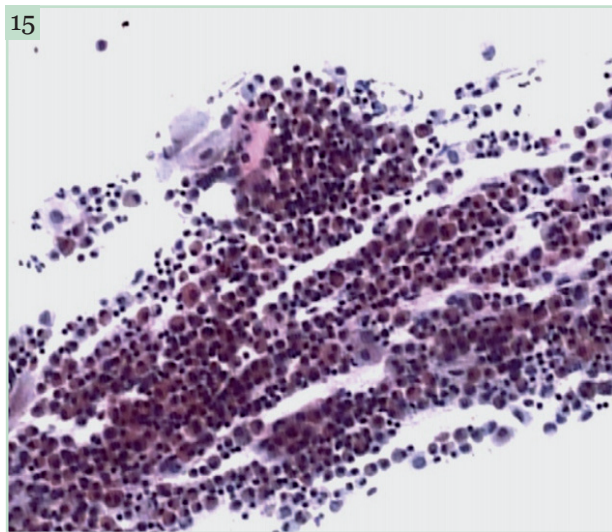
## Pseudoparaqueratose



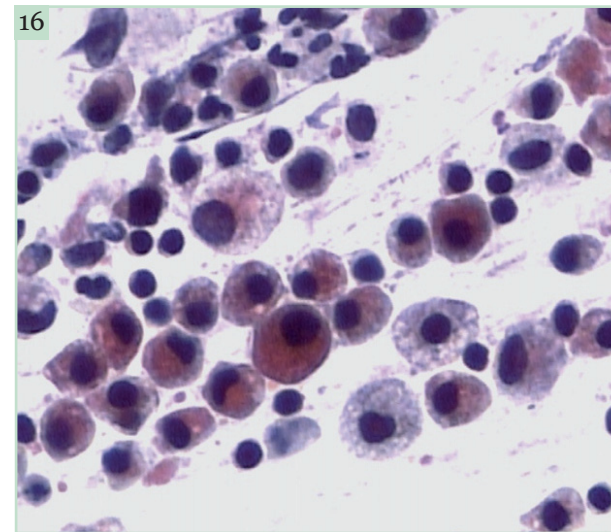
**Figura 13** - Pseudoparaqueratose associada à atrofia. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Ocorre devido a fenômenos degenerativos, e não pela produção de queratina. Observar os núcleos retraídos, enrugados (seta), com cromatina condensada.



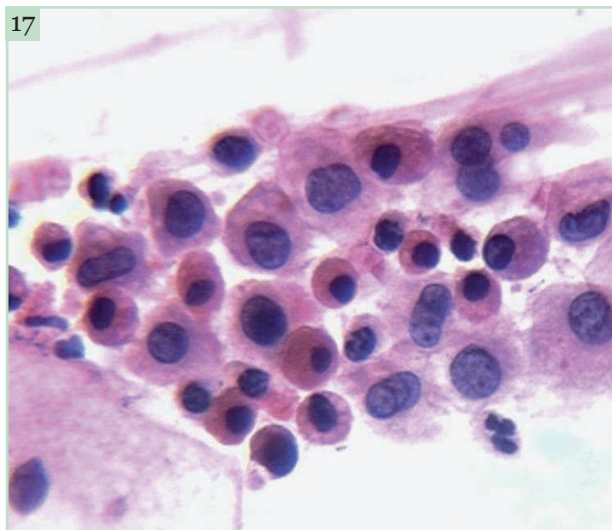
**Figura 14** - Pseudoparaqueratose associada à atrofia. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Várias células pequenas, arredondadas, com citoplasma denso, orangeofílico e núcleos revelando alterações degenerativas (setas). Estas células podem simular paraqueratose. Observar o grande número de células parabasais na figura, compatível com esfregaço atrófico.



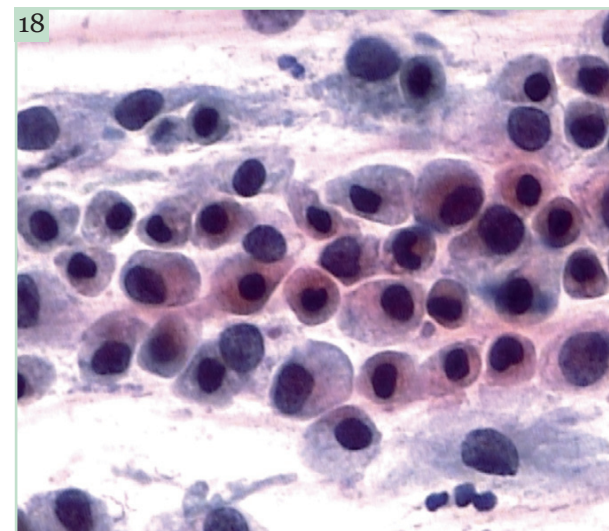
**Figura 15** - Pseudoparaqueratose. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Numerosas células pequenas, arredondadas, com citoplasma eosinofílico, em arranjos lineares. Pseudoparaqueratose atribuída à hiperplasia microglandular endocervical.



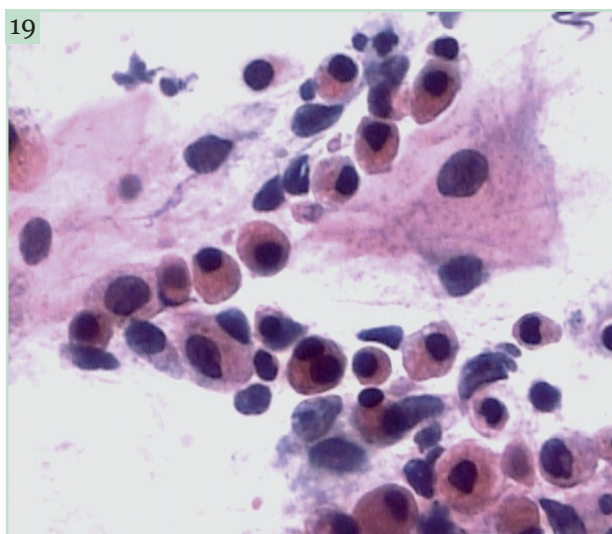
**Figura 16** - Pseudoparaqueratose. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Estas células, diferentemente das células paraqueratóticas, são arredondadas, apresentam citoplasma vacuolizado ou granular, às vezes anofílico, e núcleos excêntricos. Este padrão citológico é relacionado à hiperplasia microglandular endocervical.



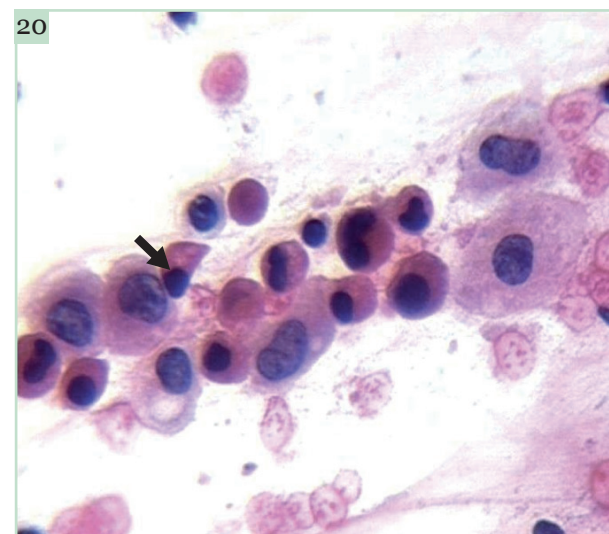
**Figura 17** - Pseudoparaqueratose. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Há nesta figura vários histiócitos ao lado de células pequenas, arredondadas, com intensa eosinofilia e núcleos excêntricos, correspondendo à pseudoparaqueratose.



**Figura 18** - Pseudoparaqueratose. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Numerosas células pseudoparaqueratóticas provavelmente associadas à hiperplasia microglandular endocervical. Às vezes exibem vacuolização e anofilia citoplasmática. Os núcleos são excêntricos com contornos regulares. Estas células se encontram imersas em muco.



**Figura 19** - Pseudoparaqueratose. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células escamosas maduras ao lado de células arredondadas, pequenas, com citoplasma às vezes vacuolizado e núcleos excêntricos. Acredita-se que estas células sejam de origem endocervical com alterações degenerativas (coagulação de proteínas citoplasmáticas), resultando na cor avermelhada do citoplasma, simulando células paraqueratóticas.



**Figura 20** - Pseudoparaqueratose. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Algumas das células pseudoparaqueratóticas são colunares (seta). Presença também de histiócitos.







# 5 Atrofia







A atrofia do epitélio escamoso da ectocérvice e da vagina é decorrente da deficiência estrogênica. Assim, não há o amadurecimento das células escamosas, e o epitélio se restringe às camadas de células basais e parabasais. Nos esfregaços, há predomínio de células parabasais, muitas vezes com alterações degenerativas, devido à frequente dessecação associada à escassez de muco endocervical. Ainda podem ocorrer alterações reativas, especialmente nos processos inflamatórios. Os esfregaços atróficos são relacionados também a um maior percentual de resultados insatisfatórios, devido à baixa celularidade das amostras. O padrão citológico atrófico é visto na infância, na pós-menopausa, no pós-parto, na pós-ooforectomia, na pós-irradiação e devido à ação de alguns medicamentos.

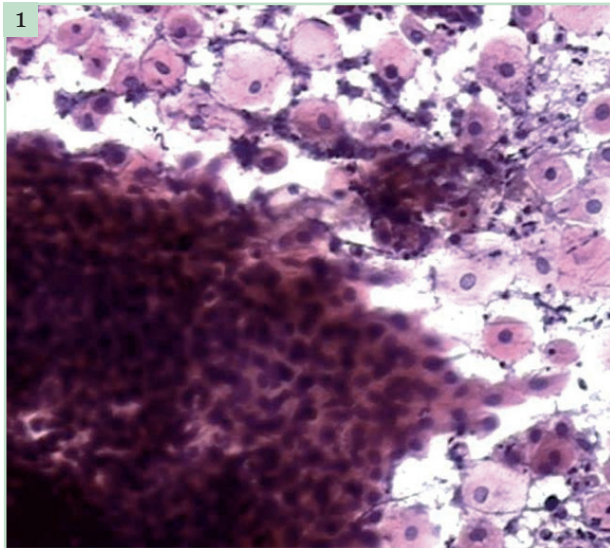
*Na pós-menopausa os seguintes padrões citológicos podem ser encontrados:*

- Padrão de células intermediárias: padrão não cíclico de células intermediárias. Ocorre geralmente na perimenopausa e no início da menopausa.
- Padrão de células parabasais cianofílicas (padrão atrófico típico), visto em qualquer fase da menopausa.
- Padrão de células parabasais eosinofílico: onde há frequente pseudoparaqueratose. É associado habitualmente aos estágios avançados da menopausa.

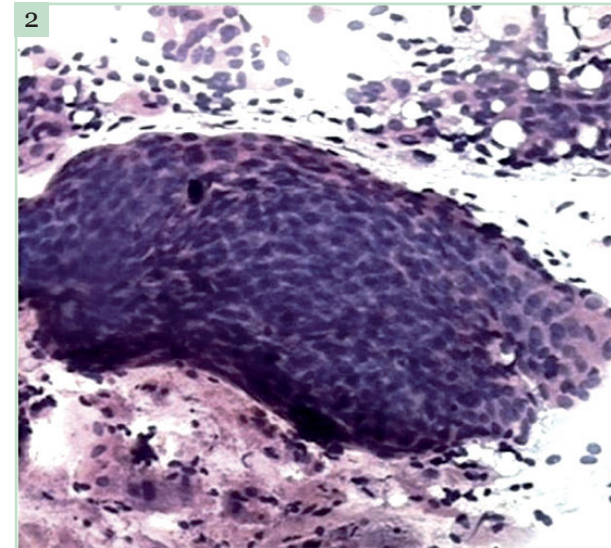
É importante ressaltar que muitas vezes o padrão citológico não tem relação com o tempo de menopausa. Por outro lado, não é obrigatório o desenvolvimento do padrão de atrofia acentuada.

*As seguintes características são relacionadas aos esfregaços citológicos na atrofia:*

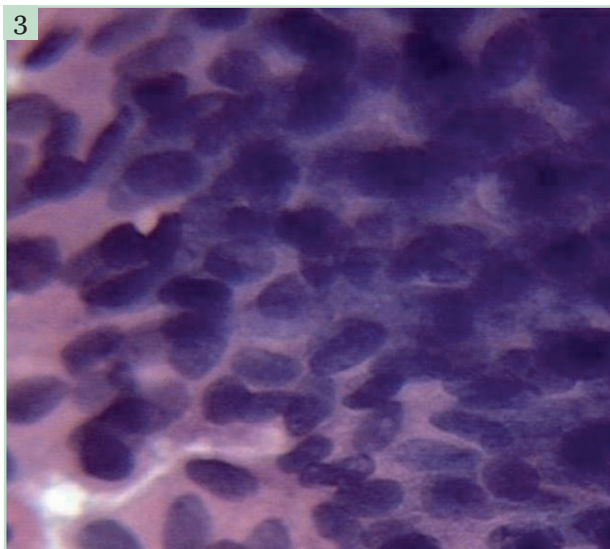
- Células parabasais isoladas e dispostas em sincícios, lembrando células endocervicais.
- Núcleos redondos ou ovais com cromatina finamente granular ou borrada.
- Núcleos desnudos.
- Glóbulos azuis: condensações de material basofílico que podem corresponder a muco espesso ou a células parabasais degeneradas.
- Células parabasais degeneradas aumentadas de volume com citoplasma vacuolizado, picnose e cariorrexe.
- Pseudoparaqueratose: células orangiofílicas devido à necrose coagulativa.
- Células de configuração anormal.
- Histiócitos multinucleados.
- “Fundo” granular com escassa flora bacteriana.



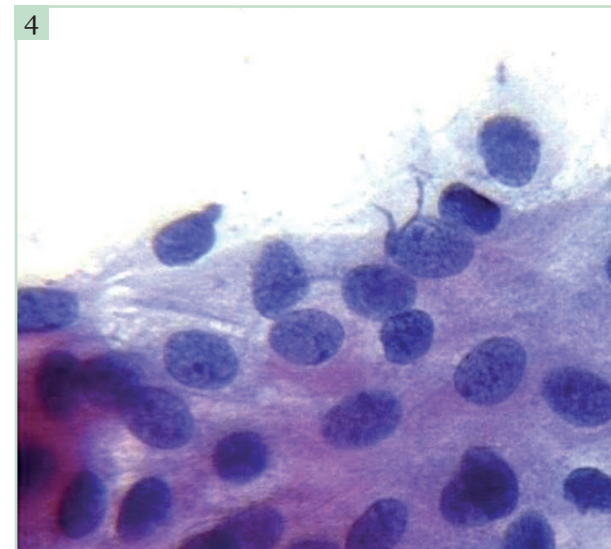
**Figura 1** - Atrofia. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Células parabasais isoladas e distribuídas em agrupamentos pseudossinciciais. Os limites citoplasmáticos são indistintos nas células agrupadas.



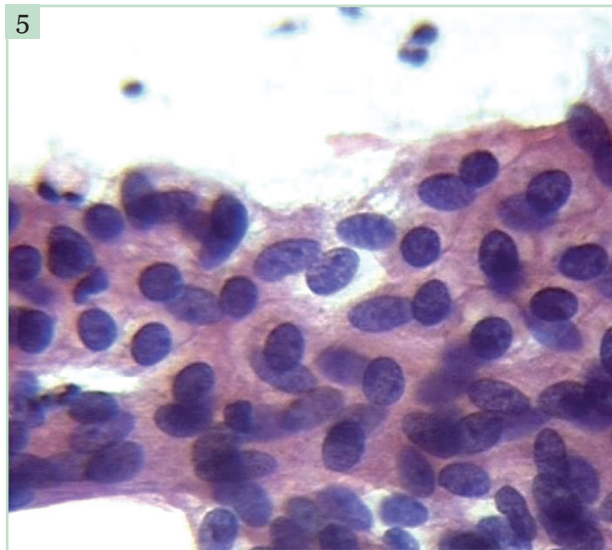
**Figura 2** - Atrofia. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Agrupamento pseudossincicial de células parabasais. Os limites citoplasmáticos são mal definidos. Esse tipo de conjunto celular pode ser confundido com aqueles encontrados no carcinoma *in situ*. Contudo, as bordas nucleares lisas auxiliam na caracterização dessas células como benignas.



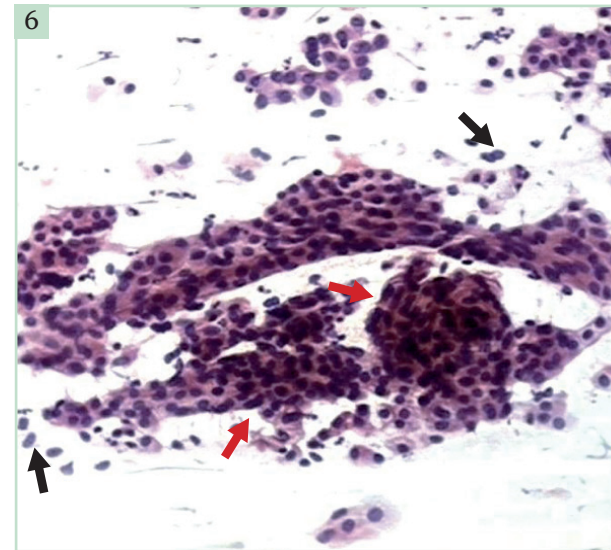
**Figura 3** - Atrofia. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células parabasais em agrupamento pseudossincicial. Os limites citoplasmáticos são mal definidos. Apesar da sobreposição nuclear, há disposição unidirecional dos núcleos. Estes são alongados, aumentados de volume. As bordas nucleares são lisas, com cromatina finamente granular. As células na margem do conjunto mostram citoplasma mais bem definido.



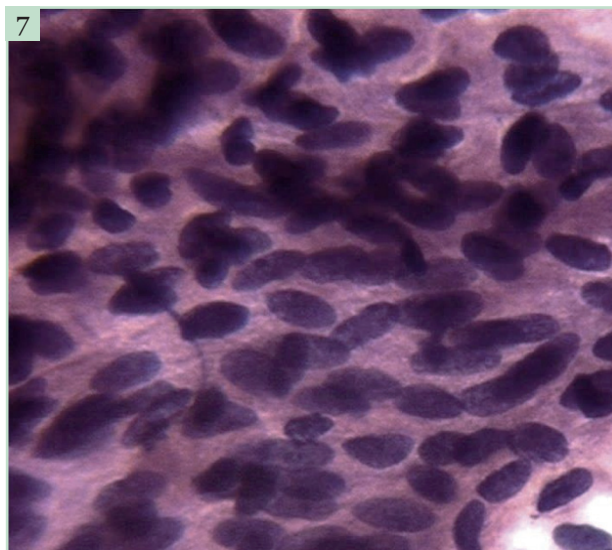
**Figura 4** - Atrofia. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células parabasais agrupadas em arranjo pseudossincicial. Observar os limites citoplasmáticos mal definidos, os núcleos voluminosos, tendendo a ovalados, com bordas lisas e cromatina finamente granular.



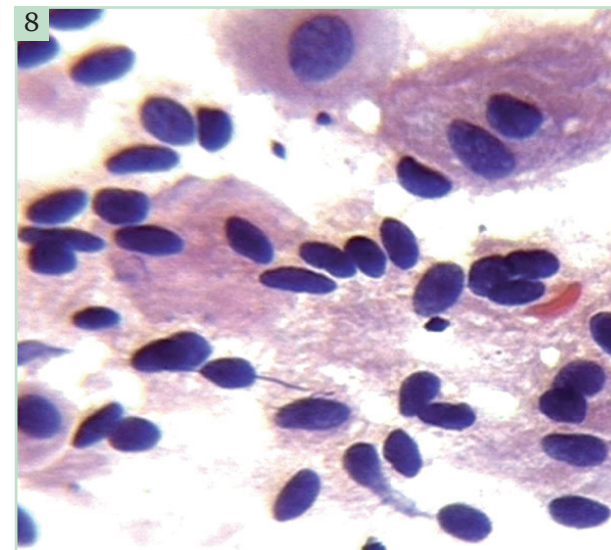
**Figura 5** - Atrofia. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Agrupamento de células parabasais lembrando células glandulares endocervicais. Às vezes não é fácil distinguir esses dois tipos celulares na atrofia.



**Figura 6** - Atrofia. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Vários agrupamentos pseudossinciciais de células parabasais e frequentes núcleos desnudos (setas). Há discreta alteração da polaridade nuclear em alguns conjuntos (setas vermelhas).

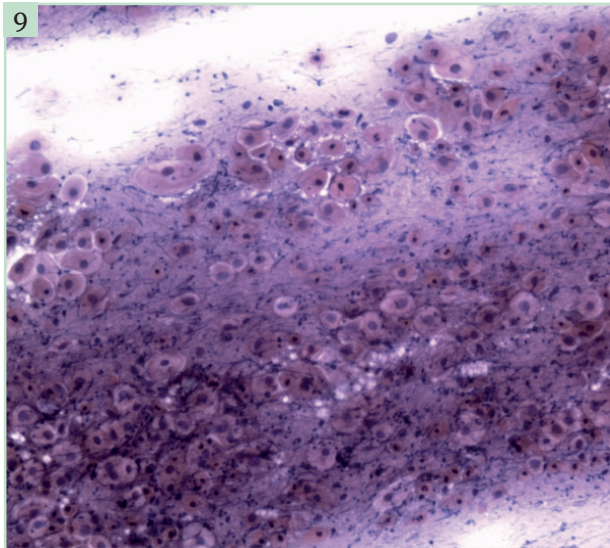


**Figura 7** - Atrofia. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Agrupamento pseudossincicial de células parabasais. Observar os limites citoplasmáticos indistintos e os núcleos volumosos, alongados, com cromatina finamente granular. As bordas nucleares são lisas, e a polaridade nuclear está conservada (núcleos com disposição unidirecional).

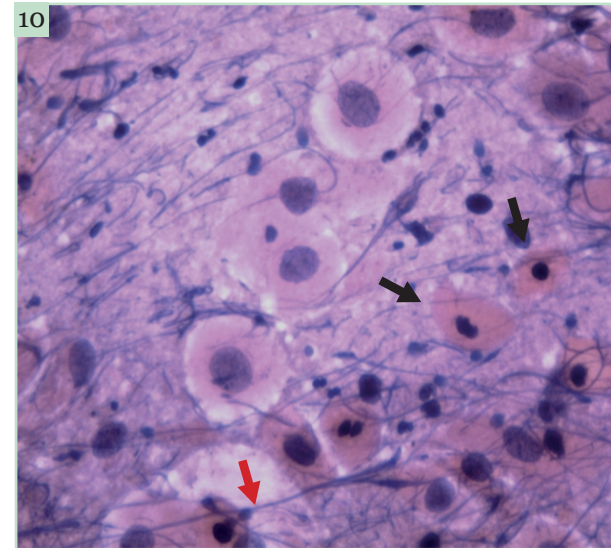


**Figura 8** - Atrofia. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Vários núcleos desnudos de células parabasais. Devido à fragilidade do citoplasma das células, ocorre a sua destruição durante a confecção do esfregaço. Este padrão é conhecido como autolítico.

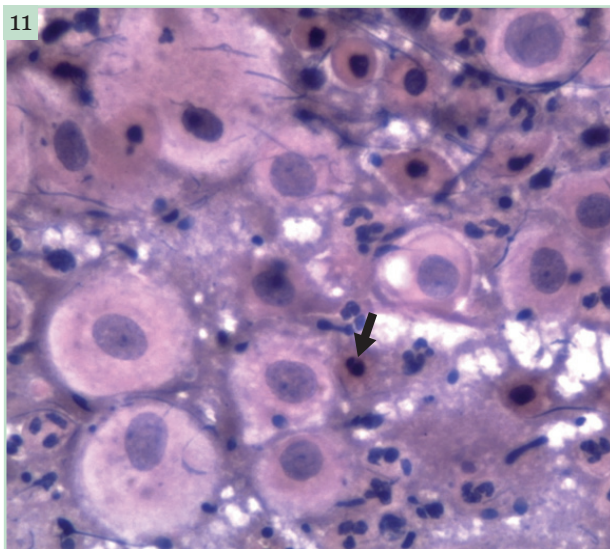




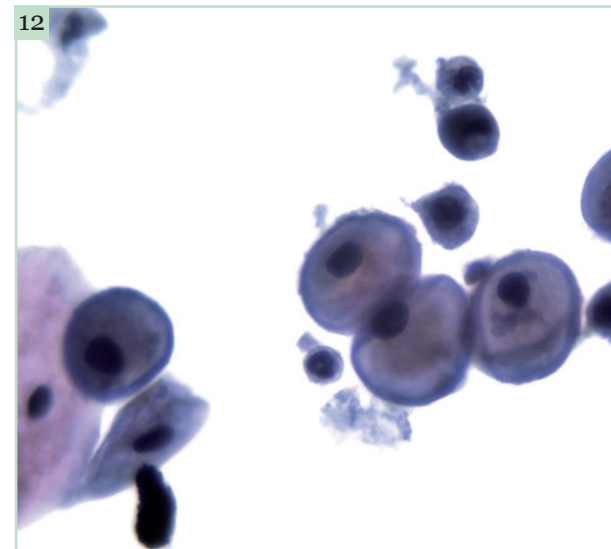
**Figura 9** - Atrofia. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Células escamosas parabasais isoladas revelando alterações inflamatórias. Corresponde à vaginite atrófica e é geralmente associada à atrofia avançada.



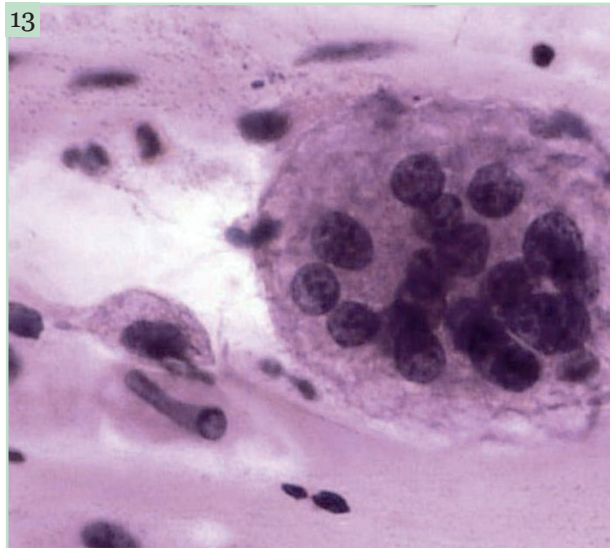
**Figura 10** - Atrofia. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. “Fundo” granular, não sendo possível a identificação da flora vaginal. Há frequente pseudoparaqueratose (setas), comum na vaginite atrófica. Há filamentos basofílicos, resultantes da lise nuclear (seta vermelha).



**Figura 11** - Vaginite atrófica. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células parabasais isoladas com pseudoeosinofilia e tumefação nuclear. Presença de células pseudoparaqueratóticas (seta). Há vários neutrófilos e piócitos.



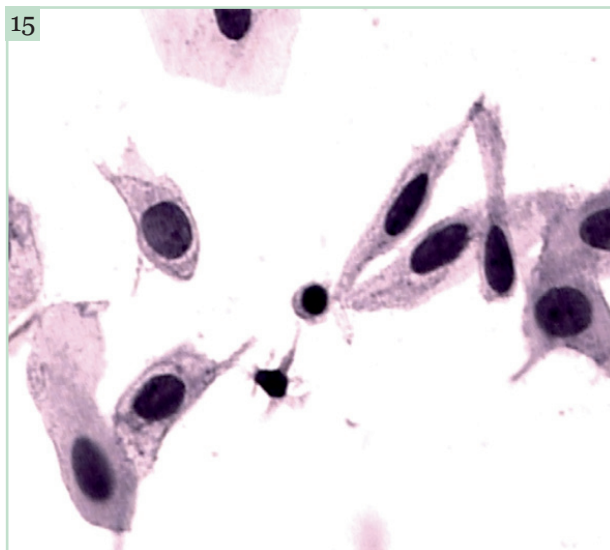
**Figura 12** - Atrofia. Amostra cervicovaginal, citologia de meio líquido, Papanicolaou, 400x. Células escamosas parabasais contendo glicogênio citoplasmático (observar a cor acastanhada do citoplasma, especialmente na sua porção mais central). Este padrão é raramente visto nos esfregaços atróficos e é referido como atrofia androgênica.



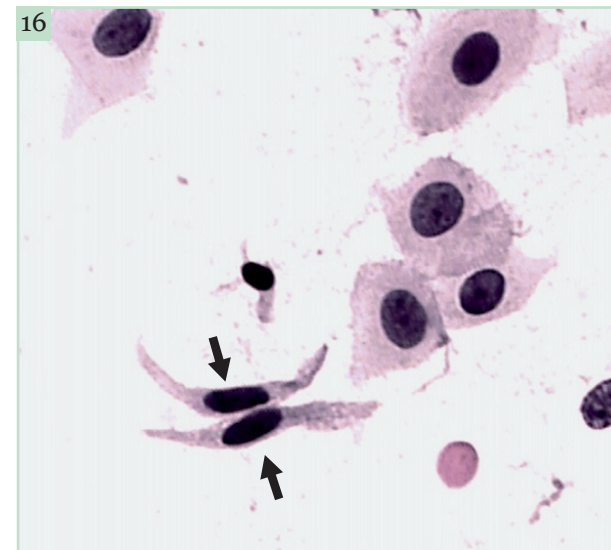
**Figura 13** - Atrofia. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Histiócitos mono e multinucleados. Estas células são comuns na atrofia, e a sua presença não tem causa determinada.



**Figura 14** - Atrofia. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. “Fundo” granular lembrando diátese tumoral (ver capítulo 8). Célula pleomórfica orangeofílica (devido à coagulação das proteínas citoplasmáticas) com cariorrexe (seta), podendo simular uma célula displásica ou maligna.

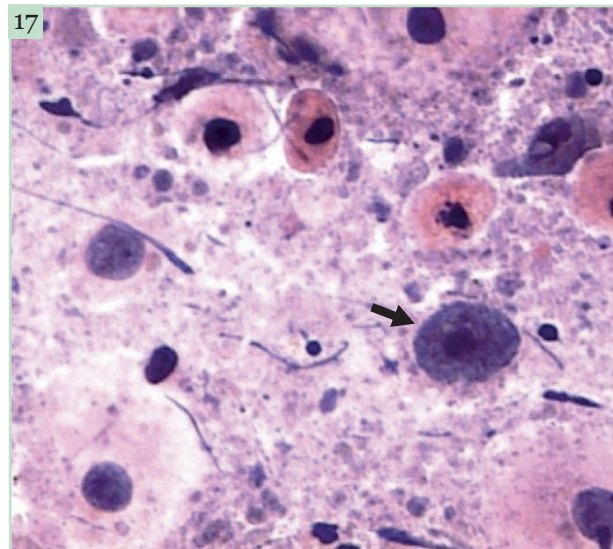


**Figura 15** - Atrofia. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células alongadas podem ser vistas em alguns esfregaços atróficos e se assemelham às células em fibra do carcinoma escamoso. É importante observar nesta figura a ausência de anormalidades nucleares.

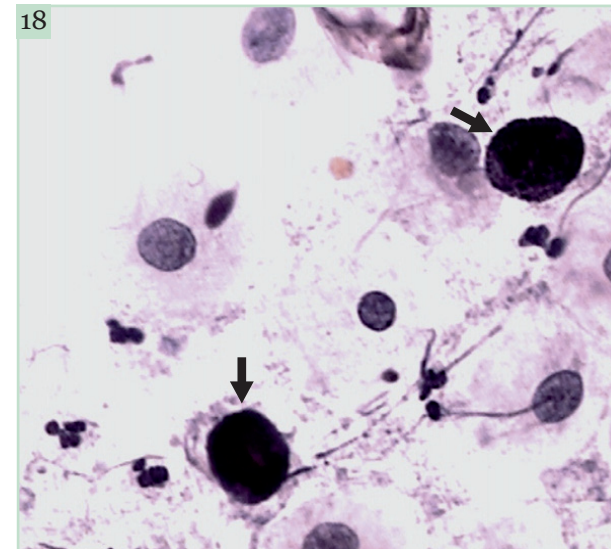


**Figura 16** - Atrofia. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Ao lado de células parabasais arredondadas, outras alongadas com núcleos sem anormalidades (setas). Quando essas células são numerosas, devem ser interpretadas com cuidado. É necessário terapêutica estrogênica de curta duração com repetição do exame citológico para excluir com segurança lesão significativa.





**Figura 17** - Atrofia. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. “Fundo” granular. Células pseudoparaqueratóticas. Estrutura basofílica de natureza incerta, podendo corresponder a condensação de muco ou a célula parabasal degenerada. Essa estrutura é conhecida como glóbulo azul (seta).



**Figura 18** - Atrofia. Glóbulos azuis (setas). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. A principal dificuldade considerando os glóbulos azuis é a sua diferenciação com núcleos desnudos anormais de células displásicas ou malignas. Observar que nos glóbulos azuis não se identifica estrutura de cromatina, uma característica nuclear.



# 6 Atipia de Células Escamosas de Significado Indeterminado





A categoria “atipia de células escamosas de significado indeterminado” (ASCUS) foi introduzida em 1988 pelo Sistema Bethesda de nomenclatura diagnóstica em citopatologia ginecológica. O objetivo da criação dessa nova terminologia foi estabelecer e padronizar os critérios citomorfológicos nas condições associadas a anormalidades nucleares em células escamosas, que ultrapassam em intensidade aquelas atribuídas aos processos reativos, mas não preenchem todos os critérios associados às displasias. Com a implantação dessa categoria diagnóstica, terminologias ultrapassadas e confusas foram eliminadas, facilitando a comunicação entre os laboratórios e os clínicos.

Em 2001 a categoria ASCUS passou a se chamar “atipia de células escamosas” (ASC). Nesta última versão do sistema Bethesda, ASC representa alterações citológicas sugestivas de lesão intraepitelial escamosa, mas que, quantitativa ou qualitativamente, são insuficientes para o seu diagnóstico definitivo. A frequência da categoria ASC não deve ultrapassar 5% do total de exames em laboratórios de citopatologia, exceto naqueles centros de referência para pacientes com lesões do colo uterino. É estabelecido ainda que o número de casos de ASC não deve exceder duas a três vezes aquele das lesões intraepiteliais escamosas em um serviço de citopatologia.

*A atipia de células escamosas inclui dois subgrupos:*

- Atipia de células escamosas de significado indeterminado (ASC-US), correspondendo a maioria dos casos.
- Atipia de células escamosas, não sendo possível excluir lesão intraepitelial escamosa de alto grau (ASC-H).

Do ponto de vista clínico, é importante a diferenciação entre ASC-US e ASC-H, uma vez que apresentam diferentes riscos de associação com lesão intraepitelial escamosa e as pacientes serão submetidas a condutas diversas. A subcategoria ASC-US se associa à lesão intraepitelial escamosa em aproximadamente 10% dos casos, enquanto que no ASC-H essa associação pode chegar a 42%, com percentual significativo de lesões de alto grau.

## 6.1 ASC-US

Compreende as alterações citológicas sugestivas mas não definitivas para o diagnóstico de lesão intraepitelial escamosa de baixo grau.

### **Critérios Citomorfológicos:**

- Células escamosas maduras superficiais ou intermediárias comprometidas.
- Aumento nuclear (2,5 a 3 vezes o tamanho do núcleo de uma célula intermediária normal).
- Normocromasia ou leve hipercromasia nuclear.
- Borda nuclear lisa ou discretamente irregular.

- Cromatina finamente granular uniformemente distribuída ou cromatina compacta.
- Ausência de alterações citopáticas definitivas pelo HPV.

#### **Condições Que Podem Simular ASC-US:**

- Alterações reativas - as alterações nucleares são difusas e geralmente associadas a fenômenos degenerativos (pseudoeosinofilia, vacuolização citoplasmática, halos perinucleares, entre outros).
- Deficiência de ácido fólico/vitamina B12 (citomegalia, discreto aumento do volume nuclear, núcleos dobrados).
- Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (alterações nucleares mais significativas, núcleos das células intermediárias 3 vezes maiores que aqueles das células intermediárias normais, irregularidades das bordas nucleares e hipercromasia mais acentuada que aquelas relacionadas a ASC-US).

## **6.2 ASC-H**

Compreende as alterações citológicas sugestivas mas não definitivas para o diagnóstico de lesão intraepitelial escamosa de alto grau. Anteriormente, a maioria destes casos era conhecida como metaplasia escamosa imatura atípica. Correspondem a aproximadamente 5%-10% dos casos da categoria geral ASC.

#### **Critérios Citomorfológicos:**

- Aumento nuclear (1,5-2 vezes o tamanho do núcleo de uma célula metaplásica normal).
- Aumento da relação nucleocitoplasmática (maior que na célula metaplásica escamosa normal).
- Leve hipercromasia nuclear.
- Leve irregularidade nuclear.
- Cromatina finamente granular uniformemente distribuída ou condensada.

#### **Condições Que Podem Simular ASC-H:**

- Metaplasia escamosa imatura.
- Células de reserva.
- Lesão intraepitelial escamosa de alto grau.
- Carcinoma.



Há outras anormalidades incluídas na categoria de células escamosas atípicas de significado indeterminado. São elas:

### 6.3 Reparo Atípico

As células envolvidas são de origem mal definida (metaplásicas escamosas ou glandulares) e apresentam alterações que excedem aquelas relacionadas ao processo de reparação padrão.

#### **Características:**

- Variação significativa do tamanho nuclear.
- Cromatina de distribuição irregular ou grosseiramente granular.
- Nucléolo às vezes múltiplo variando de tamanho e forma.
- Tendência à dissociação celular.
- Discreta perda da polaridade nuclear, com sobreposição celular.

De acordo com o Sistema Bethesda (2001), a reparação atípica pode ser subclassificada como ASC-US ou ASC-H, dependendo da intensidade das alterações nucleares. Na verdade é difícil o enquadramento dessa condição até mesmo como atipia de células escamosas de significado indeterminado, já que nem sempre é possível determinar a origem, escamosa ou glandular, das células envolvidas. Por outro lado, na reparação atípica a dificuldade de diferenciação não é com lesão intraepitelial escamosa de baixo grau ou lesão intraepitelial escamosa de alto grau, como ocorre em relação ao ASC-US e ASC-H, respectivamente. Na reparação atípica a diferenciação citológica deve ser feita especialmente com carcinoma escamoso de grandes células não queratinizante e adenocarcinoma.

Diante dessas considerações parece pouco esclarecedor aplicar a terminologia ASC-US ou ASC-H ao reparo atípico. Esses casos poderiam ser classificados apenas como reparação atípica, incluindo-se um comentário adicional assinalando a dificuldade no diagnóstico diferencial com neoplasias malignas. Uma orientação deve ser dada no sentido de se realizar exame colposcópico e biópsia, caso seja identificada lesão significativa. Quando não se encontram anormalidades colposcópicas, é indicado repetição do exame citológico dentro de 3 meses para acompanhar a evolução do processo.

#### **Condições Que Podem Simular Reparação Atípica:**

- Carcinoma escamoso não queratinizante de grandes células.
- Adenocarcinoma endocervical.
- Reparação.



## 6.4 Células Paraqueratóticas Atípicas

Representam células escamosas queratinizadas em miniatura, com citoplasma denso, habitualmente orangeofílico, com pleomorfismo (formas caudadas ou alongadas) e/ou exibindo aumento ou hiper Cromasia nuclear. As células paraqueratóticas atípicas são consideradas por alguns autores como pequenos disqueratócitos. Às vezes células escamosas anormalmente queratinizadas são do tamanho-padrão e revelam aumento nuclear, hiper Cromasia, cromatina condensada e leves irregularidades da borda nuclear. Neste último caso, essas células (disqueratócitos), dependendo da intensidade das alterações nucleares, podem representar ASC-US ou lesão intraepitelial escamosa.

### **Condição Que Pode Simular Paraqueratose Atípica:**

- Pseudoparaqueratose associada a alterações degenerativas. Ocorre principalmente nos esfregaços atróficos.

## 6.5 Atipia de Células Escamosas Associadas à Atrofia

Representam células com aumento nuclear no mínimo 2 vezes o tamanho de um núcleo normal, com hiper Cromasia nuclear, irregularidades do contorno ou distribuição da cromatina ou marcado pleomorfismo na forma de células em raquete ou fusiformes. Parece que a hiper Cromasia e a irregularidade da borda nuclear representam as alterações de maior risco para o diagnóstico de lesão subsequente.

Essa condição é diagnosticada como ASC-US pela maioria dos autores, provavelmente devido a sua baixa frequência de associação com lesão significativa no exame histopatológico. Contudo, aqui há uma aparente discrepância na terminologia, uma vez que as células com alterações nucleares são imaturas devido à atrofia e portanto seria aparentemente mais apropriado incluir esse quadro citológico no subgrupo ASC-H. Para evitar discussões nesse sentido, é melhor categorizar essas alterações como “Atipia de células escamosas associada à atrofia - ASC”, não subclassificando-a, ou seja, não incluindo-a na categoria ASC-US ou ASC-H. Em caso de dúvida é recomendado o teste estrogênico de proliferação celular.

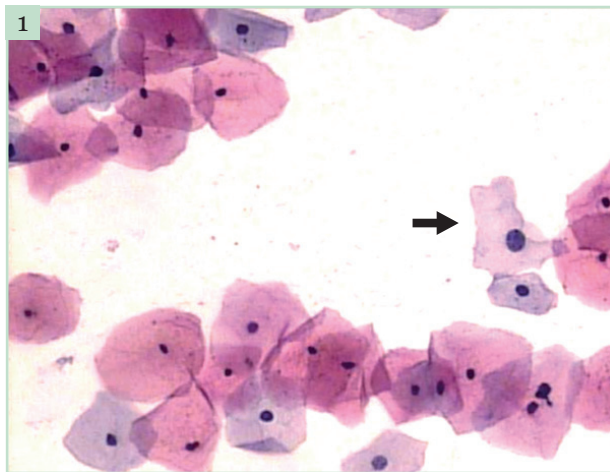
### **Condições Que Podem Simular Atipia Associada à Atrofia:**

- Alterações reativas e/ou degenerativas relacionadas à atrofia - a ausência de irregularidade nuclear e a cromatina mal definida auxiliam na diferenciação com atipia associada à atrofia.

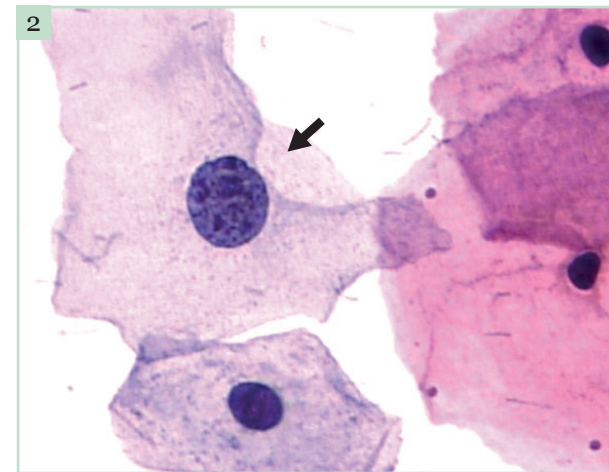


*Assinalamos que pode haver alguma discordância com relação à interpretação de algumas imagens microscópicas. Contudo, além da subjetividade na avaliação citológica, deve ser considerado que as figuras fazem parte de um contexto. O diagnóstico citológico representa, portanto, o padrão citológico geral da amostra, e não contempla apenas um campo microscópico.*

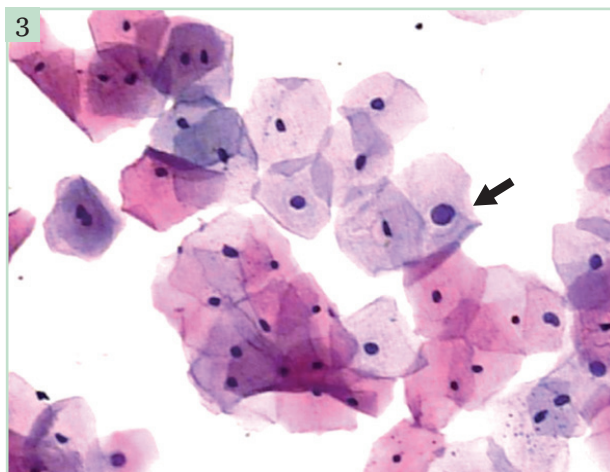
## ASC-US



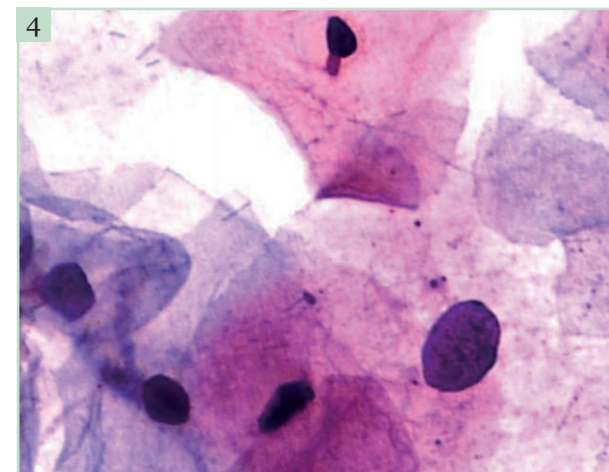
**Figura 1** - ASC-US. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Células escamosas superficiais e intermediárias. Uma das células exibe núcleo discretamente aumentado de volume (seta).



**Figura 2** - ASC-US. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Célula intermediária com aumento nuclear (aproximadamente 2,5 vezes o tamanho do núcleo de uma célula intermediária normal).

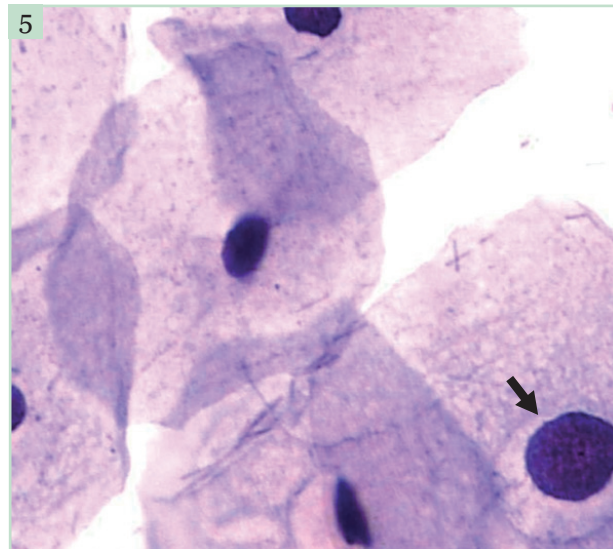


**Figura 3** - ASC-US. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Agrupamentos de células superficiais e intermediárias. Uma das células (seta) revela núcleo aumentado de volume (em torno de 2,5 vezes o tamanho do núcleo de uma célula intermediária normal).

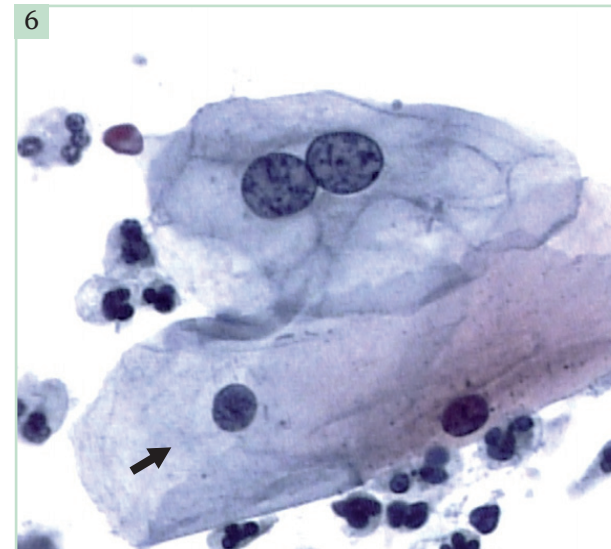


**Figura 4** - ASC-US. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Célula intermediária com núcleo discretamente aumentado de volume com leve ondulação da borda nuclear. A cromatina é finamente granular.





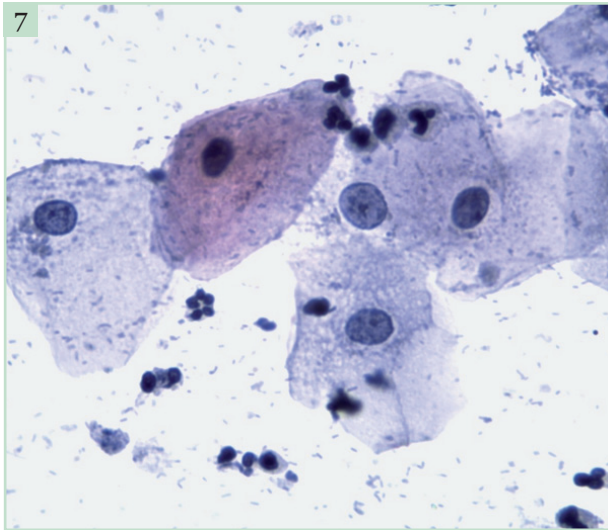
**Figura 5** - ASC-US. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células escamosas maduras, uma delas com aumento nuclear (seta) (aproximadamente 2,5 vezes o tamanho do núcleo de uma célula intermediária normal).



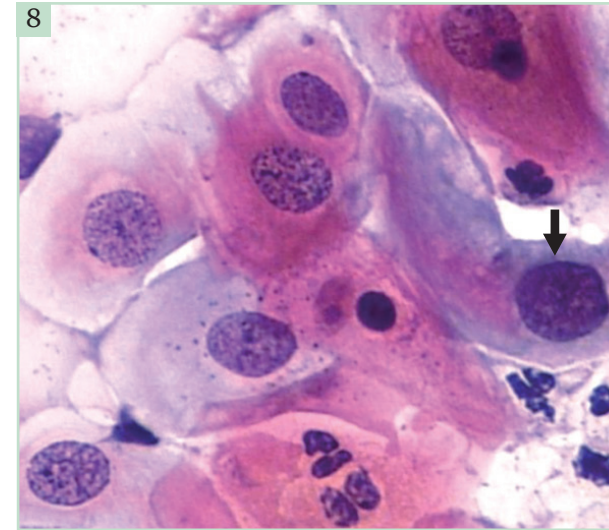
**Figura 6** - ASC-US. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Célula escamosa intermediária exibindo binucleação. Os núcleos são aproximadamente três vezes o tamanho do núcleo da célula normal marcada (seta).



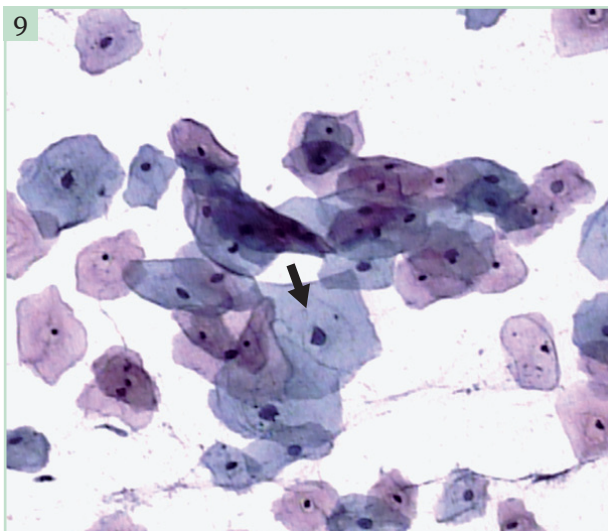
## Condições Que Podem Simular ASC-US



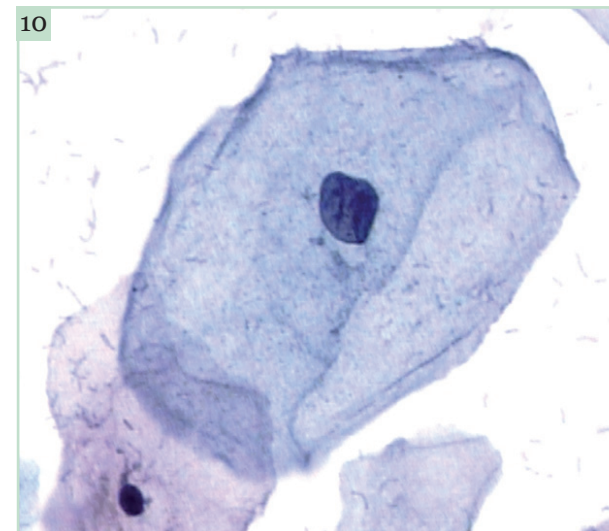
**Figura 7** - Células escamosas com alterações reativas. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Células escamosas com aumento nuclear difuso, algumas com halo perinuclear, associados a processo inflamatório. Na categoria ASC-US o aumento nuclear é focal e geralmente há hiper Cromasia nuclear.



**Figura 8** - Células escamosas com alterações reativas. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Aumento nuclear difuso, evidenciando-se uma célula com núcleo mais hiper Cromático, com borda levemente ondulada (seta). As alterações citoplasmáticas degenerativas (pseudoeosinofilia e anofilia) reforçam a natureza benigna das alterações.



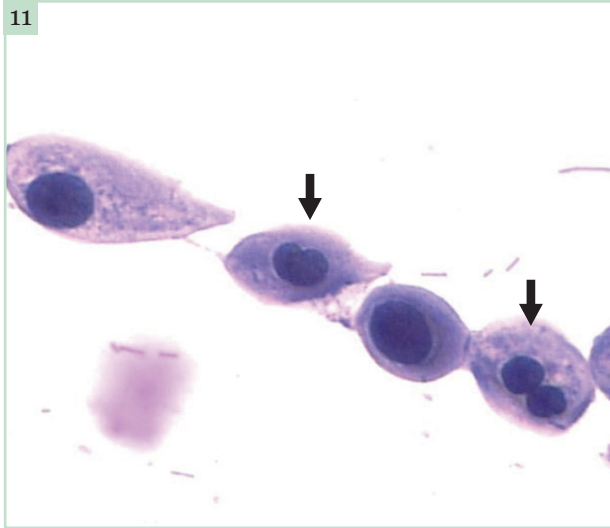
**Figura 9** - Alterações celulares associadas à deficiência de ácido fólico/vitamina B12. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Nesta figura, há citomegalia e discreto aumento nuclear. Há um núcleo dobrado (seta). A frequente citomegalia é relacionada à deficiência de ácido fólico/vitamina B12. Este padrão citológico não corresponde a ASC-US.



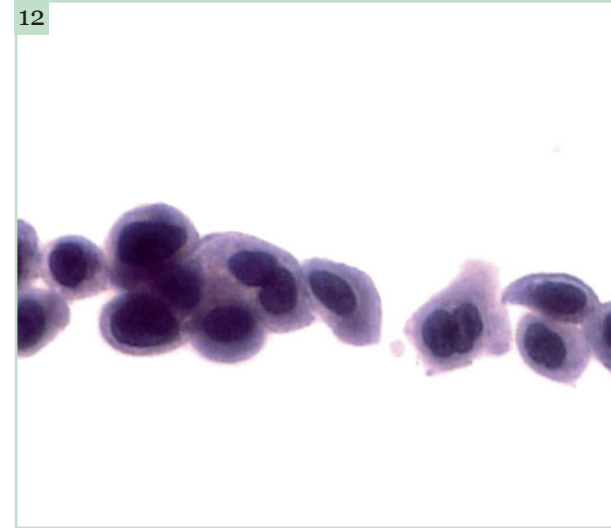
**Figura 10** - Alterações celulares associadas à deficiência de ácido fólico/vitamina B12. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Nesta figura se observa citomegalia, além de núcleo levemente aumentado de volume e dobrado, características associadas à deficiência de ácido fólico/vitamina B12. Nesse caso, é aconselhável suplementação vitamínica e reavaliação citológica dentro de seis meses.



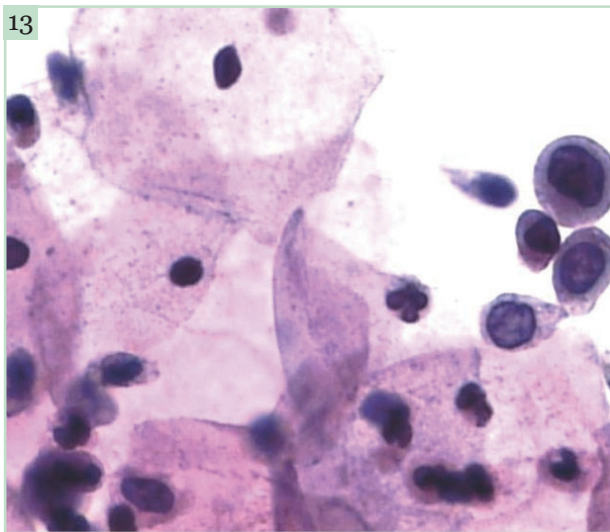
## ASC-H



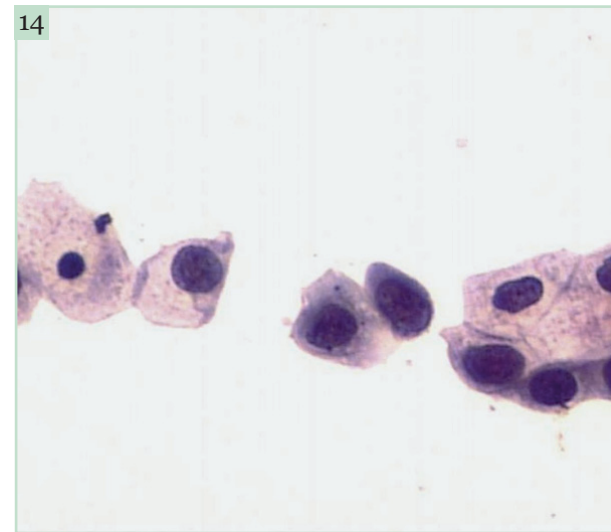
**Figura 11** - ASC-H. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células metaplásicas imaturas com aumento nuclear, leve irregularidade da borda nuclear e cromatina finamente granular. Duas das células são binucleadas (setas). O diagnóstico diferencial deve ser feito com NIC 2, onde as células anormais exibem núcleos mais irregulares com maior conteúdo cromático.



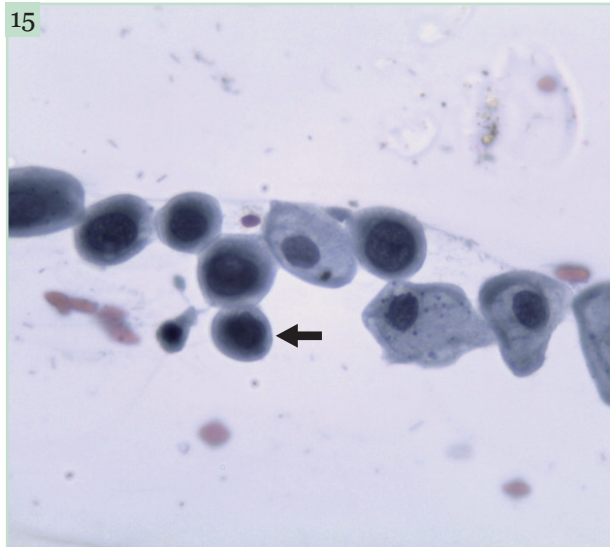
**Figura 12** - ASC-H. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células de reserva e metaplásicas imaturas exibindo aumento nuclear, hiper cromasia e cromatina finamente granular. As bordas nucleares são levemente irregulares. As alterações podem ser de natureza degenerativa, associadas a condiloma imaturo (lesão intraepitelial escamosa de baixo grau) ou podem representar NIC 2.



**Figura 13** - ASC-H. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células metaplásicas escamosas imaturas com discreto aumento nuclear e borda levemente irregular. A cromatina é finamente granular e às vezes parece degenerada. O diagnóstico diferencial deve ser feito com lesão intraepitelial escamosa de alto grau.



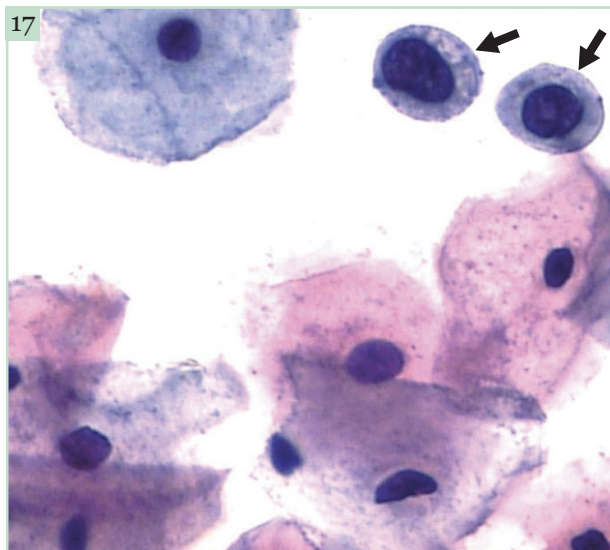
**Figura 14** - ASC-H. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células metaplásicas escamosas imaturas com aumento nuclear, hiper cromasia e discreta irregularidade nuclear. As bordas nucleares são relativamente lisas, e a cromatina delicada, sendo mais cauteloso enquadrar esse quadro citológico como ASC-H.



**Figura 15** - ASC-H. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células metaplásicas escamosas imaturas exibindo discreto aumento nuclear, hipercromasia, leve irregularidade da borda nuclear (seta) e cromatina finamente granular, às vezes de aspecto borrado. Podem corresponder a células de lesão de alto grau com alterações degenerativas sobrepostas.



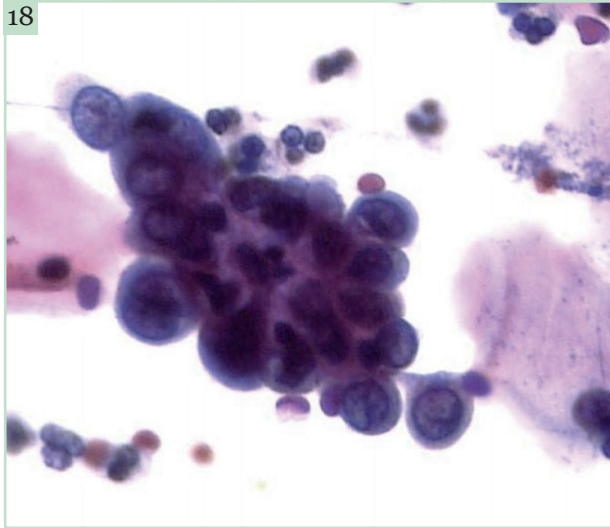
**Figura 16** - ASC-H. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células metaplásicas escamosas imaturas revelando aumento nuclear, hipercromasia e leve irregularidade nuclear. As alterações nucleares são discretas. Poderia corresponder a condiloma imaturo (variante da lesão intraepitelial escamosa de baixo grau). O citoplasma das células relativamente abundante e as leves alterações nucleares são insuficientes para classificar o quadro citológico como lesão intraepitelial escamosa de alto grau.



**Figura 17** - ASC-H. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células escamosas superficiais e intermediárias. Observar apenas duas células metaplásicas imaturas (setas) com discreto aumento nuclear, leve irregularidade da borda nuclear e hipercromasia. A cromatina é finamente granular. A escassez de células com alterações nucleares e a sutileza dessas alterações autorizam a sua classificação como ASC-H.



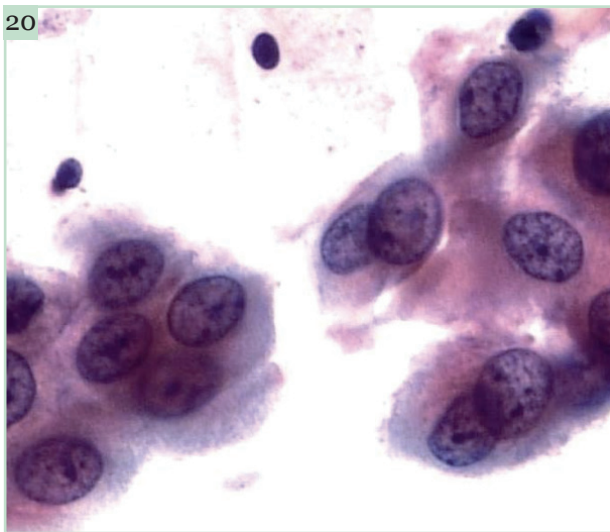
## Condições Que Podem Simular ASC-H



**Figura 18** - Células de reserva sem anormalidades nucleares. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Devido à imaturidade própria destas células pode ser difícil a diferenciação com ASC-H (mais figuras no capítulo 1).



**Figura 19** - Células de reserva e metaplásicas escamosas imaturas. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. A relação nucleocitoplasmática elevada é própria dessas células, porém não há alterações nucleares.

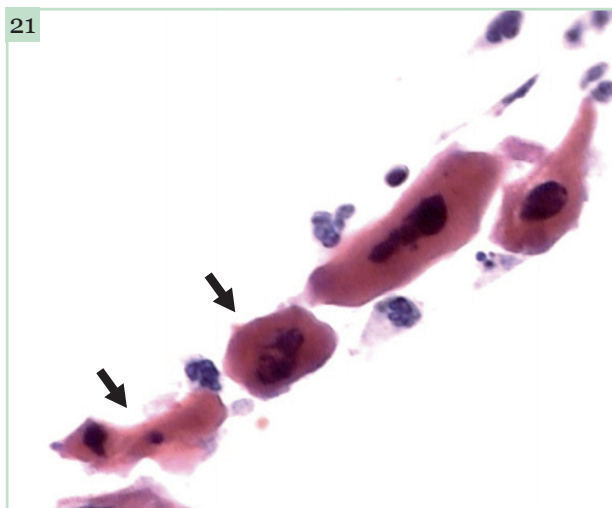


**Figura 20** - Células metaplásicas escamosas imaturas. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Os núcleos são volumosos, porém a relação nucleocitoplasmática está dentro dos limites de normalidade para esse tipo de célula. Não há irregularidades das bordas nucleares. A cromatina é finamente granular, evidenciando-se cromocentros.

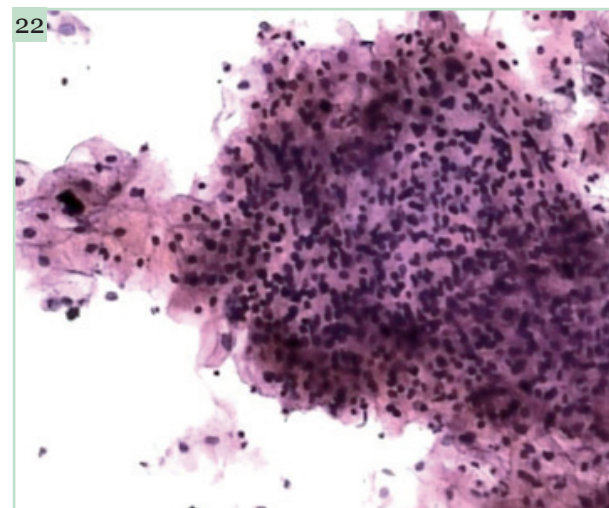


## Paraqueratose Atípica

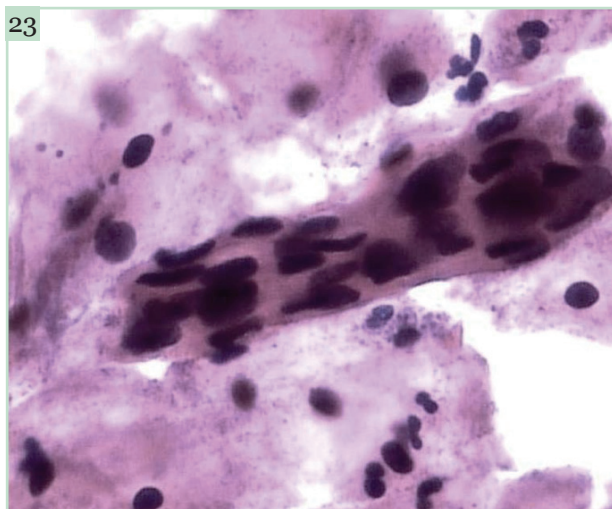
A paraqueratose atípica é incluída na subcategoria ASC-US ou ASC-H, dependendo da intensidade das alterações nucleares.



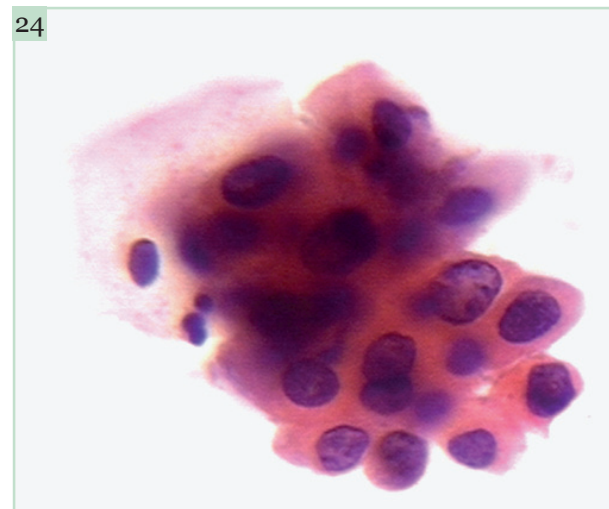
**Figura 21** - ASC-US. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células paraqueratóticas com pleomorfismo e atipia nuclear. Há alterações nucleares degenerativas sobrepostas (setas).



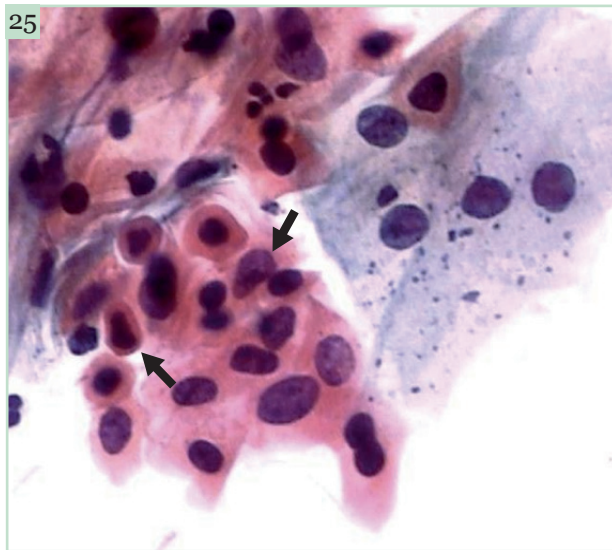
**Figura 22** - ASC-US. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Agrupamento de disqueratócitos com discretas alterações nucleares.



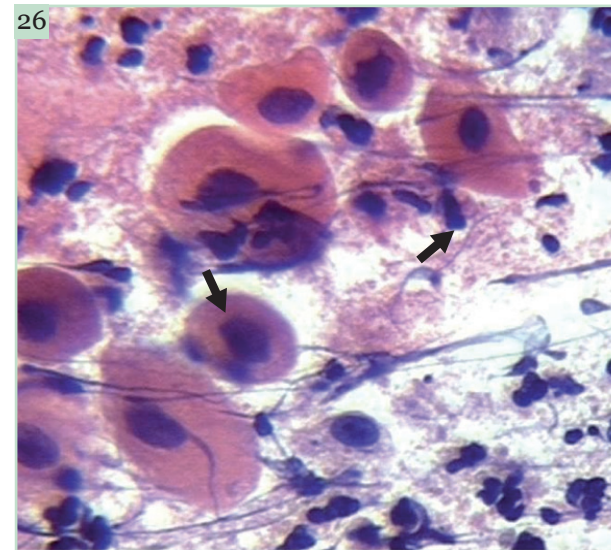
**Figura 23** - ASC-US. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Arranjo linear de células paraqueratóticas com núcleos alongados, com discreta variação do tamanho, hiper Cromáticos.



**Figura 24** - ASC-H versus lesão intraepitelial escamosa de alto grau queratinizante. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células paraqueratóticas atípicas. Observar as alterações nucleares significativas.



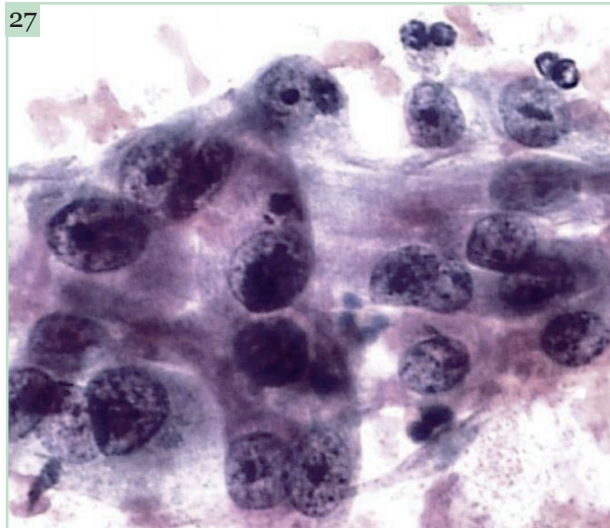
**Figura 25** - ASC-H. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. As células paraqueratóticas exibem aumento do núcleo e às vezes aumento da relação nucleocitoplasmática, evidenciando-se inclusive bordas nucleares irregulares (setas). A cromatina é frequentemente condensada, característica das células queratinizadas.



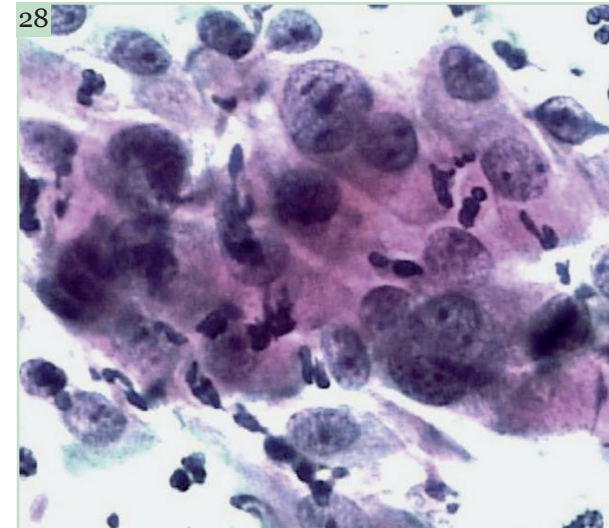
**Figura 26** - Pseudoparakeratose associada à atrofia. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Na atrofia avançada, células parabasais degeneradas (coagulação das proteínas citoplasmáticas) podem apresentar orangeofilia e às vezes aparente irregularidade nuclear também de natureza degenerativa, simulando paraqueratose atípica. Mais figuras sobre o tema no Capítulo 4.



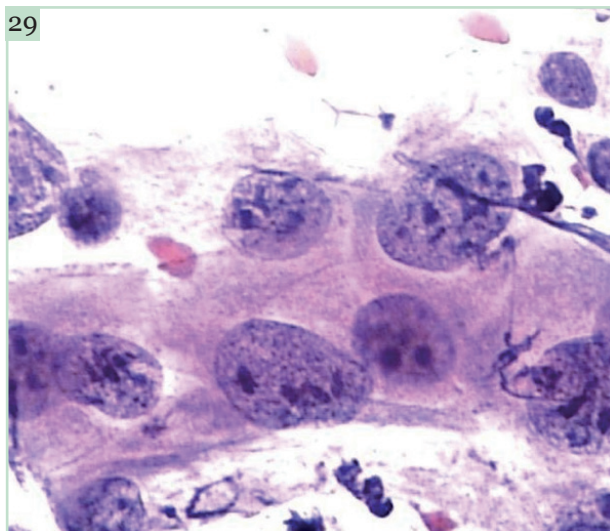
## Reparação Atípica



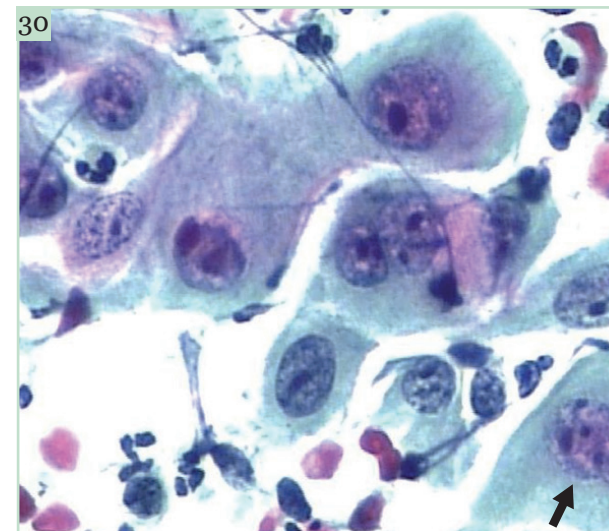
**Figura 27** - Células de reparação atípicas. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. No Sistema Bethesda tal quadro citológico é categorizado como ASC-H. Agrupamento desorganizado de células de reparação. Observar que a polaridade nuclear está alterada e os núcleos apresentam cromatina com granulação aumentada.



**Figura 28** - Células de reparação atípicas. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. No Sistema Bethesda tal quadro citológico é categorizado como ASC-H. Agrupamento celular com sobreposição nuclear. Há aumento nuclear, anisocariose, com bordas nucleares regulares e cromatina finamente granular. Os nucléolos são proeminentes, às vezes múltiplos.



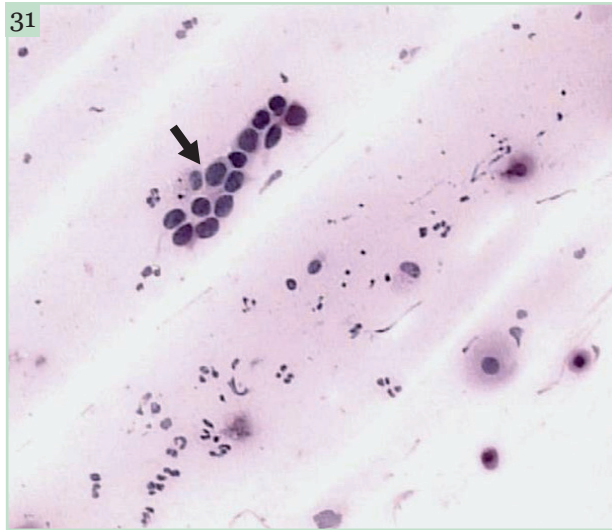
**Figura 29** - Células de reparação atípicas. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. No Sistema Bethesda tal quadro citológico é categorizado como ASC-H. Células com citoplasma abundante, mal delimitado, com núcleos volumosos, cromatina finamente granular às vezes irregularmente distribuída e nucléolos múltiplos de forma atípica.



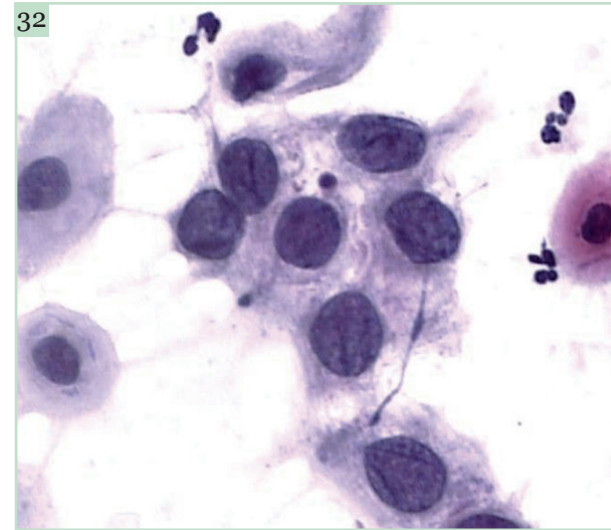
**Figura 30** - Células de reparação atípicas. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. No Sistema Bethesda tal quadro citológico é categorizado como ASC-H. Dissociação celular. Observar a célula com binucleação (seta), exibindo nucléolos múltiplos atípicos (seta).



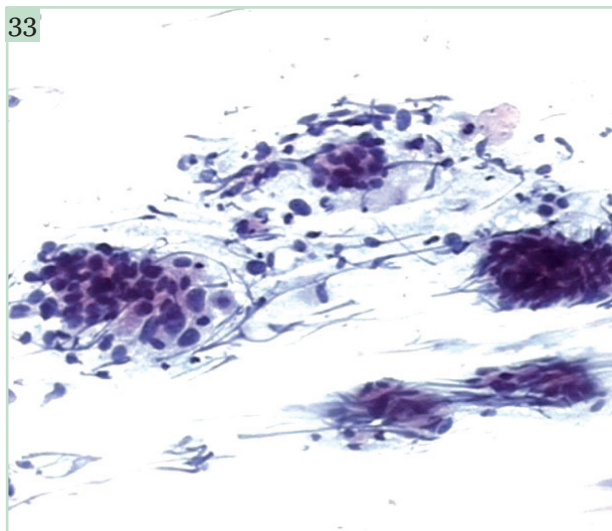
## Atipia de Células Escamosas Associada à Atrofia



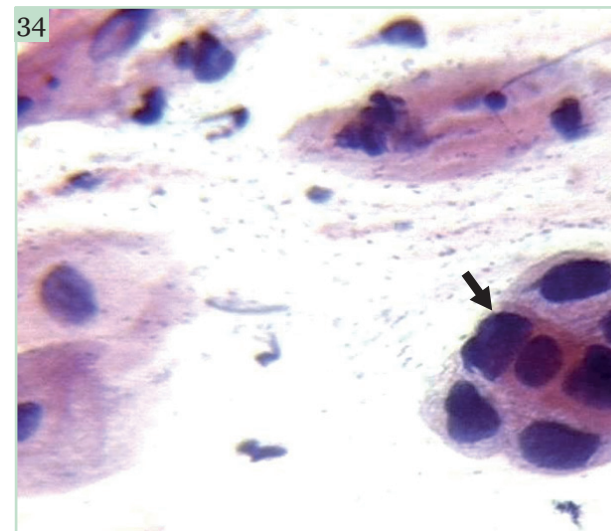
**Figura 31** - Atipia de células escamosas associada à atrofia. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Conjunto de células imaturas com núcleos hiper cromáticos e discreta irregularidade nuclear (seta).



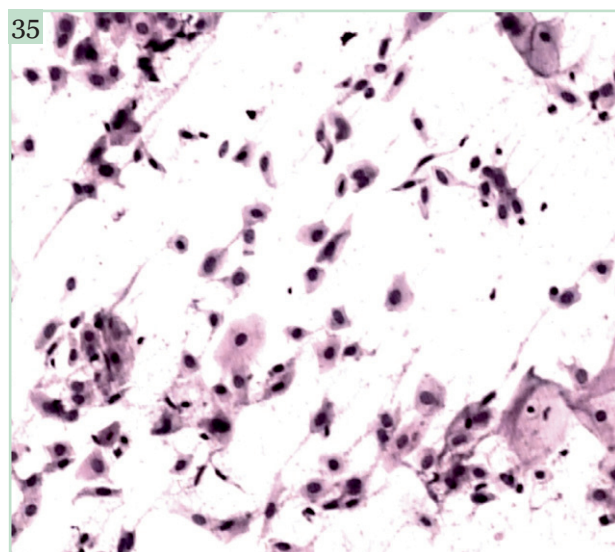
**Figura 32** - Atipia de células escamosas associada à atrofia. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Agrupamento de células imaturas com aumento, leve irregularidade e hiper cromasia nuclear.



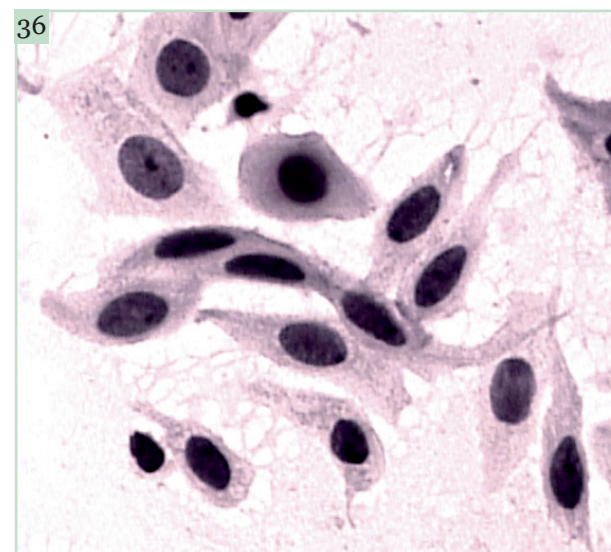
**Figura 33** - Atipia de células escamosas associada à atrofia. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Há agrupamentos sinciciais de células com núcleos volumosos com hiper cromasia, porém com alterações degenerativas sobrepostas resultantes de dessecação e esmagamento do material.



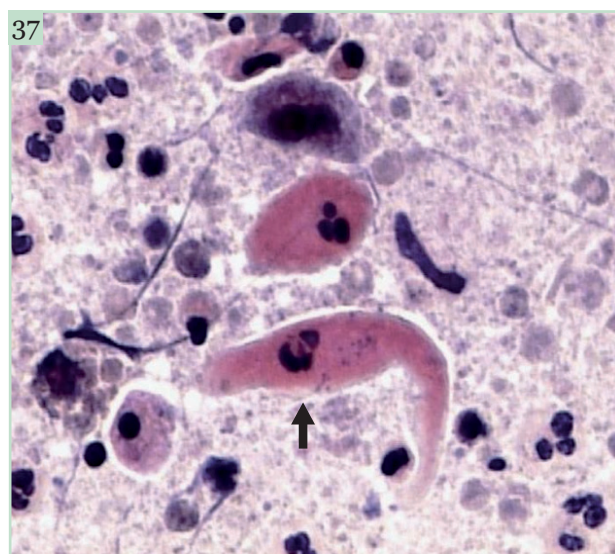
**Figura 34** - Atipia de células escamosas associada à atrofia. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Pequeno conjunto de células imaturas atípicas (seta).



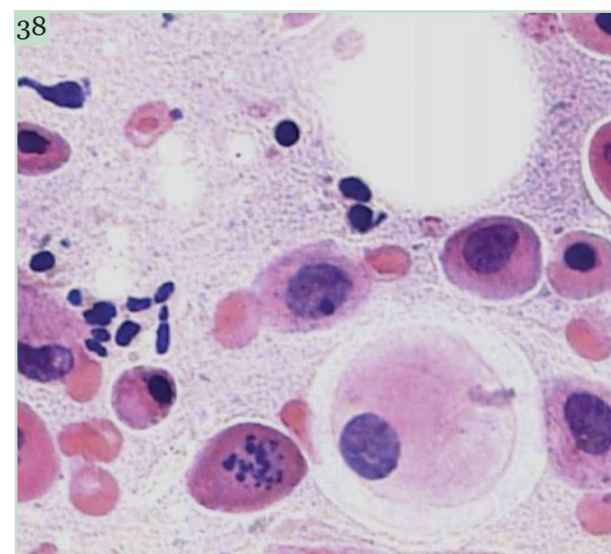
**Figura 35** - Atipia de células escamosas associada à atrofia. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Várias células alongadas lembrando células em fibra do carcinoma escamoso. Após estrogenoterapia de curta duração essas células não foram mais identificadas. Estas alterações são decorrentes apenas da atrofia.



**Figura 36** - Atipia de células escamosas associada à atrofia. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células pleomórficas associadas à atrofia. Não há atipia nuclear.



**Figura 37** - Alterações degenerativas associadas à atrofia. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Apesar do pleomorfismo (seta), não há atipia nuclear. Presença de alterações degenerativas significativas, inclusive cariorrrexe. Este padrão citológico pode se associar à atrofia avançada (vaginite atrófica).



**Figura 38** - Alterações degenerativas associadas à atrofia. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células parabasais com aumento nuclear, pseudo eosinofilia, picnose nuclear e cariorrrexe. Não confundir este quadro citológico com atipia de células escamosas associada à atrofia.





# 7 Critérios Citológicos de Malignidade





*Os seguintes aspectos devem ser considerados antes de classificar um esfregaço como positivo para malignidade:*

- Presença de anormalidades em mais de uma célula.
- Presença de várias características de malignidade em cada célula anormal.
- Anormalidades em células bem preservadas, com citoplasma íntegro.
- Anormalidades detectadas e comparadas com a estrutura de células normais do mesmo tipo na vizinhança.

### **7.1 Alterações do Núcleo**

Nos esfregaços, as alterações nucleares são as mais importantes no reconhecimento de uma neoplasia maligna. É essencial a combinação de várias anormalidades para a decisão final. A seguir, os parâmetros que devem ser estudados.

#### **7.1.1 Hipertrofia Nuclear**

Para apreciar o grau de hipertrofia, o núcleo anormal deve sempre ser comparado ao tamanho de outros núcleos de células similares, porém benignas. É também fundamental analisar o tamanho do núcleo correlacionando-o ao citoplasma da mesma célula (relação nucleocitoplasmática). Deve ser lembrado que condições benignas (inflamação, reparação, alterações pós-irradiação) podem se associar ao aumento do volume nuclear devido a fenômenos degenerativos ou resultando de processos reativos. Nesses casos, os núcleos apesar de aumentados de tamanho são geralmente pálidos, e as bordas nucleares são regulares.

#### **7.1.2 Variação do Tamanho Nuclear (Anisocariose)**

Este critério deve ser analisado considerando as células de um mesmo conjunto e não tem tanta importância no estudo de células isoladas.

#### **7.1.3 Variação da Forma Nuclear**

Deve-se frequentemente à rápida multiplicação das células neoplásicas, que se sobrepõem em um espaço cada vez menor. Essa também é a justificativa para o amoldamento de uma célula à outra (pseudocanibalismo). Às vezes as alterações da forma nuclear se devem às mitoses anormais, produzindo anomalias cromossômicas. Deve ser assinalado que uma variação artificial da forma do núcleo pode ocorrer em células benignas devido à degeneração celular.

#### **7.1.4 Hiper Cromasia**

É relacionada ao maior conteúdo de DNA dos núcleos anormais. É mais importante quando se associa a irregularidades da estrutura da cromatina e da borda nuclear. A hiper cromasia como critério isolado não deve ser tão valorizada, já que pode ocorrer por exposição prolongada à hematoxilina (falha de coloração) ou devido à degeneração, onde neste último caso a cromatina é borrada e a borda nuclear é mal delimitada.



### 7.1.5 Irregularidades da Cromatina

O padrão de cromatina em uma célula normal é finamente granular e quase invisível. Em células malignas, a cromatina frequentemente forma grumos irregulares, variáveis em tamanho e forma, com múltiplas projeções bem demarcadas. Nas lesões pré-cancerosas a cromatina apresenta anormalidades menos significativas, tornando-se grosseira ou condensada em algumas áreas (cromocentros). Uma boa fórmula para apreciar as alterações cromatínicas é dividir o núcleo em quatro quadrantes: nos núcleos benignos os quadrantes apresentam aspecto semelhante, já nos núcleos malignos os quadrantes exibem padrões diferentes.

### 7.1.6 Multinucleação

Por si só não é um critério importante para malignidade, uma vez que é bastante comum em células de reparação, células irradiadas e infecções virais. A multinucleação deve ser valorizada quando os núcleos exibem tamanho, forma e estrutura de cromatina variados. É mais comum nas displasias que no câncer invasivo.

### 7.1.7 Alterações na Borda Nuclear

A borda nuclear nas células malignas é bem definida. Há frequentes irregularidades sob a forma de indenteação, lobulação, protrusão ou excessiva retração. Às vezes pode ocorrer retração da borda nuclear em células normais, porém nesse caso há quase sempre um halo perinuclear. As irregularidades na espessura da borda nuclear se devem à aderência de alguns dos grumos de cromatina anormais no folheto mais interno da membrana nuclear.

### 7.1.8 Alterações no Nucléolo

O aumento e a variação do tamanho, forma, número e coloração do nucléolo são úteis não somente para o reconhecimento de células malignas, mas também para a classificação do tipo de neoplasia, sendo mais comuns no adenocarcinoma. Contudo, o encontro de nucléolo proeminente pode ser visto em condições benignas, particularmente na reparação. Neste caso geralmente o nucléolo é redondo, faltando as projeções pontiagudas comuns no nucléolo das células malignas. Um alerta ainda considerando o nucléolo é a possibilidade de confundi-lo com inclusões virais intranucleares. Para a diferenciação devem-se buscar os halos que são comuns circundando as inclusões virais.

### 7.1.9 Mitoses

São menos comuns nos esfregaços que nos cortes histológicos, provavelmente porque quando as células descamam já têm completado a sua divisão mitótica. Quando figuras anormais de mitose são vistas nos esfregaços, são mais frequentemente associadas às neoplasias malignas mais agressivas, menos diferenciadas.



## 7.2 Alterações do Citoplasma

### 7.2.1 Quantidade

O citoplasma das células displásicas e malignas geralmente não aumenta na mesma proporção que o núcleo. Um aumento na relação nucleocitoplasmática é um bom critério de malignidade no reconhecimento de muitos tumores. Um núcleo desnudo anormal, não importa o quanto seja irregular em tamanho ou forma, não deve ser considerado na interpretação de um processo maligno. Deve ser lembrado que algumas células benignas, como os linfócitos, podem apresentar citoplasma escasso.

### 7.2.2 Variação do Tamanho Citoplasmático

Esta variação é de particular importância nas células anormais de um mesmo agrupamento. Esse critério deve ser sempre comparado com a faixa de variação fisiológica no tamanho das células normais do mesmo tipo. Deve ser lembrado que a variação do tamanho citoplasmático pode ser observada em condições benignas, como na irradiação, deficiência de ácido fólico, infecção viral, degeneração e regeneração.

### 7.2.3 Variação Citoplasmática da Forma

Somente tem importância quando é extrema. Exemplos são as células caudadas e fusiformes encontradas no carcinoma escamoso do subtipo queratinizante.

### 7.2.4 Coloração Citoplasmática

Pode ser útil na identificação de alguns tipos de neoplasia. Assim, o citoplasma de cor laranja, brilhante, denso, é próprio do carcinoma escamoso, enquanto que as células de tumores pouco diferenciados exibem habitualmente citoplasma basofílico, delicado, mal delimitado.

### 7.2.5 Relação da Borda Citoplasmática e Nuclear

Quando a borda citoplasmática é amoldada contra o núcleo ou este toca a margem do citoplasma em mais de um local, representa um importante critério de malignidade, especialmente nas lesões escamosas intraepiteliais de alto grau (NIC3/ carcinoma *in situ*) do colo uterino. Essa característica não é vista nas células benignas, com exceção dos histiócitos.



## 7.3 Outros Critérios de Malignidade

### 7.3.1 Arranjos celulares

Os tipos de agrupamentos celulares podem ser importantes no reconhecimento e na classificação de lesões pré-cancerosas e malignas do colo. São eles:

- Agrupamentos sinciciais ou tridimensionais – células sobrepostas, em planos distintos de visão, com anormalidades nucleares e exibindo citoplasma escasso, mal delimitado. A característica desse tipo de agrupamento é a perda da polaridade nuclear.
- Ácinos e papilas – geralmente relacionados às neoplasias malignas glandulares (adenocarcinomas).
- Pseudocanibalismo – é o indício de proliferação celular exagerada em um espaço pequeno. A célula menor está geralmente localizada em uma depressão do citoplasma da célula maior. Esse pseudocanibalismo pode também ser visto em lesões benignas, como na metaplasia escamosa.

### 7.3.2 Adesão Celular Diminuída

É um importante critério de malignidade, resultante de anormalidades dos desmossomos. Assim, é comum a descamação abundante de células anormais isoladas, mesmo em tumores pequenos.

### 7.3.3 Diátese Tumoral

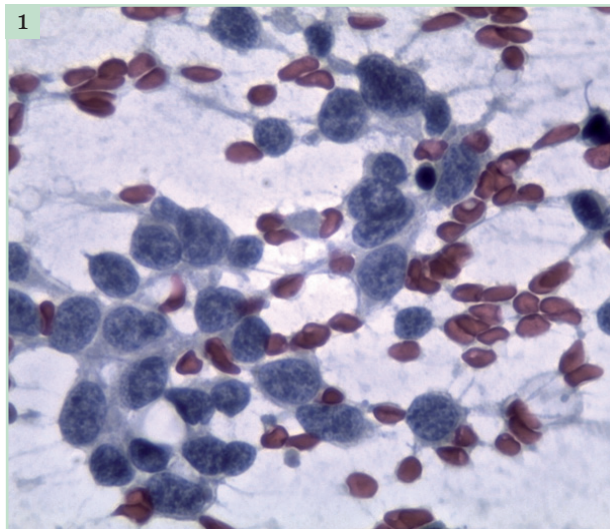
Representada por material granular correspondendo a hemácias lisadas, restos celulares e leucócitos, comuns nos esfregaços de carcinoma invasivo. Contudo, deve ser lembrado que substância similar pode ser associada a lesões benignas ulceradas, na vaginite atrófica e endometrite.

### 7.3.4 Presença de Estruturas Estranhas no Esfregaço

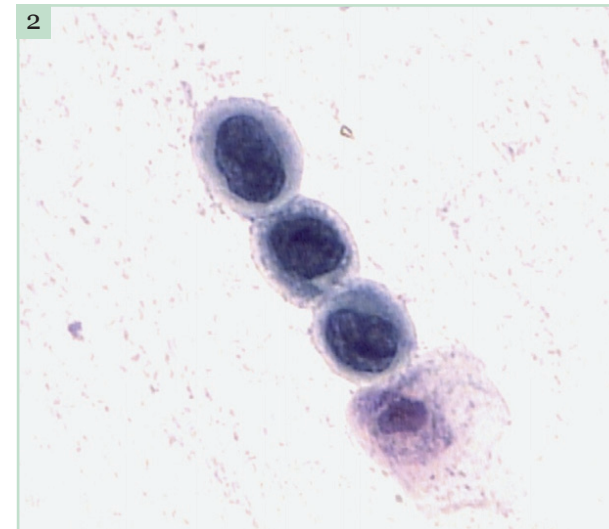
Corpos de *psammoma* podem sinalizar para determinadas neoplasias malignas, especialmente adenocarcinoma papilar seroso do ovário e endometrial. Assim, investigações complementares através de outros métodos diagnósticos devem ser realizadas nesse sentido, mesmo na ausência de células malignas no esfregaço citológico. Corpos de *psammoma* correspondem a depósitos de cálcio arredondados e laminados. Deve ser lembrado contudo que essas estruturas raramente se associam a condições benignas, especialmente em pacientes jovens.



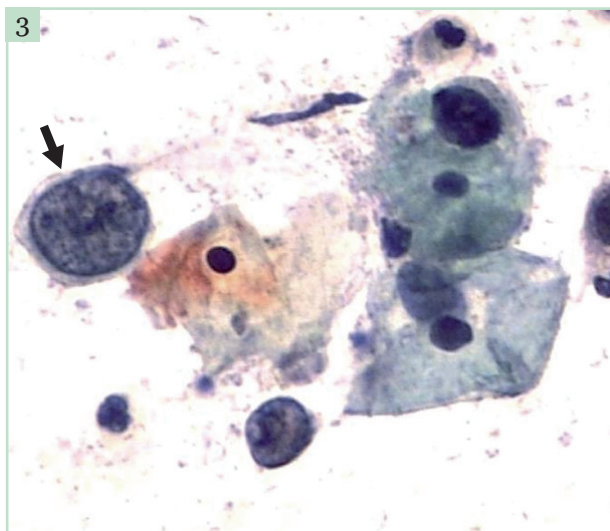
Nas figuras a seguir, são representadas as características citológicas de malignidade, em amostras ginecológicas e originárias de outros sítios, não sendo objeto deste capítulo a classificação das neoplasias.



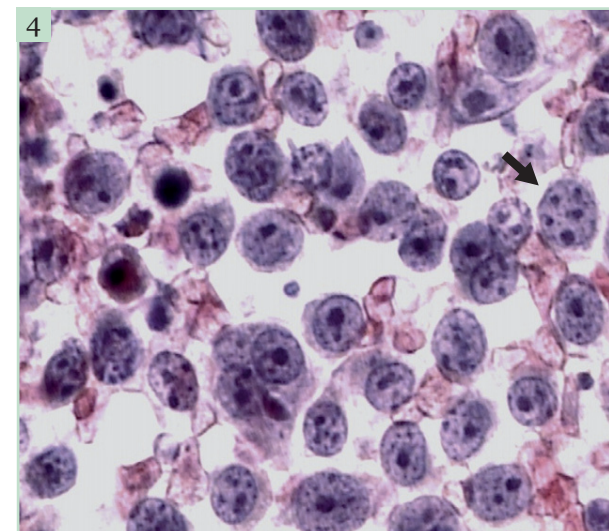
**Figura 1** - Papanicolaou, 400x. Algumas neoplasias malignas são representadas por células relativamente pequenas (comparar com as hemácias nas proximidades) com discretas anormalidades nucleares. O citoplasma é escasso, mal delimitado, e os núcleos são volumosos, com acentuado aumento da relação nucleocitoplasmática. A cromatina é finamente granular irregularmente distribuída. A natureza maligna da lesão é difícil de assegurar.



**Figura 2** - Papanicolaou, 400x. Células pequenas com citoplasma escasso, núcleos volumosos com aumento da relação nucleocitoplasmática. As bordas nucleares tocam as margens citoplasmáticas em vários pontos. Há discretas irregularidades das bordas nucleares. Observar que a cromatina é regularmente distribuída. Estas células são originadas de uma lesão intraepitelial escamosa de alto grau (carcinoma *in situ*).

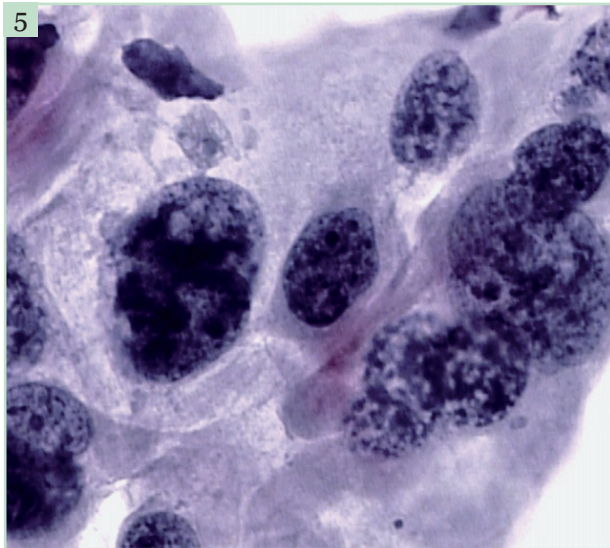


**Figura 3** - Papanicolaou, 400x. Algumas células escamosas, algumas delas com acentuado aumento nuclear e inversão da relação nucleocitoplasmática. A célula assinalada exibe espessamento irregular da borda nuclear, e a cromatina é finamente granular de distribuição anormal (condensações de cromatina ao lado de áreas claras) associada a carcinoma invasivo.

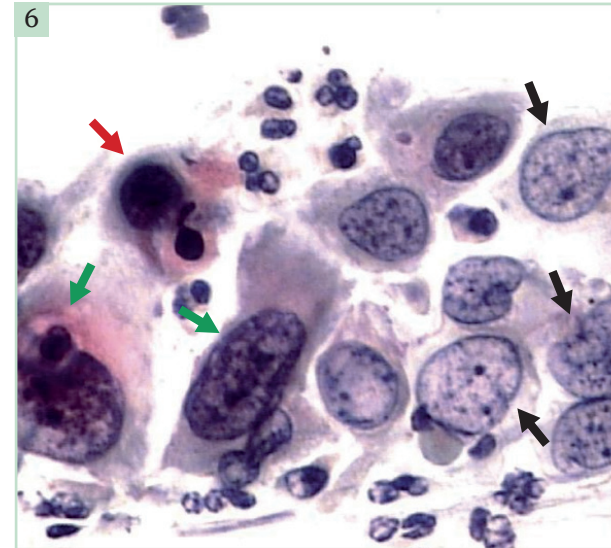


**Figura 4** - Papanicolaou, 400x. Células com núcleos volumosos, citoplasma escasso, mal delimitado, com aumento da relação nucleocitoplasmática. A cromatina é finamente granular de distribuição irregular com nucléolos múltiplos (seta). A dissociação celular e o aspecto relativamente monótono dos núcleos sugere linfoma maligno não Hodgkin. Esta condição é muito rara no colo uterino.

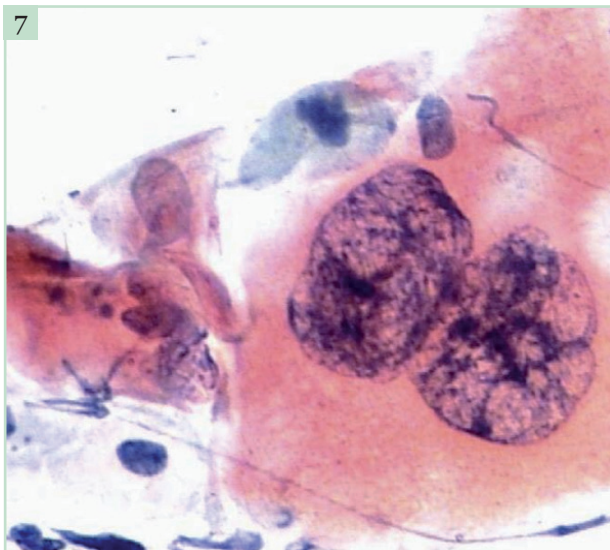




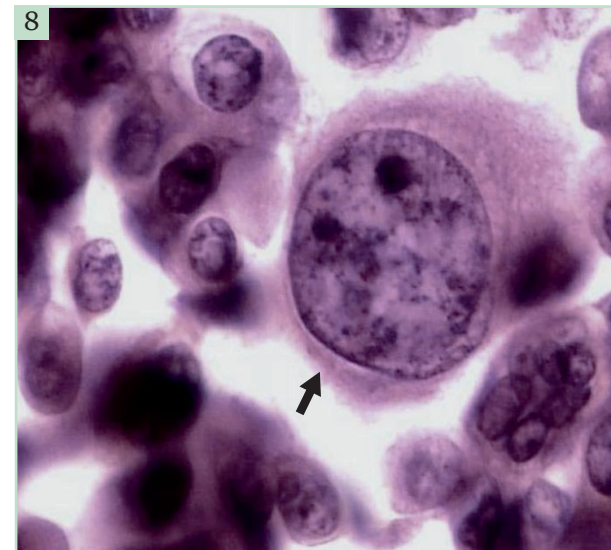
**Figura 5** - Papanicolaou, 400x. Células malignas podem ser pequenas ou de grande tamanho, às vezes gigantes, como nesta figura. O citoplasma é abundante e os núcleos são volumosos, às vezes múltiplos, com variação do tamanho, hiper cromáticos, com cromatina grosseiramente granular irregularmente distribuída.



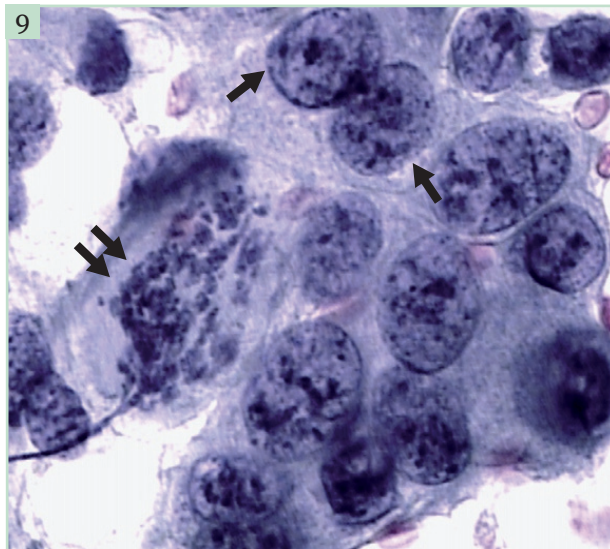
**Figura 6** - Papanicolaou, 400x. Vários padrões de cromatina são mostrados. Cromatina finamente granular irregularmente distribuída com cromocentros (condensações de cromatina) (setas). Cromatina grosseiramente granular irregularmente distribuída (setas verdes). Cromatina condensada (seta vermelha). A distribuição irregular da cromatina (espaços claros e áreas mais coradas) é de fundamental importância para o diagnóstico de malignidade.



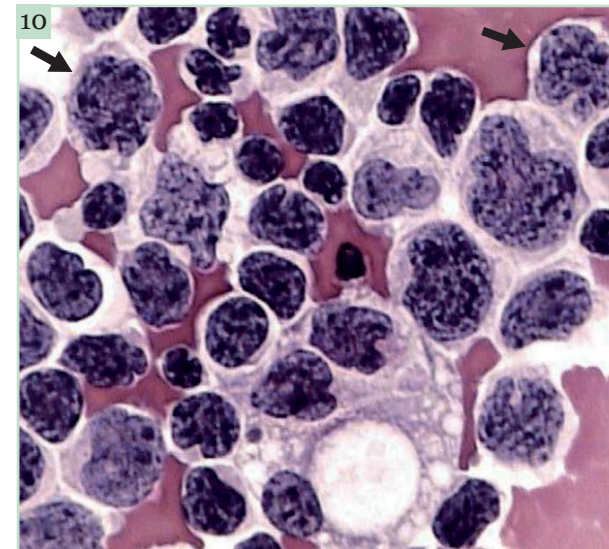
**Figura 7** - Papanicolaou, 400x. Célula escamosa com citoplasma abundante, binucleação, cromatina finamente granular irregularmente distribuída. Observar as massas de cromatina (cromocentros) de tamanho e forma variados. A distribuição irregular da cromatina é considerada o principal critério de malignidade.



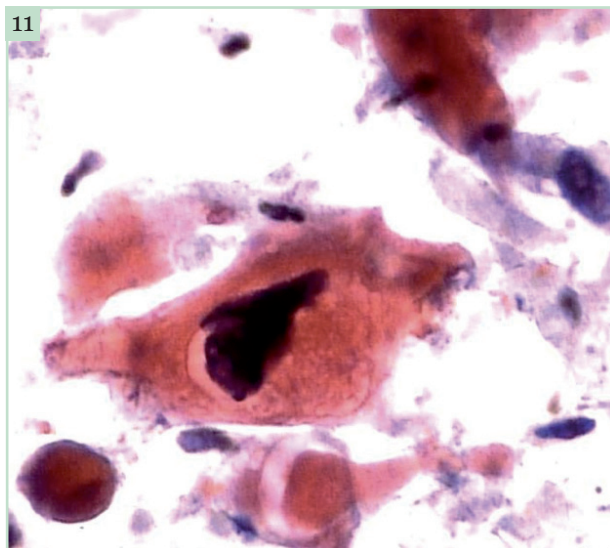
**Figura 8** - Papanicolaou, 400x. A célula assinalada exibe grande tamanho, núcleo volumoso, com espessamentos focais da borda nuclear, e cromatina finamente granular irregularmente distribuída (cromocentros de diferentes tamanhos e formas).



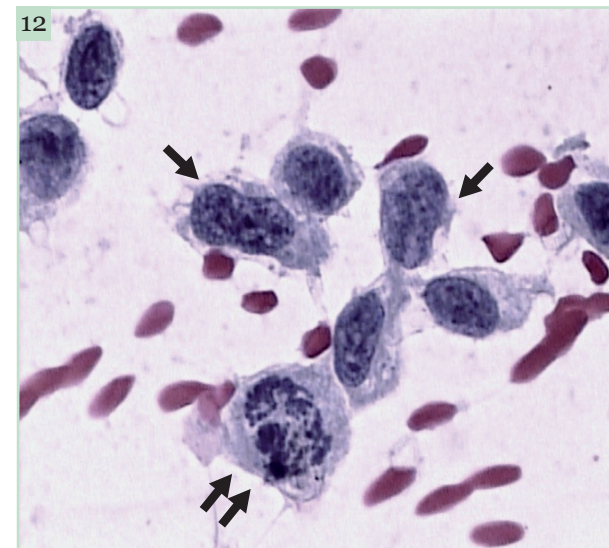
**Figura 9** - Papanicolaou, 400x. Conjunto de células grandes com citoplasma abundante de limites mal definidos. Os núcleos variam de tamanho e forma. Observar que há um espessamento não uniforme das bordas nucleares (setas) e a cromatina é finamente granular irregularmente distribuída com massas de cromatina (cromocentros). Há uma figura de mitose anormal (seta dupla).



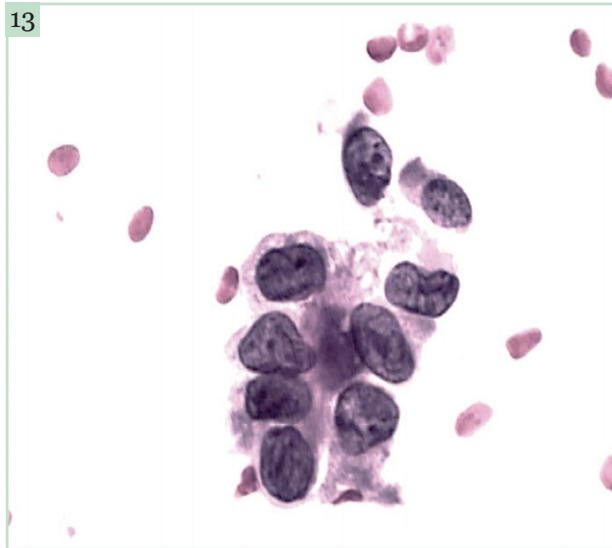
**Figura 10** - Papanicolaou, 400x. Células dissociadas com núcleos volumosos, multilobulados (setas) ou exibindo acentuadas indenteações. A cromatina é grosseiramente granular irregularmente distribuída às vezes com múltiplos nucléolos de formas anormais. Linfoma maligno não Hodgkin de alto grau.



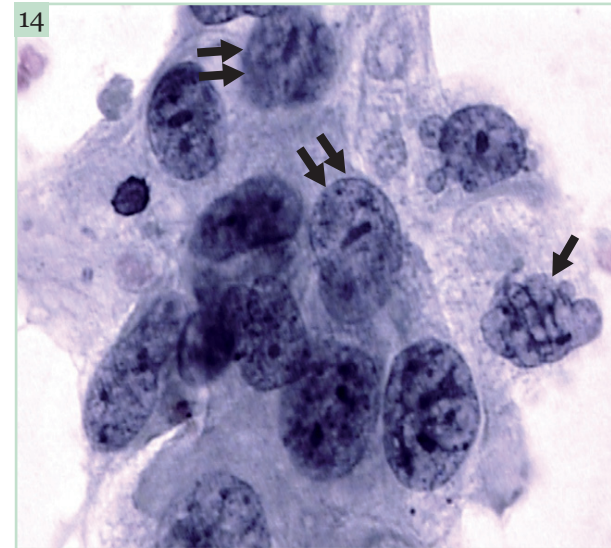
**Figura 11** - Papanicolaou, 400x. Célula escamosa exibindo queratinização citoplasmática (citoplasma orangeofílico, denso), núcleo de forma anormal, hiper Cromático, com cromatina condensada (núcleo picnótico). Atenção: hiper Cromasia não é sinônimo de picnose. A picnose é representada por núcleo com cromatina condensada, não se evidenciando grânulos de cromatina.



**Figura 12** - Papanicolaou, 400x. Células dissociadas com citoplasma escasso, mal delimitado, núcleos volumosos com acentuado aumento da relação nucleocitoplasmática, cromatina finamente ou grosseiramente granular irregularmente distribuída. Alguns núcleos exibem indenteações das suas bordas (setas). Há uma mitose anormal (seta dupla). As células, apesar de apresentarem várias características de malignidade, não fornecem subsídios quanto a sua origem.



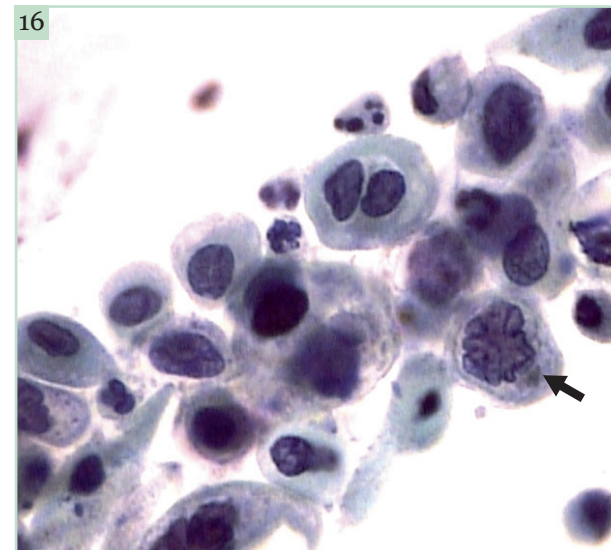
**Figura 13** - Papanicolaou, 400x. Células com citoplasma escasso, mal delimitado, núcleos volumosos com aumento da relação nucleocitoplasmática. Há irregularidades acentuadas das bordas nucleares. A cromatina é finamente granular irregularmente distribuída.



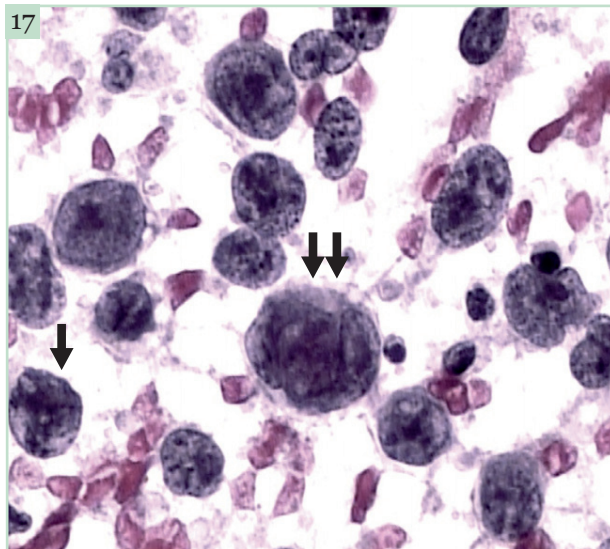
**Figura 14** - Papanicolaou, 400x. Conjunto de células epiteliais grandes, com citoplasma delicado, abundante, mal delimitado. Os núcleos são volumosos, com variação do tamanho e da forma. A cromatina é finamente granular irregularmente distribuída. Observar o núcleo multilobulado (seta) e alguns nucléolos de forma anormal (setas duplas).



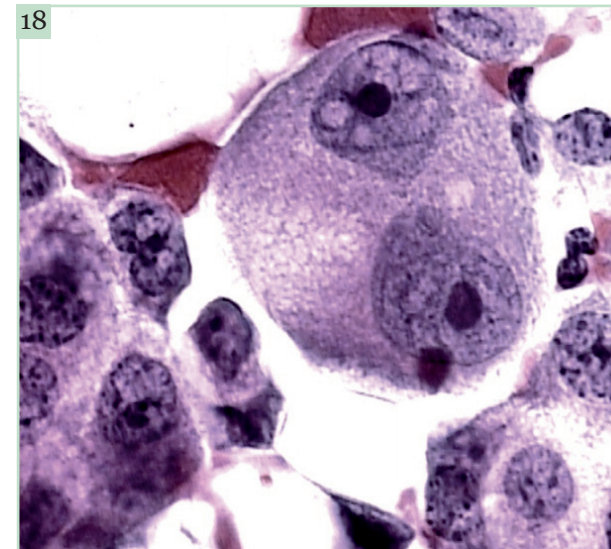
**Figura 15** - Papanicolaou, 400x. A célula assinalada exibe núcleo volumoso, multilobulado, com cromatina irregularmente distribuída.



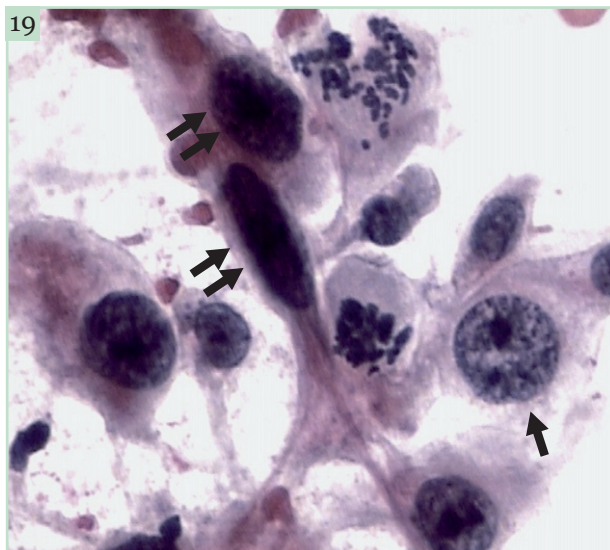
**Figura 16** - Papanicolaou, 400x. Células escamosas imaturas com aumento nuclear e aumento da relação nucleocitoplasmática. Há irregularidades das bordas nucleares. Uma das células exibe núcleo multilobulado (seta). Observar a cromatina finamente granular ou compacta. Não há as irregularidades da distribuição da cromatina comuns ao carcinoma invasivo. Trata-se de uma lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC3/carcinoma *in situ*).



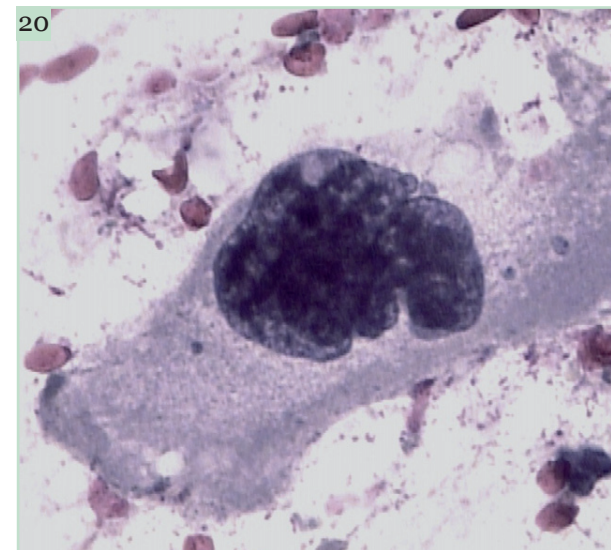
**Figura 17** - Papanicolaou, 400x. Células com citoplasma escasso, mal delimitado. Os núcleos são volumosos, mostrando-se às vezes irregulares (seta). A cromatina tem distribuição anormal, exibindo cromocentros de diferentes tamanhos e formas ao lado de espaços claros. Há um núcleo multilobulado (seta dupla). Linfoma maligno não Hodgkin de alto grau.



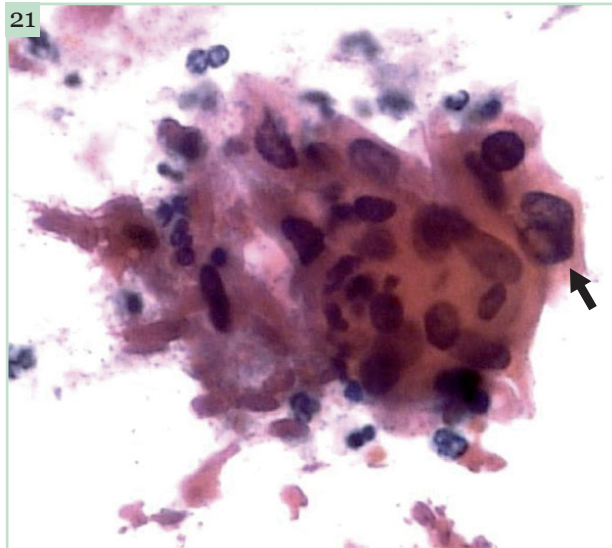
**Figura 18** - Papanicolaou, 400x. Células de tamanho variado. Há uma célula gigante no centro da figura que se apresenta binucleada. A cromatina destes núcleos é fina e irregularmente distribuída, e os nucléolos são enormes. As outras células mononucleadas exibem acentuado aumento da relação nucleocitoplasmática.



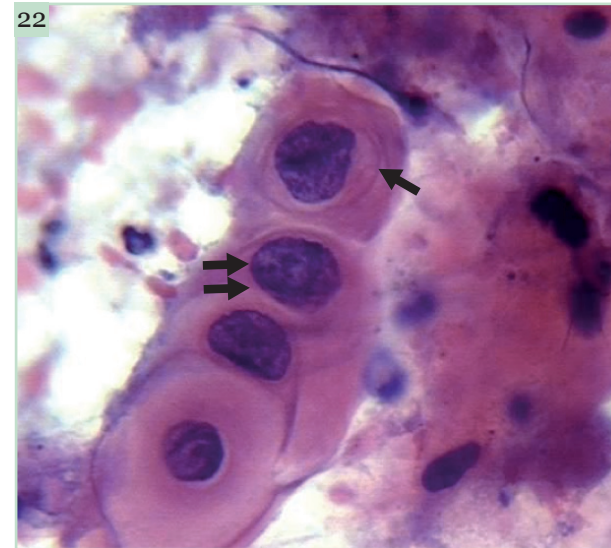
**Figura 19** - Papanicolaou, 400x. Células pleomórficas exibindo núcleos com cromatina finamente granular com espaços vazios (seta) ou de aspecto condensado (setas duplas). Há duas figuras de mitoses anormais.



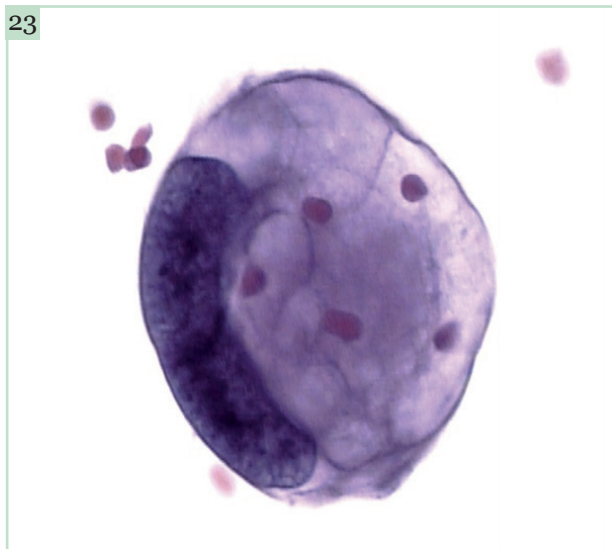
**Figura 20** - Papanicolaou, 400x. Célula gigante multinucleada anormal. Observar que os núcleos variam de tamanho e de forma e são sobrepostos. A cromatina é grosseiramente granular irregularmente distribuída. Células benignas podem exibir multinucleação, porém neste caso os núcleos são de tamanho e forma similares, assim como o padrão de cromatina.



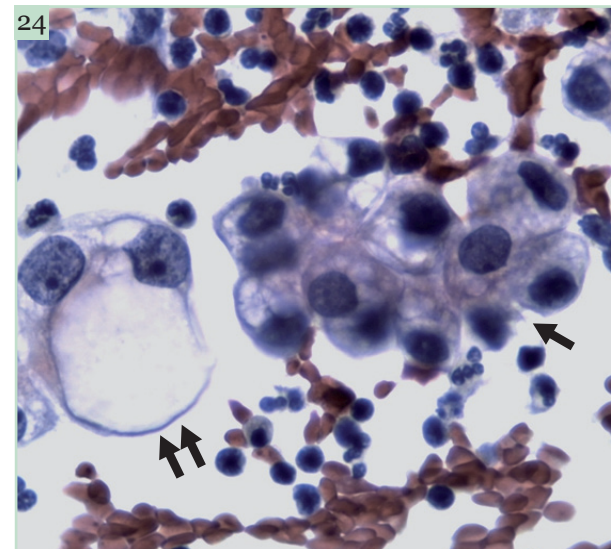
**Figura 21** - Papanicolaou, 400x. Arranjo concêntrico de células queratinizadas. Os núcleos são volumosos, com variação do tamanho e da forma, hiper cromáticos, com cromatina condensada, às vezes de distribuição irregular (seta). A queratinização citoplasmática aponta para o diagnóstico de carcinoma escamoso.



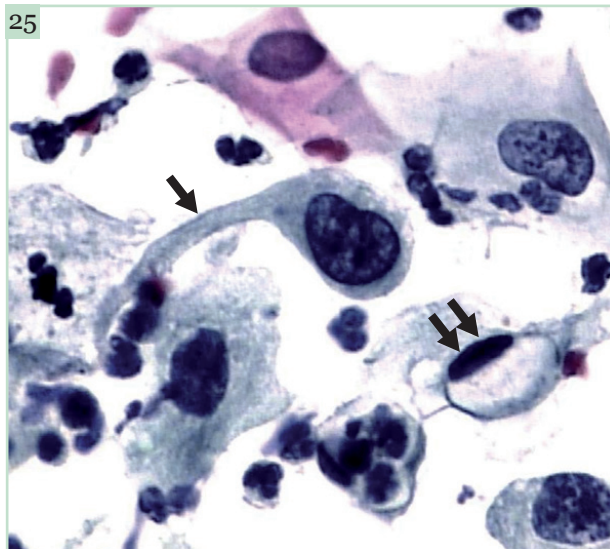
**Figura 22** - Papanicolaou, 400x. Células arredondadas, amoldadas. O citoplasma é denso, às vezes com fibrilas citoplasmáticas (espiral de Herxheimer) (seta), caracterizando a sua origem escamosa. Os núcleos são volumosos com leves irregularidades das bordas nucleares, hiper cromasia e cromatina de distribuição atípica (seta dupla).



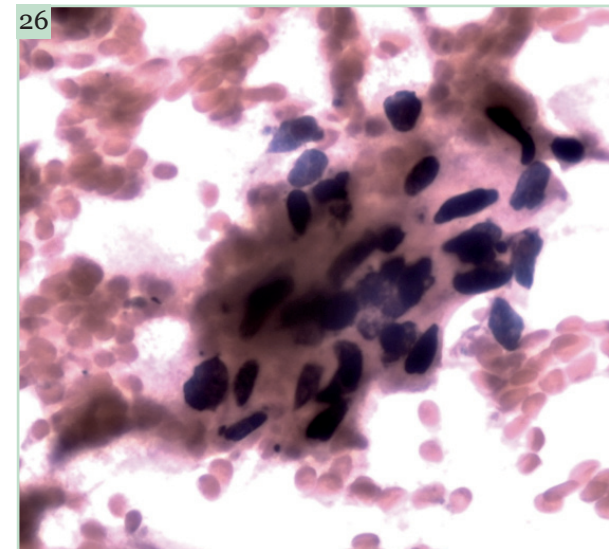
**Figura 23** - Papanicolaou, 400x. Célula arredondada com citoplasma abundante exibindo vacúolos mal delimitados. O núcleo é excêntrico, amoldado à borda citoplasmática, de forma anormal, hiper cromático, com cromatina irregularmente distribuída. Esse tipo de célula é habitualmente associado a adenocarcinoma.



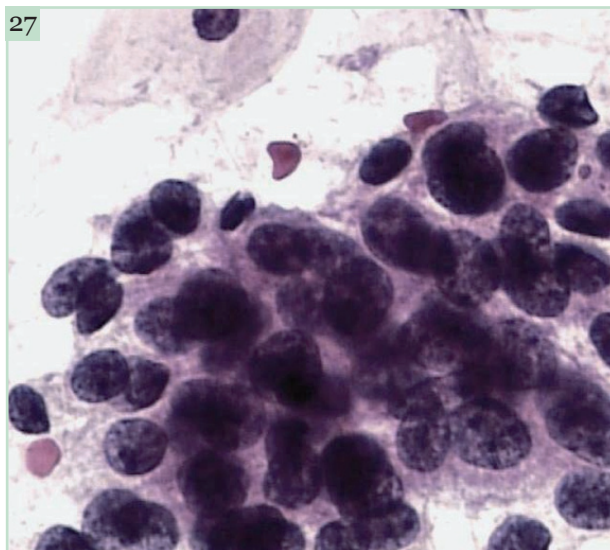
**Figura 24** - Papanicolaou, 400x. Conjunto de células com citoplasma frequentemente vacuolizado, núcleos excêntricos levemente irregulares, hiper cromáticos (seta). Presença de célula gigante (seta dupla) com vacúolo ocupando quase que totalmente o citoplasma. Esses núcleos apresentam bordas irregulares, com cromatina fina irregularmente distribuída e nucléolos proeminentes. Frequente vacuolização citoplasmática e núcleos rechaçados para a periferia são comuns em adenocarcinoma.



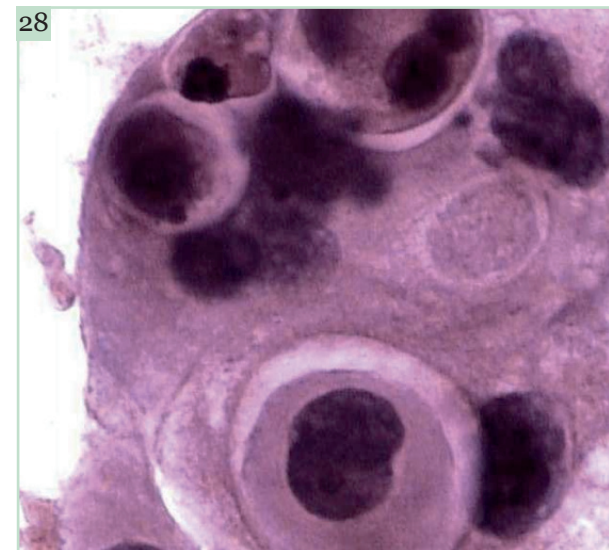
**Figura 25** - Papanicolaou, 400x. Células de origem escamosa, pleomórficas, uma delas caudada (seta) e outra fusiforme (seta dupla). Os núcleos são volumosos, hiper Cromáticos, com indentações das bordas e cromatina irregularmente distribuída.



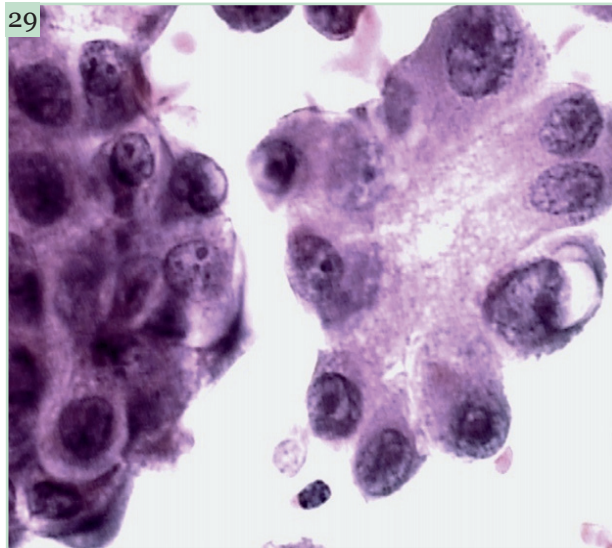
**Figura 26** - Papanicolaou, 400x. Células escamosas malignas com citoplasma orangeofílico (queratinizado). Os núcleos exibem pleomorfismo e são geralmente fusiformes. Há irregularidades das bordas nucleares e a cromatina é condensada (núcleo opaco, não permitindo evidenciar os grânulos de cromatina). Esse padrão nuclear é conhecido também como pilonose e é particularmente associado às células queratinizadas.



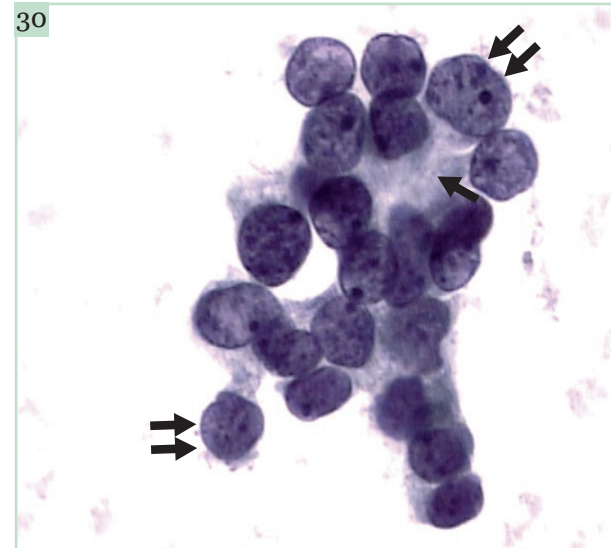
**Figura 27** - Papanicolaou, 400x. Agrupamento sincicial de células com núcleos volumosos, variando de tamanho, hiper Cromáticos, com cromatina grosseiramente granular. O agrupamento sincicial é representado por células com citoplasma escasso, mal delimitado e núcleos com perda da polaridade. Esse tipo de agrupamento é comum nas neoplasias malignas. É justificado pela proliferação excessiva das células neoplásicas em um espaço exíguo, resultando na sua sobreposição.



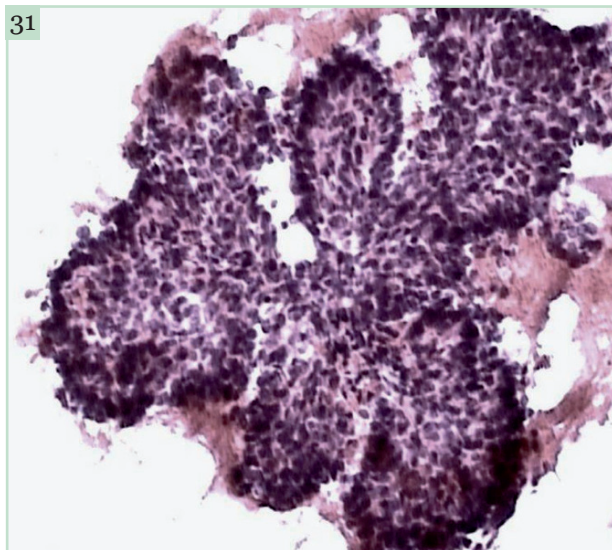
**Figura 28** - Papanicolaou, 400x. Célula gigante com várias células amoldadas, dando a impressão de fagocitose. Esta alteração é conhecida como pseudocanibalismo. Os núcleos variam de tamanho, são hiper Cromáticos, e a cromatina é condensada. O citoplasma denso e o amoldamento celular são comuns no carcinoma escamoso, mas não exclusivos desse tipo de neoplasia.



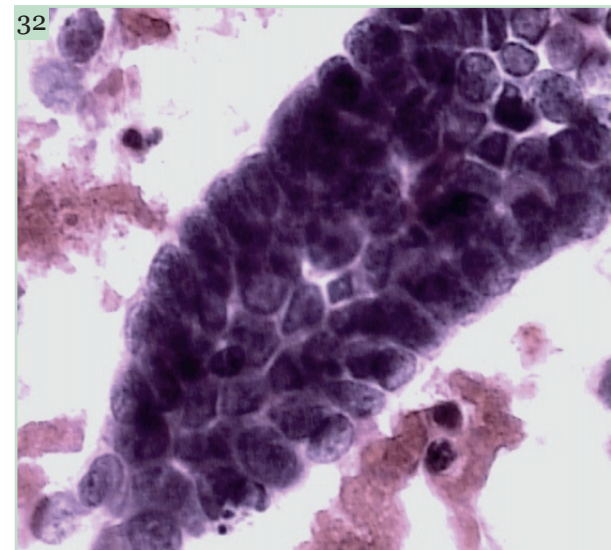
**Figura 29** - Papanicolaou, 400x. Arranjo epitelial esférico à esquerda, e à direita conjunto glandular (em “roseta”). No arranjo em “roseta” os núcleos são excêntricos e o citoplasma ocupa a porção central. Esses tipos de arranjos são comuns no adenocarcinoma.



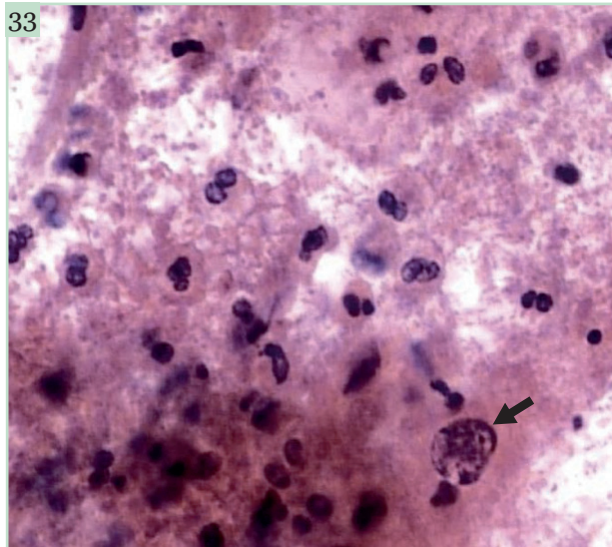
**Figura 30** - Papanicolaou, 400x. Conjunto glandular (seta) representado por células com citoplasma escasso, mal delimitado, núcleos volumosos, com aumento da relação nucleocitoplasmática. Há variação do tamanho dos núcleos (anisocariose), leves irregularidades das bordas nucleares (setas duplas) e a cromatina é finamente granular com espaços claros. Presença de nucléolos. Arranjos glandulares bem definidos, como mostrados na figura, são associados a adenocarcinoma.



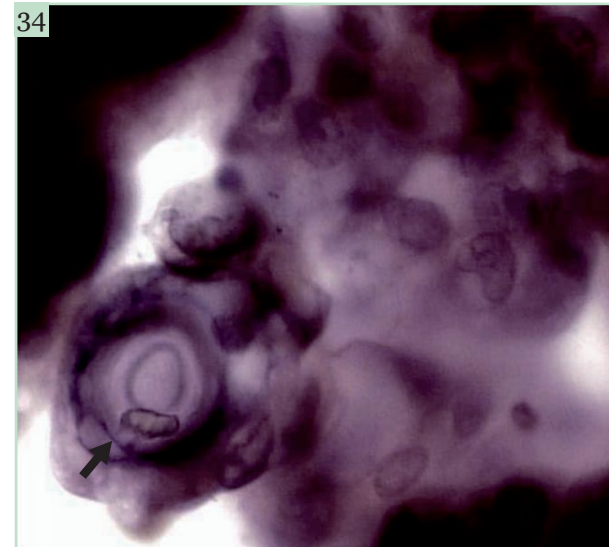
**Figura 31** - Papanicolaou, 100x. Arranjo celular com arquitetura papilar, comum em alguns adenocarcinomas. Observar o aspecto arborescente (lembrando os galhos de uma árvore). As margens do agrupamento são bem marcadas devido ao paliçamento nuclear periférico.



**Figura 32** - Papanicolaou, 400x. Arranjo celular papilar. Observar o limite marcado das margens do agrupamento às custas do paliçamento nuclear. Esse tipo de agrupamento é associado a alguns tipos de adenocarcinoma.



**Figura 33** - Papanicolaou, 400x. Este tipo de material (hemácias, fibrina, restos celulares e células inflamatórias) caracteriza a chamada diátese tumoral, associada frequentemente a carcinoma invasivo. Contudo, deve ser lembrado que uma substância similar pode ser encontrada em condições benignas, especialmente quando acompanhadas de ulceração.



**Figura 34** - Papanicolaou, 400x. Corpo de *psammoma* (seta). Esta estrutura consiste de depósitos de cálcio em lamelas concêntricas. Corpos de *psammoma* podem ser vistos raramente em esfregaços ginecológicos e representam um sinal de alerta para o citopatologista, uma vez que podem acompanhar adenocarcinomas de endométrio e especialmente de ovário (metástase).





# 8 Lesões Intraepiteliais Escamosas e Carcinoma Escamoso Invasor do Colo Uterino





## 8.1 Lesões Intraepiteliais Escamosas

As lesões pré-cancerosas do colo são caracterizadas histologicamente pelo aumento da taxa mitótica, atipia citológica (tamanho, forma, alterações nucleares) e organização anormal (aumento da celularidade, alterações na diferenciação celular e na polaridade celular). Essas alterações ocorrem no epitélio e, dependendo da sua gravidade, podem comprometer toda a sua espessura. Essas lesões são potencialmente reversíveis. O sistema Bethesda de terminologia estabelece como anormalidades epiteliais escamosas:

- **Lesão intraepitelial de baixo grau:** compreende as alterações citopáticas induzidas pelo HPV e a lesão conhecida anteriormente através das classificações da OMS e de Richart como displasia leve e NIC 1, respectivamente.
- **Lesão intraepitelial escamosa de alto grau:** compreende as lesões denominadas previamente pelas classificações da OMS e de Richart como displasia moderada/NIC 2 e displasia acentuada/carcinoma *in situ*/NIC 3. Inclui também lesões intraepiteliais escamosas de alto grau com características suspeitas de invasão (lesão intraepitelial de alto grau, não podendo excluir microinvasão – Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Conduas Preconizadas).
- **Carcinoma escamoso invasor.**

**Ilustração 1 - Correlação da nomenclatura nas lesões pré-cancerosas e carcinoma escamoso invasivo do colo uterino segundo os diferentes sistemas de classificação citológica**

OMS	Classificação de Richart	Sistema Bethesda
Displasia leve	NIC1	Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau
Displasia moderada	NIC 2	Lesão intraepitelial escamosa de alto grau
Displasia acentuada/carcinoma <i>in situ</i>	NIC 3	Lesão intraepitelial escamosa de alto grau
-----	-----	Lesão intraepitelial escamosa de alto grau com características suspeitas de invasão
Carcinoma escamoso invasivo	Carcinoma escamoso invasivo	Carcinoma escamoso invasivo

*Para a classificação das lesões pré-cancerosas nos esfregaços citológicos, os seguintes aspectos devem ser considerados:*

- Maturidade citoplasmática.
- Intensidade das alterações nucleares.

O grau de maturidade celular é avaliado pela relação nucleocitoplasmática. Quanto maior a relação nucleocitoplasmática (comparada com as células normais do mesmo tipo), mais avançada é a displasia.

*As anormalidades nucleares tanto nas displasias como no carcinoma in situ incluem:*

- Aumento do tamanho nuclear.
- Alterações da forma e da borda nuclear.
- Modificações da estrutura cromatínica e hiper cromasia.

Apesar do encontro frequente de nucléolo e mitoses nos cortes histológicos das lesões pré-cancerosas, nos esfregaços habitualmente não se identificam nucléolos, e mitoses são raramente observadas e restritas às células do carcinoma *in situ*. A classificação das lesões pré-cancerosas nos esfregaços citológicos se dá pelo tipo mais anormal de células encontradas, mesmo que não predomine na amostra.

Para alguns autores, a principal diferença entre displasia e carcinoma *in situ* é a presença ou a ausência respectivamente de qualquer sinal visível de diferenciação (maturação) escamosa nas células anormais.

## **8.2 Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau**

Histologicamente as alterações morfológicas associadas à lesão intraepitelial escamosa de baixo grau incluem frequente coilocitose, disqueratose e anormalidades nucleares como hiper cromasia e contornos nucleares irregulares. Em contraste com a lesão intraepitelial escamosa de alto grau, o padrão geral de maturação escamosa é preservado, e as figuras mitóticas são restritas às camadas de células basais/parabasais. Apesar de as anormalidades nucleares envolverem toda a espessura do epitélio (tornando possível o diagnóstico citológico), a maturação escamosa é preservada, e a maioria das anormalidades está presente no terço inferior do epitélio.



*Características citológicas:*

- Células do tipo superficial e intermediário, com citoplasma abundante, bem definido, isoladas ou dispostas em pequenos agrupamentos monoestratificados.
- Núcleos com mais de três vezes o tamanho de núcleos de células intermediárias normais.
- Relação nucleocitoplasmática conservada ou levemente alterada.
- Hiper Cromasia e leve irregularidade da borda nuclear.
- Cromatina finamente granular, finamente granular com cromocentros ou condensada.
- Binucleação e multinucleação são comuns.
- Nucléolo ausente.
- Coilocitose frequente.
- Células orangeofílicas com anormalidades nucleares.
- Alterações nucleares focais.

Atualmente é entendido que a infecção pelo HPV e a NIC 1 (displasia leve) são intimamente relacionadas e, dessa forma, de acordo com o Sistema Bethesda não é essencial a distinção entre as duas condições.

Coilocito é uma célula intermediária ou superficial que exibe uma cavitação bem demarcada perinuclear com condensação periférica do citoplasma. O núcleo dessa célula é aumentado de volume e hiper cromático, similar àqueles das células da displasia leve. Pode haver binucleação ou multinucleação, embora esta última seja mais rara. O coilocito é específico da infecção pelo HPV, embora nem sempre esteja presente nos esfregaços citológicos. Acontece que os coilocitos são frequentemente recobertos por células queratinizadas na superfície dos cortes histológicos, dificultando a sua descamação.

*Condições que podem simular coilocitose:*

- Halos inflamatórios.
- Células contendo depósitos de glicogênio (células naviculares).
- Células metaplásicas imaturas com distinção de ectoplasma e endoplasma.

A diferenciação entre essas condições e coilocitose baseia-se nas características nucleares, ou seja, é essencial o aumento nuclear e a hiper cromasia para a caracterização do coilocito.

### Condições que podem simular lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau:

- Alterações reativa - As alterações nucleares são difusas através de todo o esfregaço e geralmente são acompanhadas de alterações degenerativas, como pseudo eosinofilia, halos perinucleares, vacuolização citoplasmática.

É importante investigar a presença de micro-organismos patógenos, uma vez que *Trichomonas vaginalis* e *Candida sp.* podem se associar a alterações reativas significativas, lembrando lesões pré-cancerosas.

- Atipia de células escamosas (ASC) - Aumento nuclear de 2,5 a 3 vezes o tamanho do núcleo de uma célula intermediária normal; leve hiper Cromasia e discreta irregularidade nuclear; ausência de efeito citopático definitivo pelo HPV.

### 8.3 Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau

As anormalidades intraepiteliais escamosas apresentam uma continuidade morfológica desde a lesão de baixo grau (displasia leve) à lesão de alto grau, que inclui as lesões anteriormente conhecidas como displasia moderada (NIC 2) e carcinoma *in situ* (NIC 3).

Histologicamente a lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 2/displasia moderada e NIC 3/carcinoma *in situ*) é caracterizada pela perda de diferenciação celular nas camadas superiores do epitélio, sobreposição nuclear, perda da polaridade nuclear e atipia citológica significativa. Esta atipia citológica inclui aumento da relação nucleocitoplasmática, contornos nucleares irregulares e cromatina grosseira.

De importância é a proliferação celular aumentada com figuras mitóticas, algumas das quais podem ser atípicas, na metade superior do epitélio. Na NIC 2 a atipia nuclear ocorre em toda a espessura do epitélio, sendo porém mais significativa nas porções inferior e central do epitélio; contudo há persistência da maturação escamosa com estratificação nas camadas mais superficiais. Por outro lado, as alterações na NIC 3 são mais uniformes, com atipia nuclear em toda a espessura do epitélio e maturação mínima ou ausente. As figuras mitóticas são geralmente numerosas e podem se estender à superfície do epitélio.



Do ponto de vista citológico, as lesões intraepiteliais escamosas de alto grau são caracterizadas por:

- Células do tipo metaplásico imaturo ou lembrando células de reserva.
- Células redondas ou ovais.
- Citoplasma delicado, denso ou queratinizado.
- Aumento do volume nuclear.
- Elevada relação nucleocitoplasmática.
- Irregularidades marcadas da borda nuclear.
- Cromatina finamente granular, cromatina finamente granular com cromocentros ou cromatina grosseiramente granular.
- Células isoladas, em agrupamentos planos ou dispostas em agrupamentos sinciciais (carcinoma *in situ*).

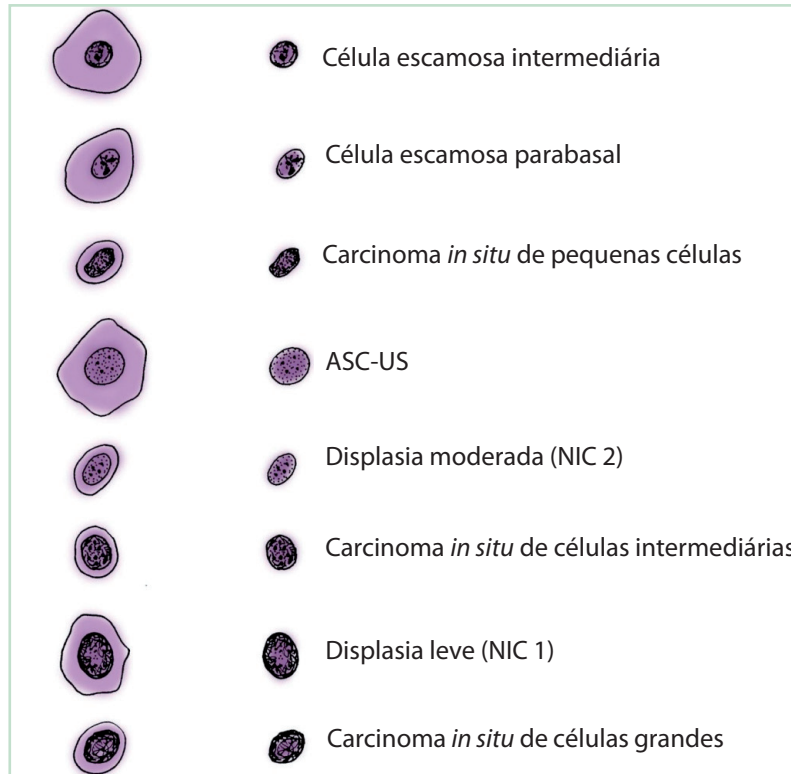
As lesões intraepiteliais escamosas queratinizantes são difíceis de graduar e até mesmo de diferenciar do carcinoma escamoso invasor. Acontece que a imaturidade celular não é uma característica dessas lesões e, assim, não pode ser utilizada como parâmetro para a sua classificação. As células anormais da displasia queratinizante apresentam citoplasma abundante, denso, orangeofílico (devido à produção de queratina) e podem exibir alteração discreta da relação nucleocitoplasmática quando comparada aos outros tipos de displasia. O pleomorfismo celular (células caudadas ou fusiformes) é comum e pode ser mais aparente que a queratinização citoplasmática (orangeofilia). Os núcleos dessas células exibem frequentemente cromatina condensada. Nessas lesões são comuns hiperqueratose e paraqueratose.

Apesar da classificação de Bethesda incluir NIC2 e NIC3 (displasia epitelial moderada e acentuada/carcinoma *in situ*) no mesmo grupo, algumas diferenças são evidenciadas nos dois tipos, de forma que alguns autores ainda fazem tal distinção.

Na NIC2 (displasia moderada), embora se encontrem células similares àquelas da displasia leve, são também observadas células anormais mais imaturas. Estas células têm uma relação nucleocitoplasmática aumentada e um citoplasma menos abundante que geralmente é denso e lembra em textura e configuração aquele das células metaplásicas. Os núcleos são hipercromáticos, podendo demonstrar maior número de cromocentros e maiores irregularidades da membrana nuclear que nas células da displasia leve.

O carcinoma *in situ* é representado habitualmente pelo grande número de células primitivas, imaturas, que podem variar de tamanho de caso a caso, porém sempre exibindo elevada relação nucleocitoplasmática. As células podem se mostrar isoladas ou em agrupamentos sinciciais com bordas celulares indistintas e núcleos desordenados, com sobreposição. A borda nuclear é irregular e pode ter uma aparência interrompida. Podem ocorrer raras figuras de mitose anormais. Quando as células alteradas se mostram isoladas, são mais difíceis de identificar na rotina, principalmente nos esfregaços contendo abundante exsudato purulento ou sangue.

## Ilustração 2- Áreas Nucleares em Diferentes Lesões do Colo



**Ilustração 2** - Observar que o maior tamanho nuclear (área nuclear absoluta) é encontrado na displasia leve (NIC 1). Contudo, a área nuclear relativa (relação nucleocitoplasmática) é muito maior nas lesões de alto grau, especialmente NIC 3 (carcinoma *in situ*).



### Ilustração 3 - Condições que podem simular lesões intraepiteliais escamosas de alto grau

Diagnóstico diferencial	Características úteis na diferenciação
Células de reserva	Bordas nucleares lisas e normocromasia
Células metaplásicas escamosas	Bordas nucleares lisas e normocromasia
Cervicite crônica folicular	Macrófagos de corpos tingíveis
Células do segmento uterino inferior	Bordas nucleares lisas e presença de capilares
ASC-H	Anormalidades nucleares mais discretas, especialmente menor irregularidade das bordas nucleares e cromatina mais delicada

#### Diferenciação citológica entre as lesões pré-cancerosas

As seguintes características geralmente se associam à maior gravidade da lesão:

- Número aumentado de células anormais por lâmina.
- Maturidade citoplasmática diminuída.
- Aumento da relação nucleocitoplasmática.
- Irregularidades crescentes das bordas nucleares.
- Aumento do número e do tamanho dos grânulos de cromatina.
- Hiperchromasia aumentada.
- Menor frequência do efeito citopático pelo papiloma vírus humano (HPV).



## 8.4 Carcinoma Escamoso Invasivo

O carcinoma escamoso compreende aproximadamente 75% dos tumores malignos do colo uterino. Representa o segundo tipo mais comum de câncer entre mulheres no mundo e está associado a elevadas taxas de mortalidade. A infecção persistente pelo papiloma vírus humano (HPV) é o principal fator de risco para o desenvolvimento de câncer de colo. Contudo, é necessária a atuação de cofatores, como imunossupressão e fumo, para que a doença maligna se manifeste.

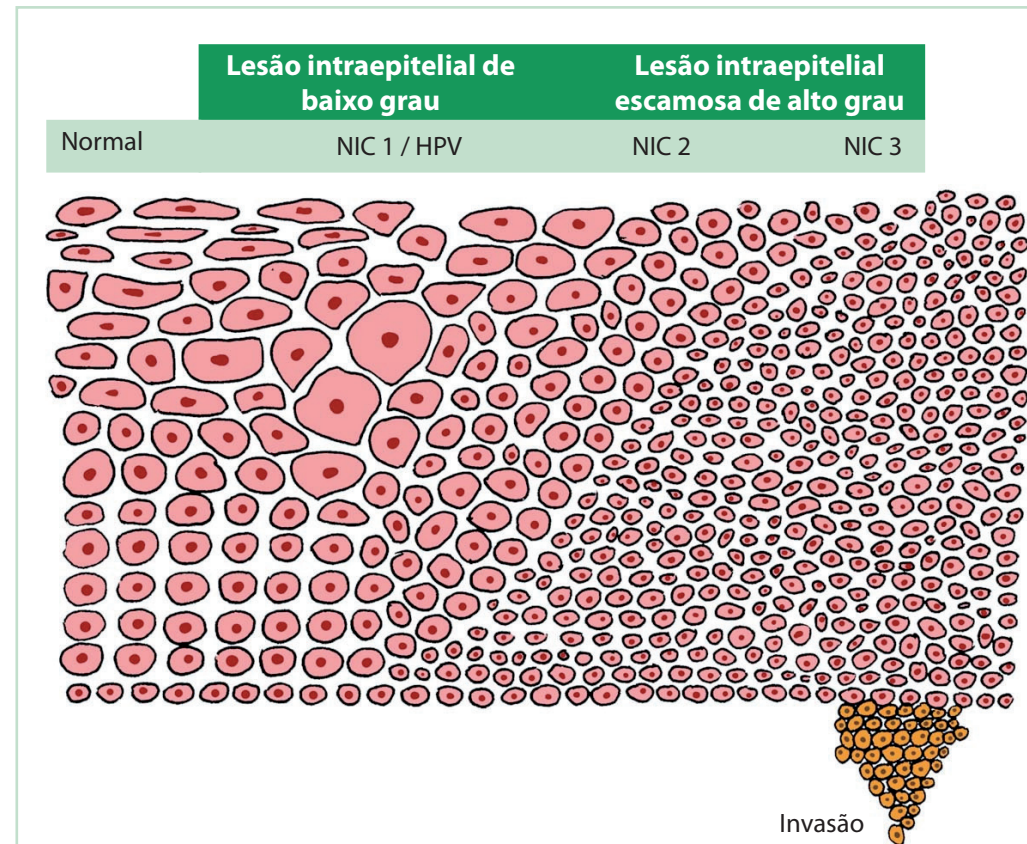
A evolução do carcinoma escamoso ocorre a partir de etapas precursoras, as chamadas lesões pré-cancerosas, já discutidas anteriormente. As lesões de baixo grau podem progredir com o tempo para lesões de alto grau, e finalmente as células neoplásicas podem romper a membrana basal invadindo o estroma subjacente (carcinoma invasivo). Este caminho contudo não é obrigatório, e alguns tumores parecem não se iniciar como lesões de baixo grau, evoluindo desde o início de lesões de alto grau.

O carcinoma microinvasivo representa a fase inicial de infiltração do estroma pelas células neoplásicas que romperam a membrana basal. Apesar de não haver consenso, de modo geral é determinado que ninhos de células neoplásicas não podem ser encontrados além de 3 mm de profundidade do estroma a partir da membrana basal. Do ponto de vista prático, é impossível nos esfregaços assegurar que o carcinoma é microinvasivo. O padrão citológico pode lembrar 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.

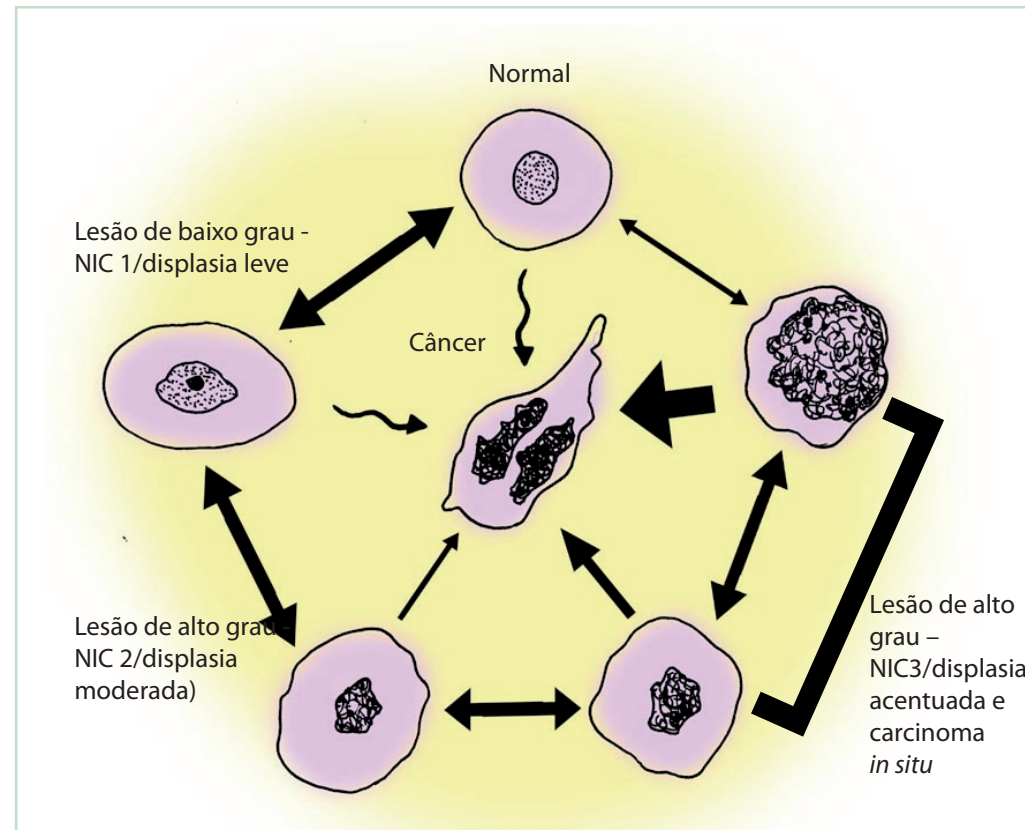
O carcinoma escamoso francamente invasivo mostra no exame histopatológico ninhos de células neoplásicas infiltrando o estroma além de 3 mm de profundidade a partir da membrana basal.



### Ilustração 4 - A Evolução das Lesões Pré-cancerosas a Carcinoma Escamoso Invasivo – Histologia



**Ilustração 5 - A evolução das lesões pré-cancerosas sob a perspectiva da citologia**



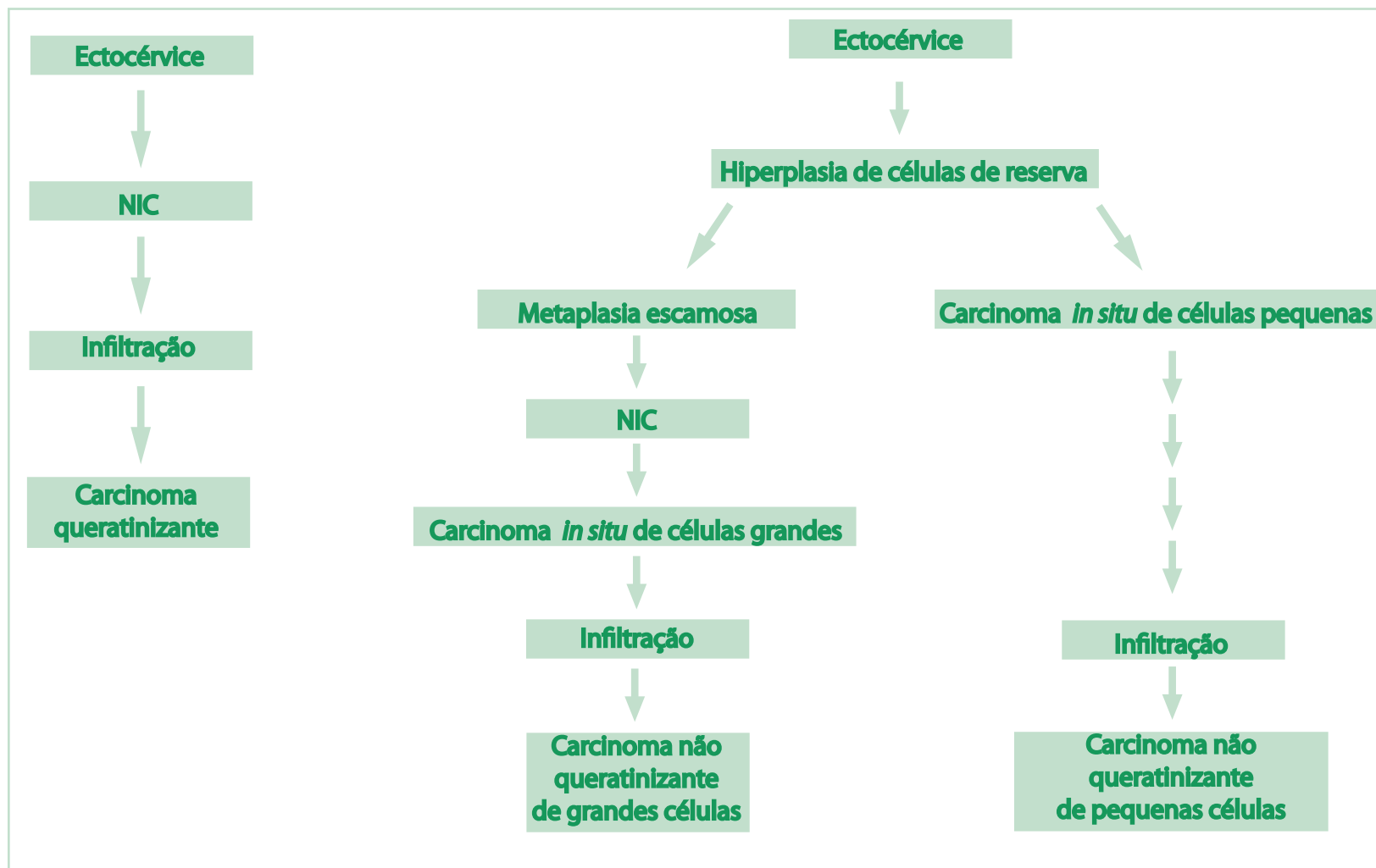
Esta figura mostra o caminho habitual na progressão das lesões pré-cancerosas a partir de NIC 1, passando pelas etapas de NIC 2 e NIC 3, até a instalação do câncer invasivo. Eventualmente a NIC 2 pode evoluir diretamente para câncer. Lesões pré-cancerosas de alto grau em alguns casos podem surgir sem ser precedidas por lesões de baixo grau. É importante assinalar ainda que, mesmo no estágio de NIC 3, a lesão pode regredir espontaneamente.

*Há três subtipos histológicos de carcinoma escamoso de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS), dependendo do grau de diferenciação celular:*

- Carcinoma escamoso não queratinizante de grandes células.
- Carcinoma escamoso queratinizante.
- Carcinoma escamoso não queratinizante de pequenas células.



Ilustração 6 - Morfogênese do Carcinoma Escamoso Invasivo do Colo (Patten, 1992, modificado )



Nos esfregaços do carcinoma invasivo, as células anormais geralmente exibem maior quantidade de citoplasma (com exceção do carcinoma de pequenas células) que as células das lesões de alto grau. A cromatina irregularmente distribuída e o frequente nucléolo de tamanho e forma variados são comuns nas células do carcinoma escamoso e não evidenciados nas lesões pré-cancerosas. A diátese tumoral (sangue, fibrina, células inflamatórias, restos celulares, material proteináceo) também é própria do carcinoma invasivo, não sendo uma característica das lesões pré-cancerosas.

#### Ilustração 7 - Características citológicas diferenciais no carcinoma *in situ* e 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

#### 8.4.1 Tipos Histológicos do Carcinoma Escamoso e Características Citológicas

##### Tipo não queratinizante de grandes células:

- Mais frequente.
- Localizado na Junção Escamocolunar (JEC).
- Pobre diferenciação celular.
- Células grandes arredondadas e poligonais.
- Células com cromatina grosseira irregularmente distribuída, macronucléolo.
- Queratinização eventual de células isoladas.
- Diátese tumoral.

**Tipo queratinizante:**

- Frequência em torno de 10% a 15% do total de carcinomas escamosos.
- Localizado na ectocérvice.
- Diátese tumoral menos comum.
- Pérolas córneas, queratinização celular, pleomorfismo celular.
- Núcleos frequentemente picnóticos (cromatina condensada), de formas anormais.

**Tipo não queratinizante de pequenas células:**

- Frequência aproximada entre 5% a 10%.
- Localizado na endocérvice.
- É o de pior prognóstico.
- Células pequenas com elevada relação nucleocitoplasmática e cromatina grosseiramente granular, às vezes micronúcleo.
- Diátese tumoral.
- Não há queratinização celular.

Deve ser assinalado que muitos dos carcinomas escamosos não queratinizantes de pequenas células diagnosticados pela cito/histopatologia são na verdade de origem neuroendócrina. Assim, é necessária a avaliação imuno-histoquímica para estabelecer confiavelmente a histogênese dessa neoplasia.

**Ilustração 8 - Diferenciação Citológica do Carcinoma Escamoso de acordo com o Subtipo Histológico**

Características	Queratinizante	Não queratinizante de grandes células	Não queratinizante de pequenas células
Células isoladas	++	+	+
Agrupamentos celulares	+	++	+
Forma celular	Pleomórficas	Redondas/ poligonais	Redondas/ovais
Citoplasma	Orangeofílico	Cianofílico	Cianofílico
Núcleo	+/-	++	+
Diátese tumoral	+/-	++	+

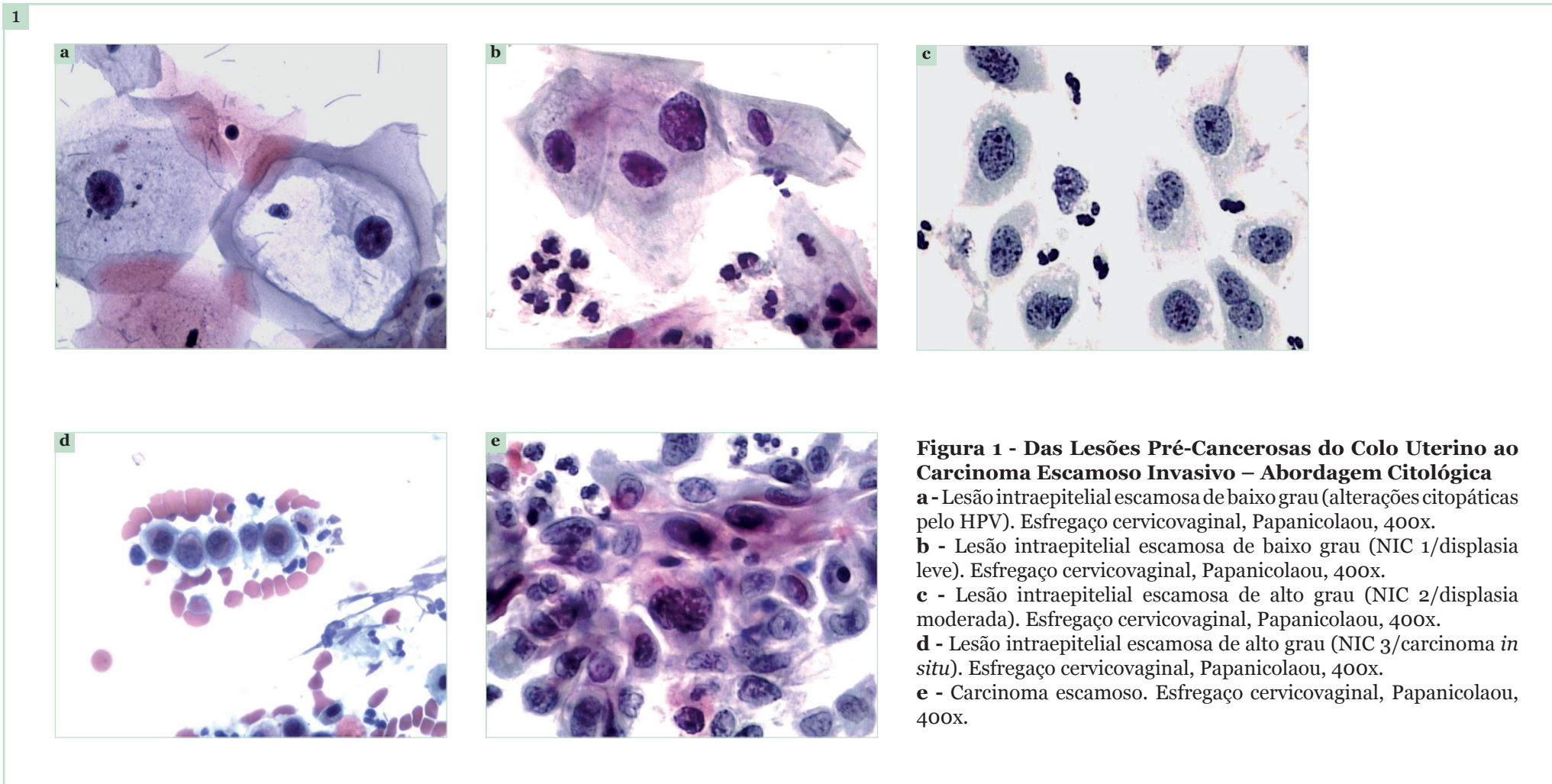


### **Condições que podem simular carcinoma escamoso invasivo:**

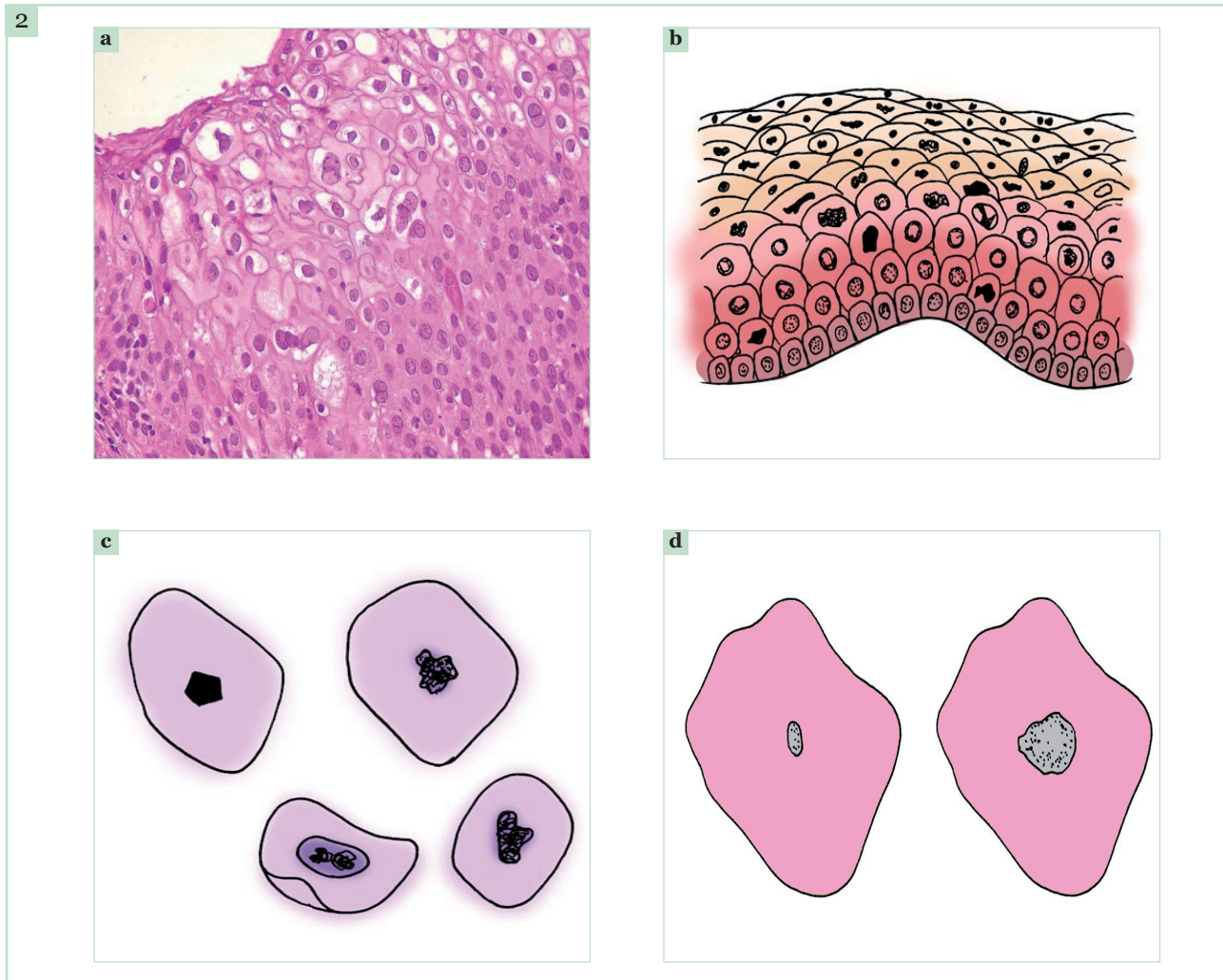
- Lesões intraepiteliais escamosas.
- Processo de reparação atípico.
- Infecções virais.
- Efeito de radio/quimioterapia.
- Adenocarcinoma pouco diferenciado.
- Tumores metastáticos.



Assinalamos que pode haver alguma discordância com relação à interpretação de algumas imagens microscópicas. Contudo, além da subjetividade na avaliação citológica, deve ser considerado que as figuras fazem parte de um contexto. O diagnóstico citológico, portanto, representa o padrão citológico geral da amostra, e não contempla apenas um campo microscópico.



## Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau (Com ou Sem Alterações Citopáticas Pelo HPV)



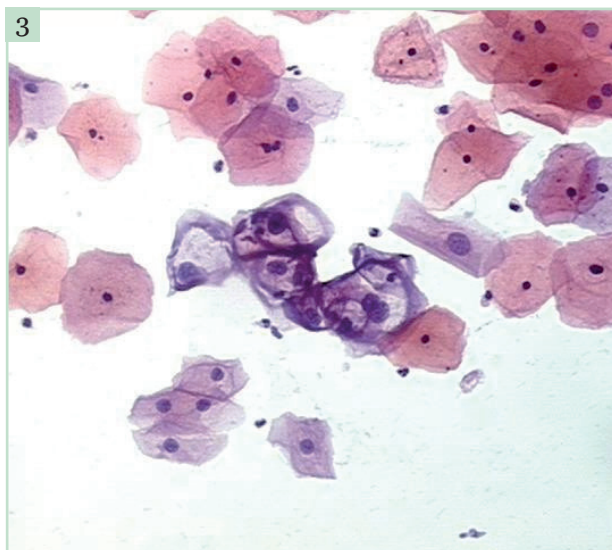
**Figura 2 - Ilustrações Representando Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau (NIC 1/ Displasia Leve)**

**a** - Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau associada a alterações citopáticas pelo HPV. Histologia, HE, 100x. Microfotografia cedida por Dra. Liliana Andrade, Unicamp.

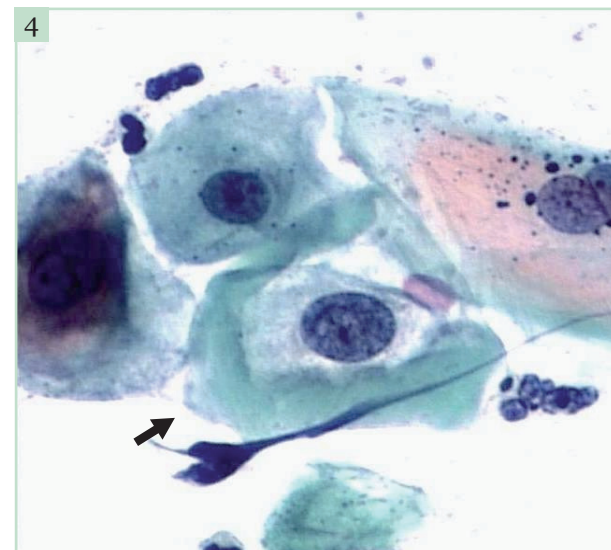
**b** - Desenho representando as alterações histológicas na lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (NIC 1/ displasia leve). Observar que a perda da diferenciação celular ocorre no 1/3 mais profundo do epitélio.

**c** - Desenho representando as alterações celulares na lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (NIC 1/ displasia leve). Observar que o citoplasma é abundante e as alterações se restringem ao núcleo, consistindo de discreto aumento nuclear, hiper cromasia e algumas irregularidades da borda nuclear.

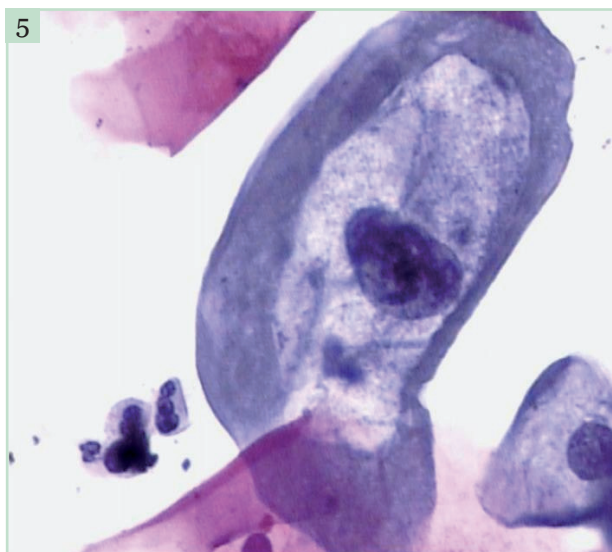
**d** - Desenho representando célula displásica à direita (lesão de baixo grau/NIC 1). Exibe núcleo com mais de 3 vezes o tamanho daquele da célula intermediária normal à esquerda na mesma figura. Há também discretas irregularidades da borda nuclear na célula displásica.



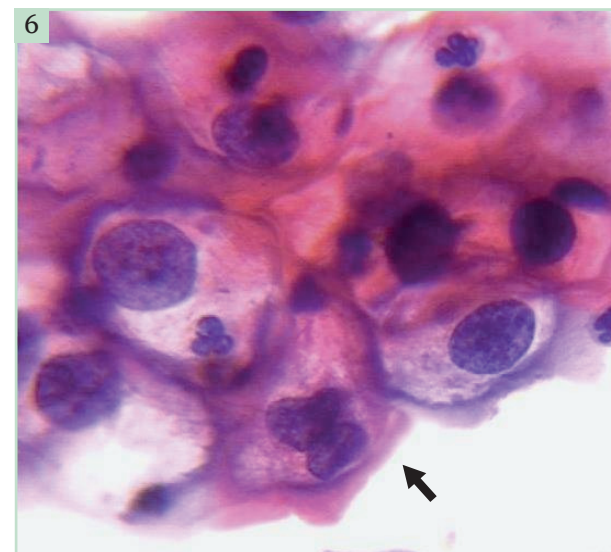
**Figura 3** - Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (alterações citopáticas pelo HPV). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Coilócitos no centro da figura.



**Figura 4** - Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (NIC 1 /displasia leve com alterações citopáticas pelo HPV). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Coilócito (seta). A cavitação perinuclear exhibe bordas citoplasmáticas espessas, irregulares e o núcleo é volumoso, hiper cromático. À direita há uma célula intermediária com anofilia citoplasmática e binucleação. Os núcleos também são anormais.

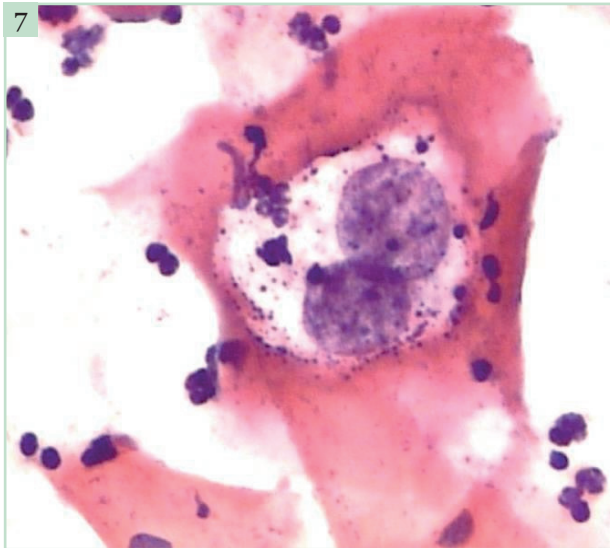


**Figura 5** - Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (alterações citopáticas pelo HPV). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Coilócito. Observar a cavitação perinuclear com margens espessas e bem delimitadas e o núcleo aumentado de volume com cromatina de aspecto borrado.

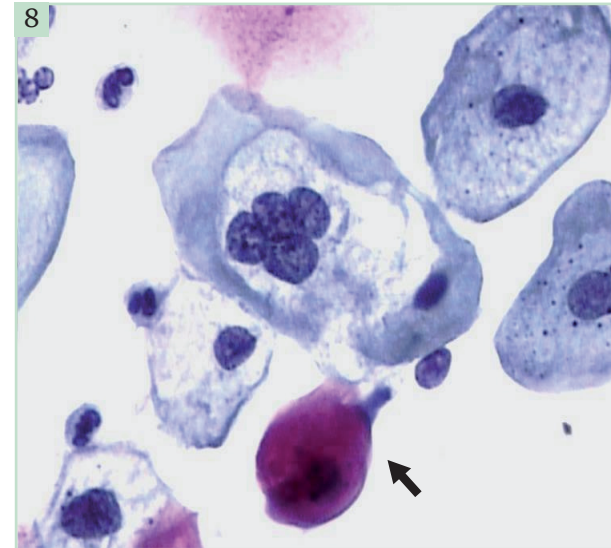


**Figura 6** - Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (alterações citopáticas pelo HPV). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Coilócitos, um deles binucleado (seta). Algumas células exibem queratinização.

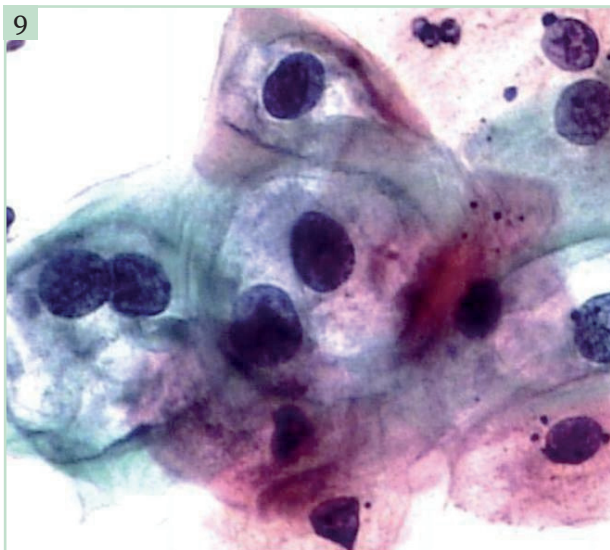




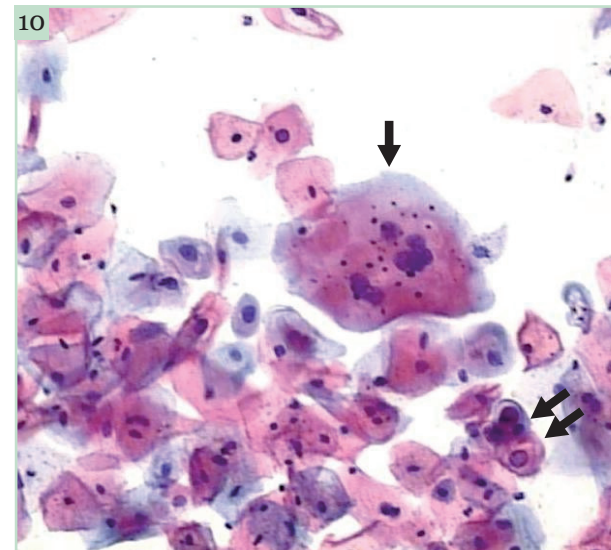
**Figura 7** - Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (alterações citopáticas pelo HPV). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Coilócito com binucleação.



**Figura 8** - Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (alterações citopáticas pelo HPV). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Coilócito multinucleado e célula paraqueratótica (seta).



**Figura 9** - Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (alterações citopáticas pelo HPV). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Agrupamento de células intermediárias, muitas delas representando coilócitos.



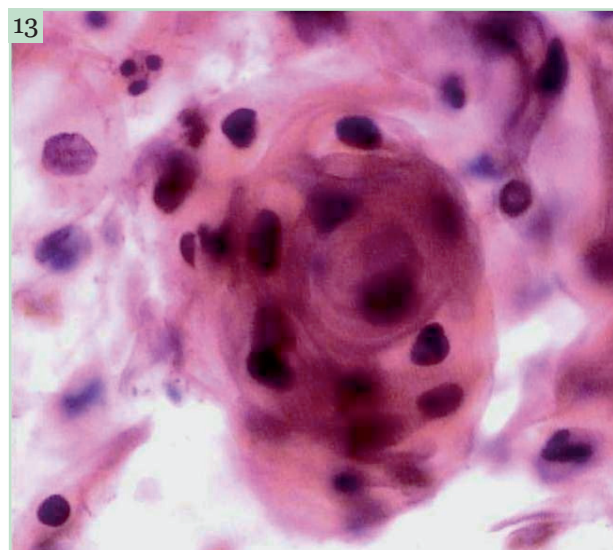
**Figura 10** - Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (NIC 1/displasia leve). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Macrócito. Esta célula exibe anofilia citoplasmática e multinucleação (seta). Os núcleos são volumosos, com variação do tamanho e hiper cromasia. Este tipo de célula pode se associar à infecção pelo HPV. Há alguns coilócitos (seta dupla).



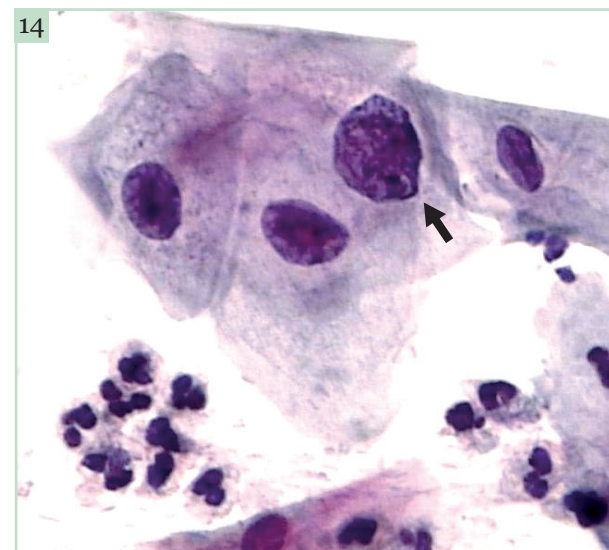
**Figura 11** - ASC-US *versus* lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (NIC 1/displasia leve). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Macrócito com multinucleação. Os núcleos são volumosos e hiper cromáticos, algo degenerados. Há pseudocanibalismo de células paraqueroatóticas atípicas.



**Figura 12** - Célula pleomórfica (caudada) com binucleação. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Há discreto aumento nuclear e hiper cromasia. Este tipo de célula tem sido referido como *kite célula* e é considerado um critério menor no diagnóstico da infecção pelo HPV. Os coilócitos são essenciais para assegurar o diagnóstico de infecção pelo HPV. Caso não sejam encontrados, dadas as alterações nucleares discretas, o presente quadro citológico é categorizado como ASC-US.

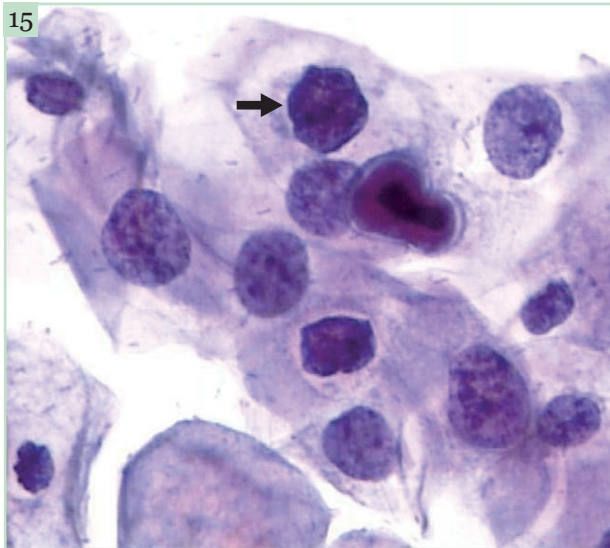


**Figura 13** - Paraqueratose. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Corresponde a células em miniatura, queratinizadas, sem anormalidades nucleares. Na figura, elas são distribuídas em arranjo concêntrico (pérola córnea). A paraqueratose e a paraqueratose atípica (com anormalidades nucleares) pode se associar à infecção pelo HPV. Contudo, somente o encontro de coilócitos garante a etiologia viral.

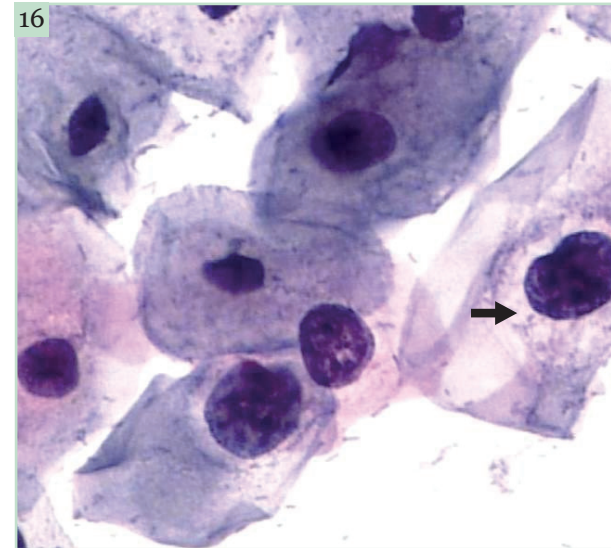


**Figura 14** - Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (NIC 1/displasia leve). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Conjunto de células escamosas intermediárias. O citoplasma é abundante, com bordas citoplasmáticas bem definidas. Os núcleos são volumosos, às vezes irregulares (seta), e exibem hiper cromasia.

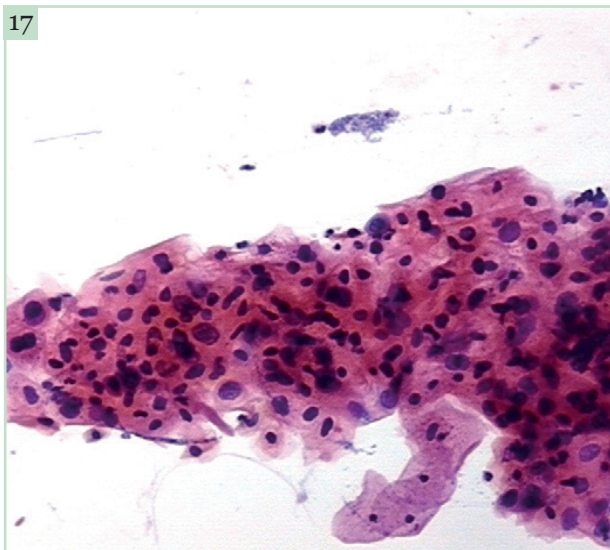




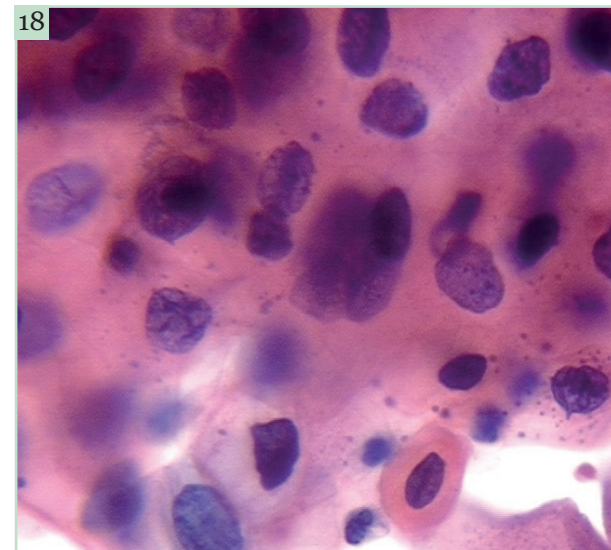
**Figura 15** - Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (NIC 1/displasia leve). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Agrupamento de células intermediárias com aumento do volume, hiperromasia e leve irregularidade nuclear. Uma das células exibe esboço de colicitose (seta).



**Figura 16** - Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (NIC 1/displasia leve). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células escamosas com citoplasma abundante, bem delimitado, núcleos volumosos e hiperromáticos. Há esboço de colicitose (seta).



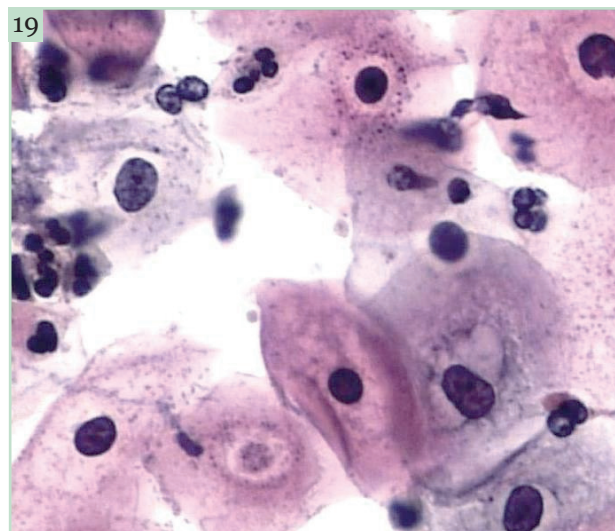
**Figura 17** - Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (NIC 1/displasia leve). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células queratinizadas com núcleos volumosos, hiperromáticos, às vezes levemente irregulares. Corresponde a uma displasia queratinizante.



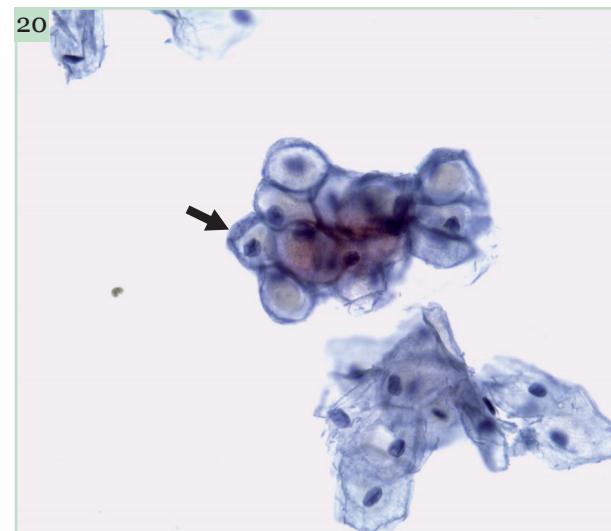
**Figura 18** - Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (NIC 1/displasia leve queratinizante). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células queratinizadas com núcleos volumosos, levemente irregulares, hiperromáticos.



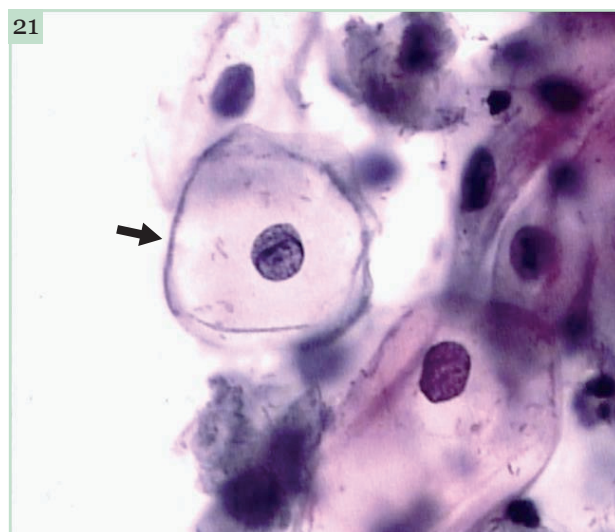
## Condições Que Simulam Coilocitose



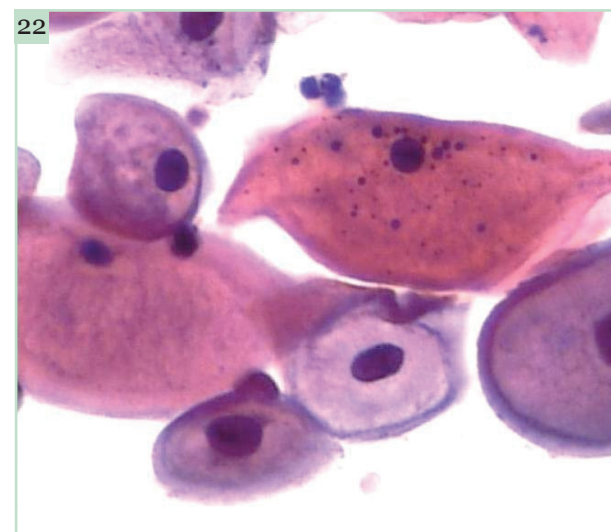
**Figura 19** - Halos inflamatórios. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. O clareamento perinuclear é difuso, mais estreito e mal delimitado em relação à coilocitose. Por outro lado, o aumento nuclear é menos acentuado quando comparado àquele visto nos coilocitos.



**Figura 20** - Pseudocoilocitose (seta). Amostra cervical, citologia de meio líquido, Papanicolaou, 100x. Nesta figura há várias células naviculares. O citoplasma contém abundante glicogênio, que se cora habitualmente em castanho. Contudo, às vezes o glicogênio não é corado, aparecendo como um clareamento perinuclear que pode simular coilocitose.



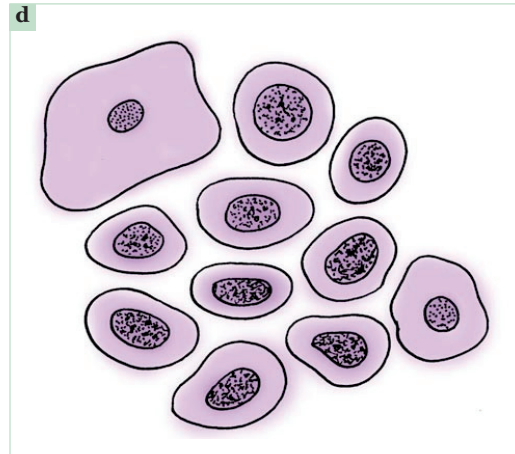
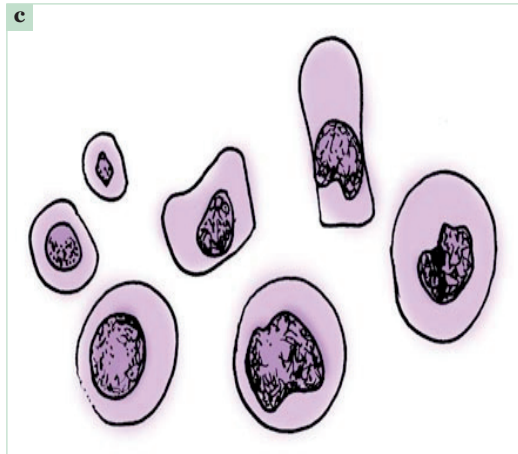
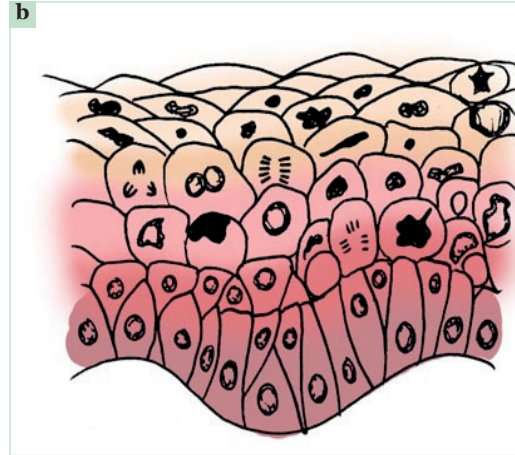
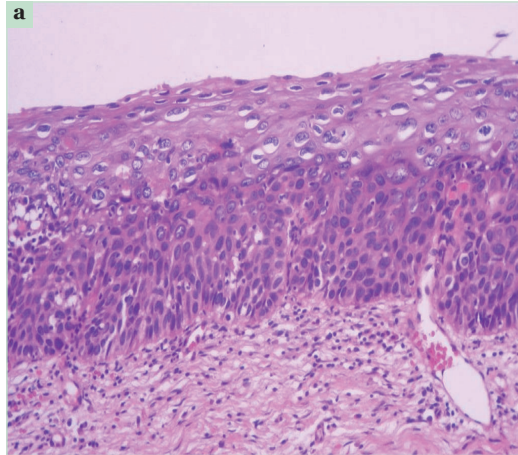
**Figura 21** - Pseudocoilocitose (seta). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Acúmulo de glicogênio intracitoplasmático, simulando coilocitose. Às vezes o glicogênio não se cora em castanho, conferindo um aspecto claro ao citoplasma, como é mostrado nesta figura. O núcleo da célula assinalada é típico, diferenciando-a da célula coilocitótica.



**Figura 22** - Células metaplásicas escamosas imaturas com ectoplasma e endoplasma distintos. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Não confundir este tipo de célula com coilocitos.

## Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau (NIC2/ Displasia Moderada)

23



### Figura 23 - Quadro Ilustrativo Representando Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau (NIC 2/Displasia Moderada)

**a** - Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 2/ displasia moderada). Histologia, HE, 100x. Observar a indiferenciação das células, abrangendo cerca de metade da espessura do epitélio. Ainda há certa maturação celular nas camadas superficiais acompanhada de atipias nucleares. Microfotografia cedida por Dra. Liliansa Andrade, Unicamp.

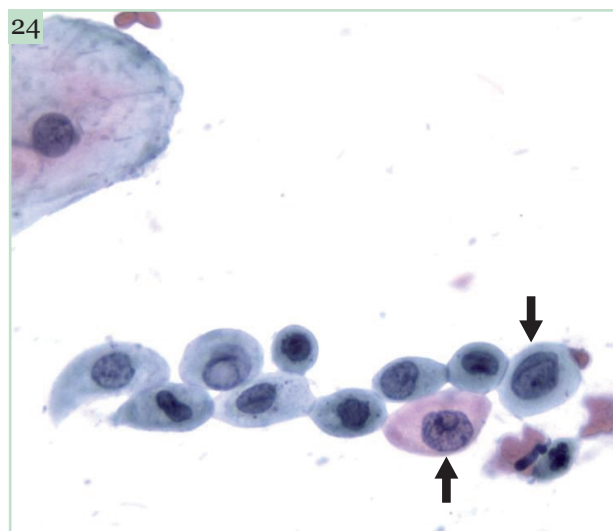
**b** - Desenho representando lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 2/displasia moderada). Observar a desorganização e a perda da polaridade celular, comprometendo grande parte da espessura do epitélio, assim como o encontro de figuras de mitose atípicas situadas num nível mais alto do epitélio.

**c** - Desenho representando células aproximadamente do tamanho das células escamosas parabasais ou metaplásicas, exibindo aumento nuclear com aumento da relação nucleocitoplasmática, hiperchromasia e irregularidades nucleares. A cromatina é grosseira. Tais características são vistas na lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 2/ displasia moderada) nos esfregaços cervicais.

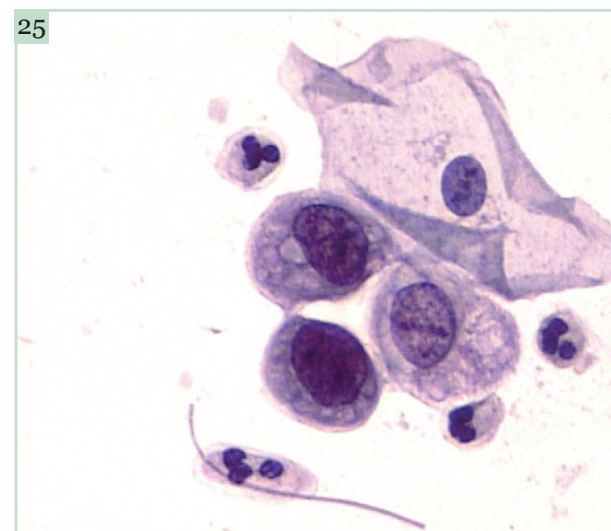
**d** - Desenho representando células de lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 2/displasia moderada). Estas células mostram aumento nuclear, aumento da relação nucleocitoplasmática e cromatina granular. Nesta ilustração não há praticamente irregularidades das bordas nucleares. Há algumas células normais para comparar o grau das anormalidades das células displásicas.



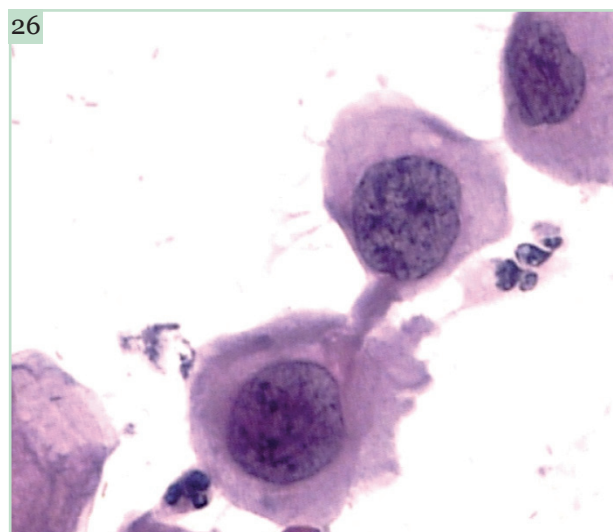
Todas as figuras a seguir correspondem à NIC 2/displasia moderada, com exceção daquelas cujas legendas refletem as dificuldades de classificação.



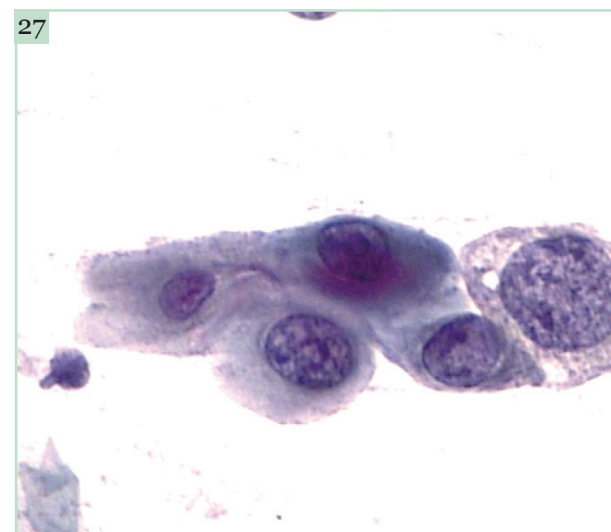
**Figura 24** - Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 2/displasia moderada). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células imaturas do tipo metaplásico escamoso, algumas delas exibindo irregularidades das bordas nucleares (setas).



**Figura 25** - Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 2/displasia moderada). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Célula escamosa intermediária e algumas células de origem metaplásica escamosa imatura, com aumento do volume nuclear, aumento da relação nucleocitoplasmática, leve alteração da forma nuclear e hiperchromasia.

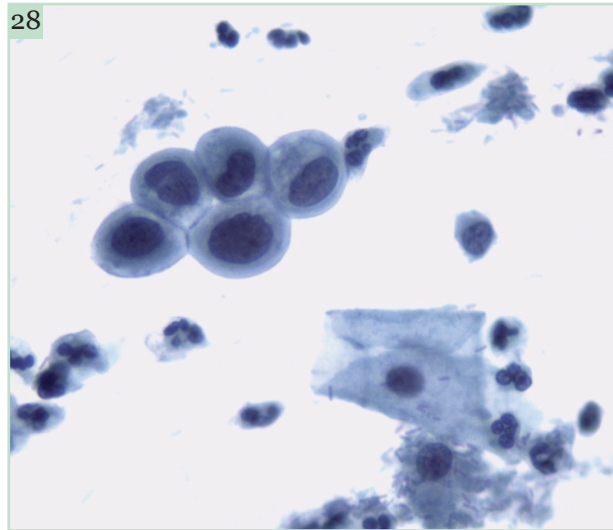


**Figura 26** - Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 2/displasia moderada). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células de origem metaplásica escamosa exibindo aumento nuclear e aumento da relação nucleocitoplasmática, algumas irregularidades das bordas nucleares e hiperchromasia nuclear.

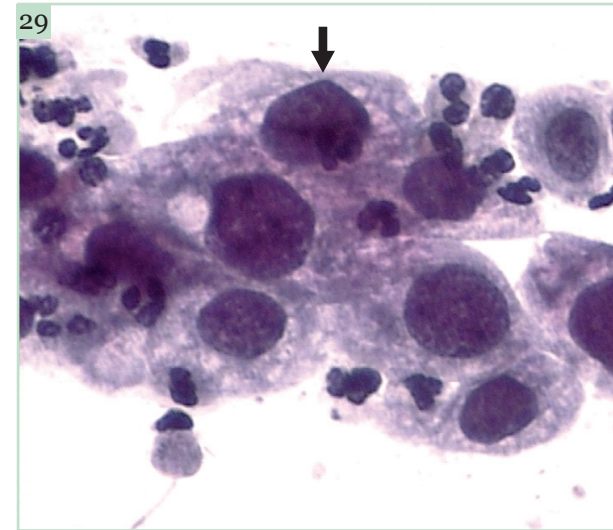


**Figura 27** - Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 2/displasia moderada). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células de origem metaplásica exibindo aumento do volume nuclear, alteração da relação nucleocitoplasmática e cromatina finamente granular com cromocentros.





**Figura 28** - Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 2/displasia moderada). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células do tipo metaplásico imaturo, com citoplasma relativamente denso, escasso, núcleos volumosos, com aumento da relação nucleocitoplasmática, irregularidades discretas das bordas nucleares e hiperchromasia.

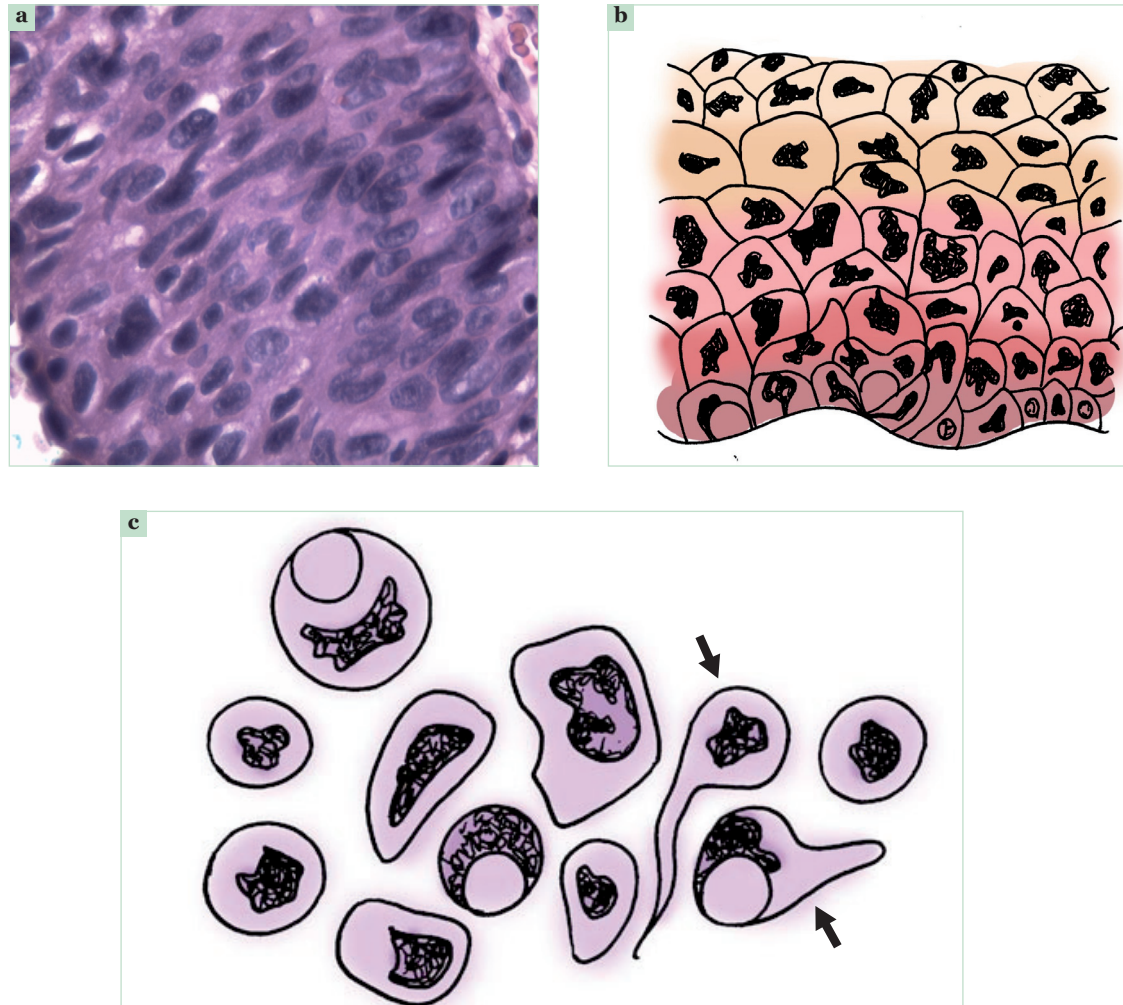


**Figura 29** - Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 2/displasia moderada). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células do tipo metaplásico com citoplasma relativamente abundante, núcleos volumosos, às vezes irregulares (seta), hiperchromáticos.



## Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau (NIC 3/Carcinoma *In Situ*)

30



**Figura 30 - Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau (NIC 3/Carcinoma *In Situ*)**

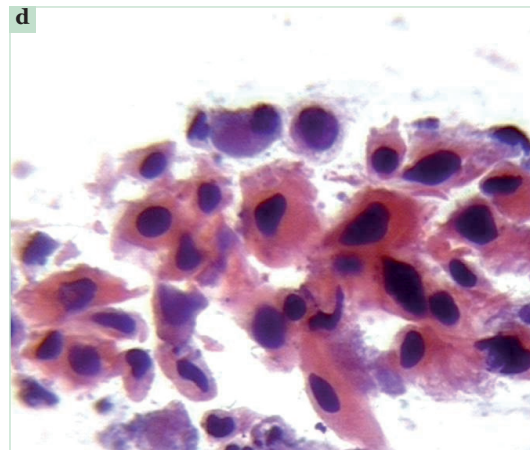
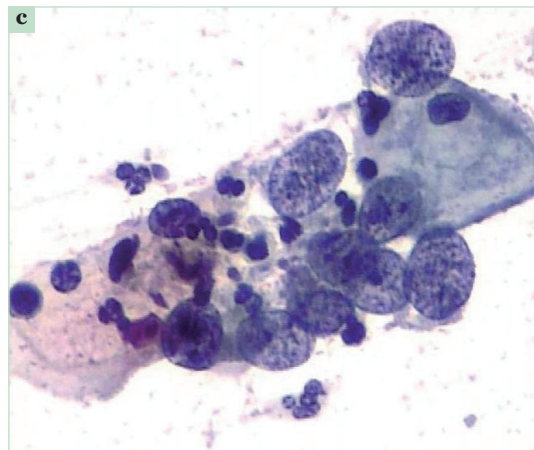
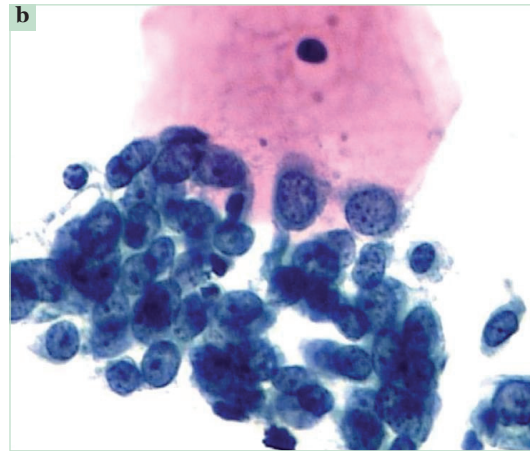
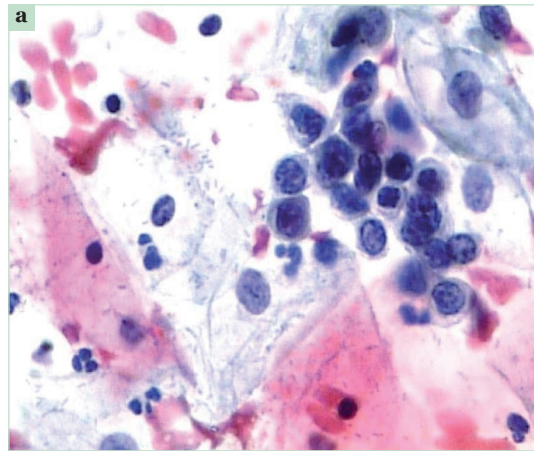
**a** - Neoplasia intraepitelial cervical grau 3 (NIC 3/carcinoma *in situ*). Histológico, HE, 400x. Toda a espessura do epitélio é representada por células escamosas imaturas, com perda da polaridade nuclear e anormalidades nucleares.

**b** - Desenho representando lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 3/carcinoma *in situ*) na histologia. Há células imaturas com atipias nucleares significativas comprometendo todo o epitélio.

**c** - Desenho representando lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 3/carcinoma *in situ*) em esfregaço cervical. As células são imaturas, com aumento significativo da relação nucleocitoplasmática, irregularidades marcadas das bordas nucleares e cromatina grosseiramente granular. Há algumas células pleomórficas (setas).



31



**Figura 31 - Quadro ilustrativo demonstrando a variação dos padrões citológicos na lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 3/ carcinoma *in situ*) (segundo Patten, 1992)**

**a** - Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 3). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células pequenas imaturas, anormais, provavelmente se originando diretamente da hiperplasia atípica de células de reserva.

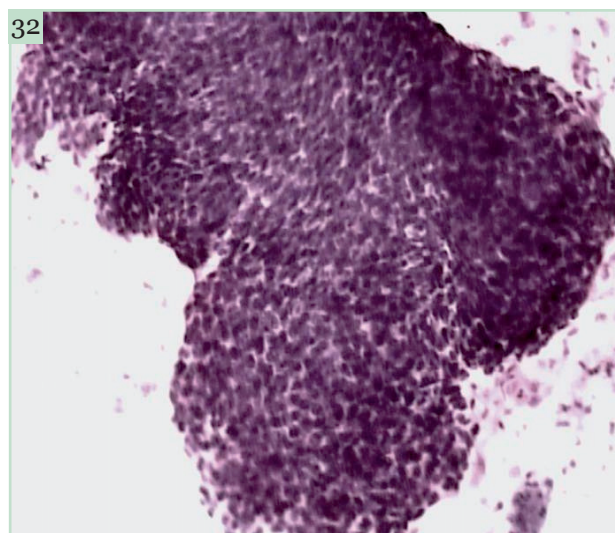
**b** - Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 3). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células de tamanho intermediário imaturas, anormais, provavelmente se originando da transformação maligna das células metaplásicas escamosas imaturas.

**c** - Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 3). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células de grande tamanho, imaturas, anormais, provavelmente se originando da transformação maligna das células metaplásicas escamosas em maturação

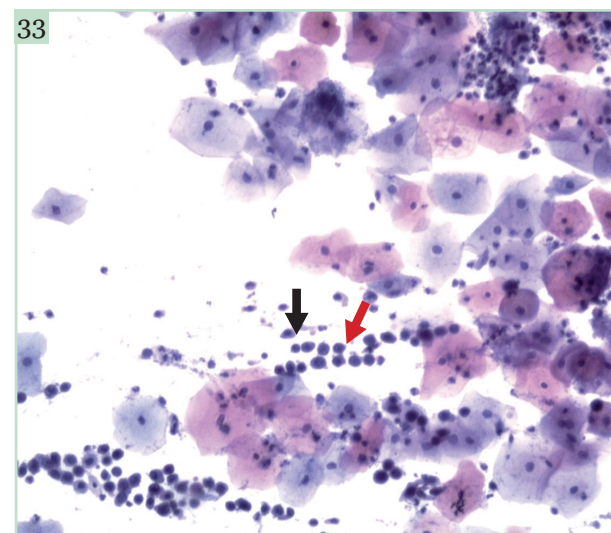
**d** - Lesão intraepitelial escamosa de alto grau queratinizante. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células anormais com citoplasma abundante, queratinizado. Este tipo de lesão ocorre geralmente na ectocérvice e se origina das displasias queratinizantes.



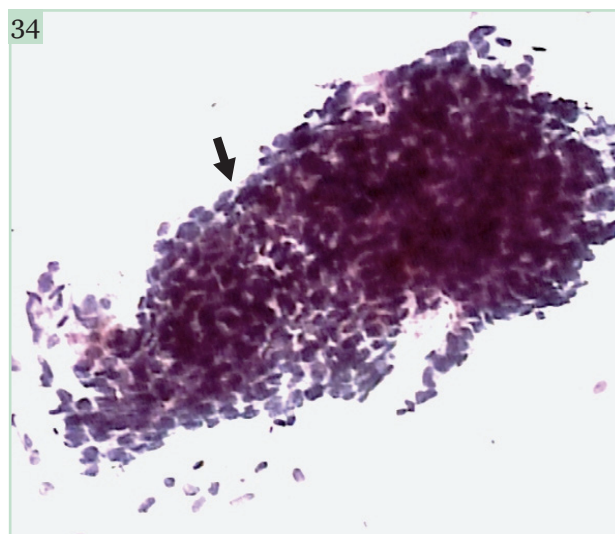
Todas as figuras a seguir correspondem à NIC 3/carcinoma *in situ*, com exceção daquelas cujas legendas refletem as dificuldades de classificação.



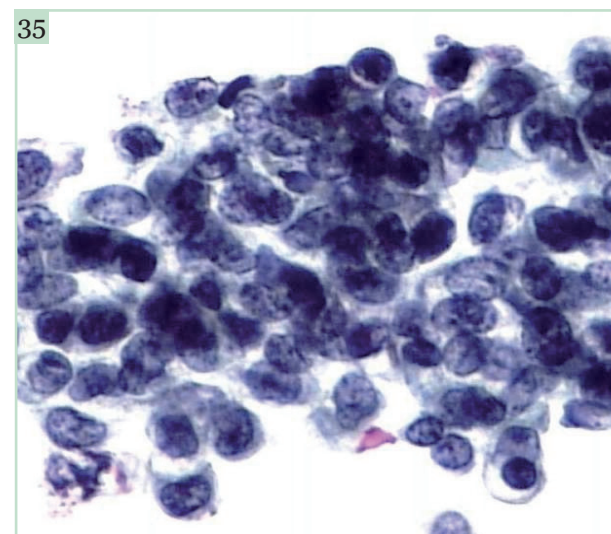
**Figura 32** - Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 3/carcinoma *in situ*). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Agrupamento amplo sincicial.



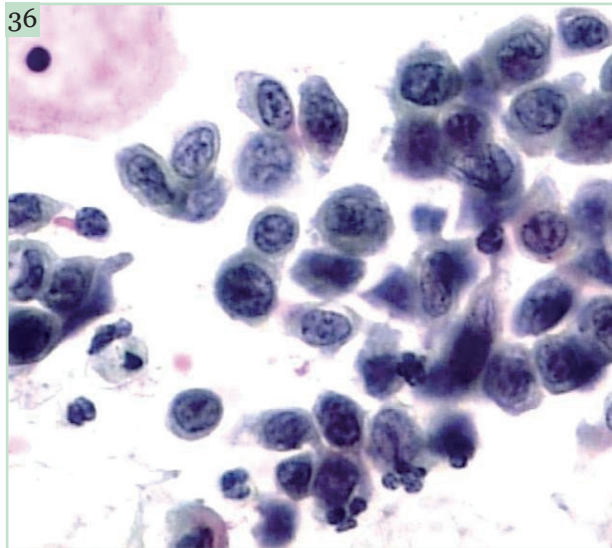
**Figura 33** - Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 3/carcinoma *in situ*). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Várias células dissociadas, pequenas, imaturas (setas), exigindo uma análise detalhada do núcleo com a objetiva de grande aumento. Estas células às vezes assumem uma distribuição em “fila indiana” (seta vermelha).



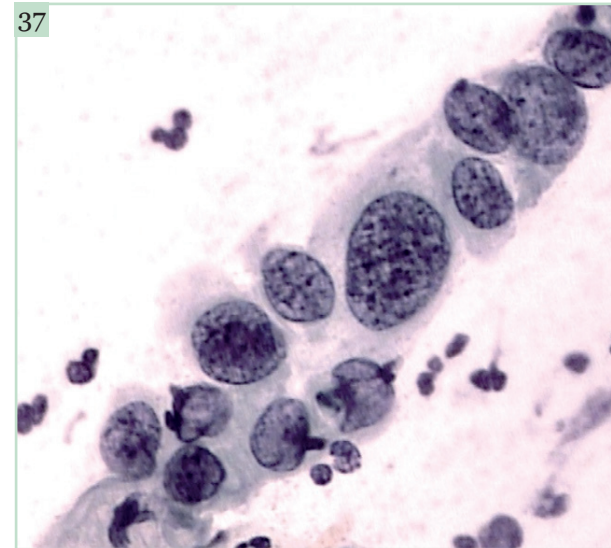
**Figura 34** - Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 3/carcinoma *in situ*). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Agrupamento sincicial amplo de células com limites citoplasmáticos indistintos, núcleos sobrepostos, hiper cromáticos. Observar que as células da periferia estão dispostas paralelamente ao maior eixo do agrupamento, uma característica geralmente associada à NIC 3/carcinoma *in situ*.



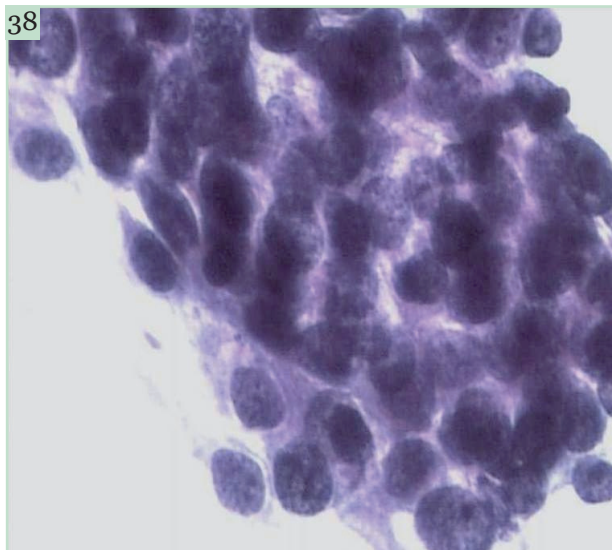
**Figura 35** - Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 3/carcinoma *in situ*). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Agrupamento sincicial de células imaturas de aspecto relativamente monótono, com anormalidades nucleares. Os núcleos são volumosos, com variação do tamanho, exibindo cromatina finamente granular com cromocentros. O citoplasma das células é escasso, mal delimitado.



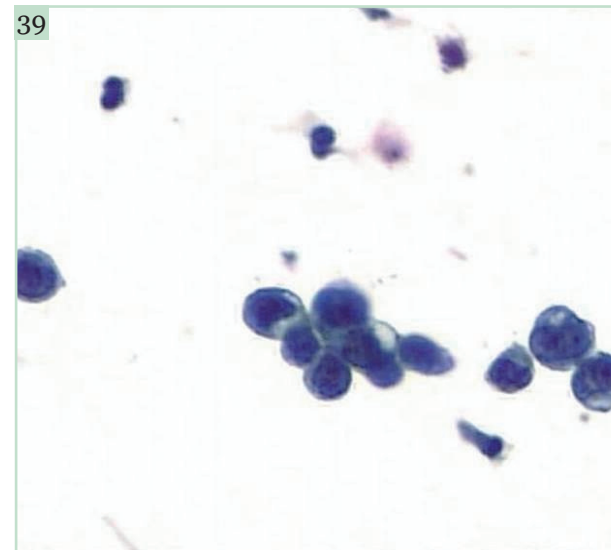
**Figura 36** - Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 3/carcinoma *in situ*). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células imaturas de tamanho intermediário, com citoplasma delicado, mal delimitado, núcleos volumosos com acentuado aumento da relação nucleocitoplasmática. A cromatina às vezes é grosseiramente granular.



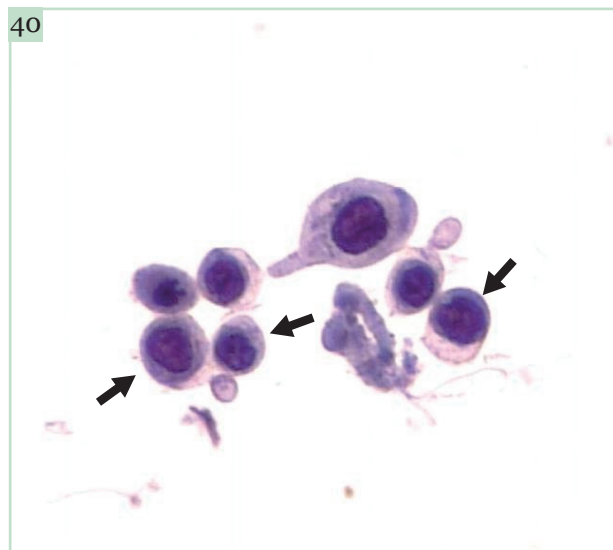
**Figura 37** - Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 3/carcinoma *in situ*). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células imaturas, grandes, com núcleos volumosos revelando variação significativa do tamanho (anisocariose), hiper-cromasia e cromatina grosseiramente granular.



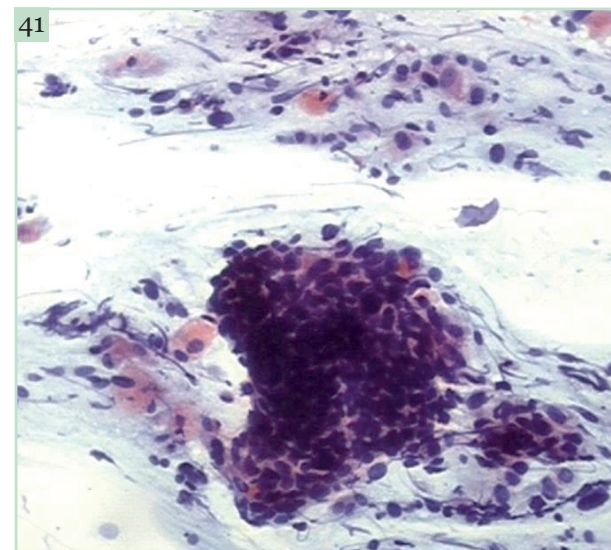
**Figura 38** - Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 3/ carcinoma *in situ*). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células grandes, exibindo citoplasma escasso, mal delimitado, núcleos volumosos, sobrepostos com variação do tamanho, hiper-cromáticos. As bordas nucleares são levemente irregulares, e a cromatina é finamente granular com cromocentros.



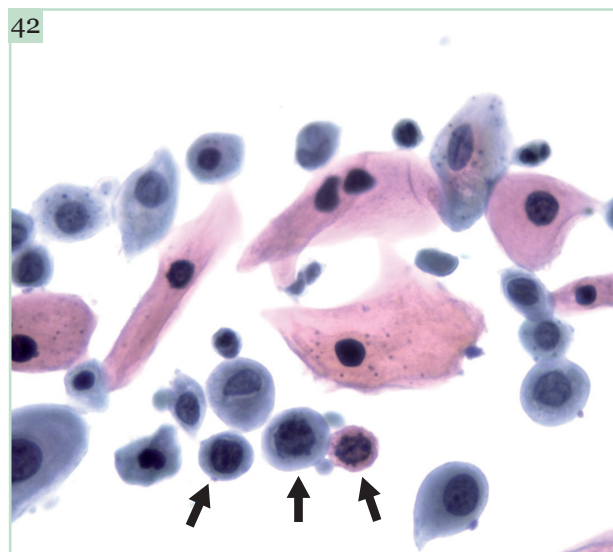
**Figura 39** - Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 3/ carcinoma *in situ*). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células epiteliais de pequeno tamanho, similares ao tamanho das células de reserva, com alguns vacúolos citoplasmáticos. Os núcleos são volumosos, com inversão da relação nucleocitoplasmática, hiper-cromáticos, às vezes com bordas irregulares.



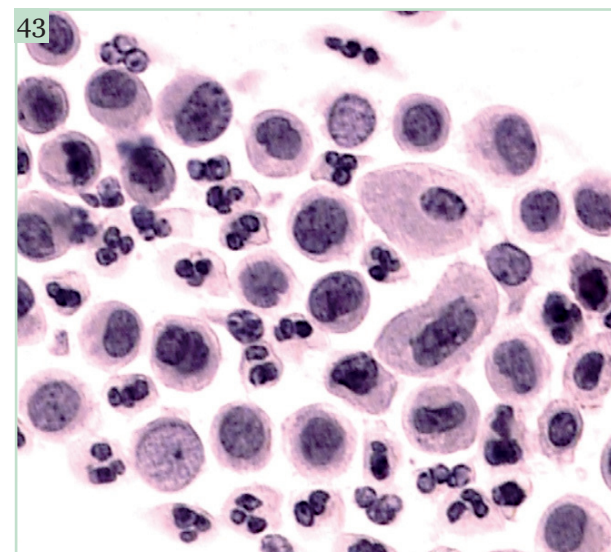
**Figura 40** - Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 3/ carcinoma *in situ*). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células imaturas, com núcleos irregulares (setas) e alta relação nucleocitoplasmática.



**Figura 41** - Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 3/ carcinoma *in situ*) associada à atrofia. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Na atrofia há maior dificuldade de identificar as células anormais, devido aos frequentes fenômenos de dessecação e degeneração. Há um arranjo sincicial de células com núcleos volumosos, hiper cromáticos. Esse campo deve ser avaliado com objetiva de grande aumento para estudar as características nucleares.

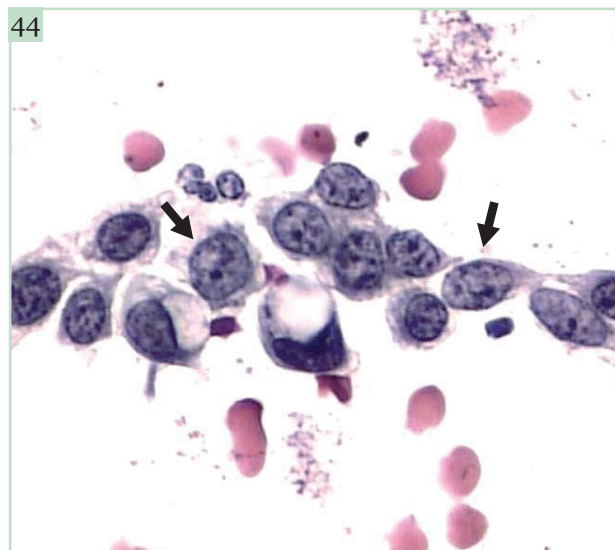


**Figura 42** - ASC-H versus lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 3/carcinoma *in situ*). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células de pequeno e intermediário tamanhos, algumas com irregularidades da borda nuclear (setas). A interpretação deste caso é difícil.



**Figura 43** - Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 2/NIC 3). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células do tipo metaplásico com aumento nuclear, aumento da relação nucleocitoplasmática, irregularidades das bordas nucleares e hiper cromasia.

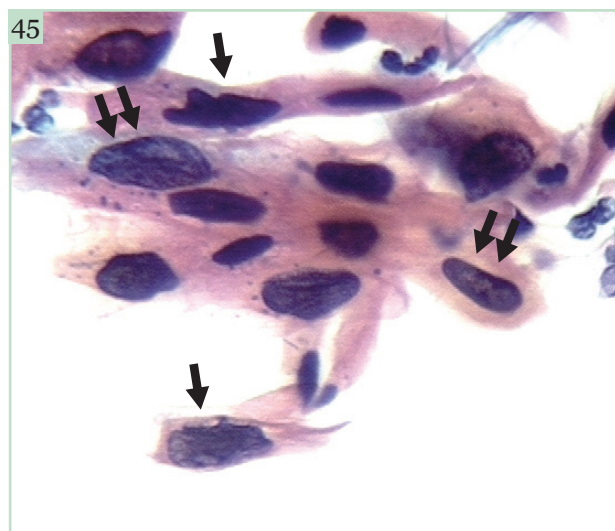




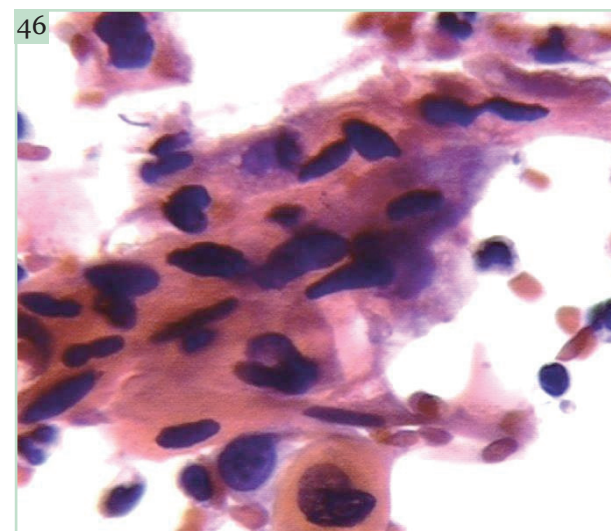
**Figura 44** - Lesão intraepitelial de alto grau, não podendo excluir microinvasão (lesão intraepitelial escamosa de alto grau com características suspeitas de invasão). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células imaturas com núcleos redondos ou ovais, tocando a margem citoplasmática em vários pontos. A cromatina é finamente granular, havendo algum clareamento cromático (setas) e ocasionais nucléolos. A presença de nucléolos pode indicar NIC 3 com extensão glandular ou microinvasão.



## Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau Queratinizante

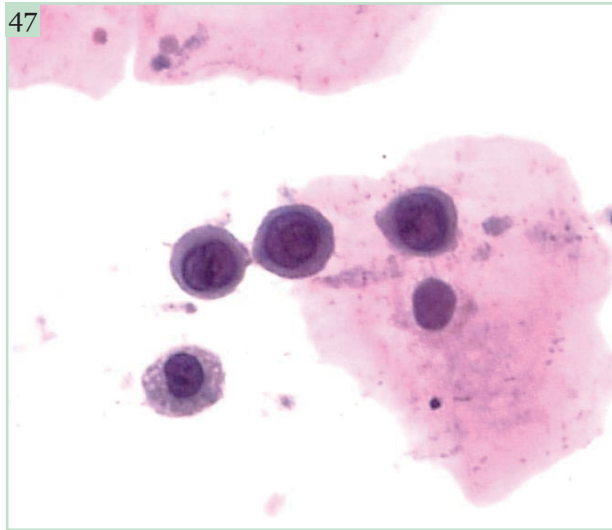


**Figura 45** Lesão intraepitelial escamosa de alto grau queratinizante (NIC 3) *versus* carcinoma escamoso invasivo. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células pleomórficas queratinizadas. Há irregularidades marcadas nas bordas nucleares (setas) e alguns núcleos parecem exibir espaços claros (setas duplas).

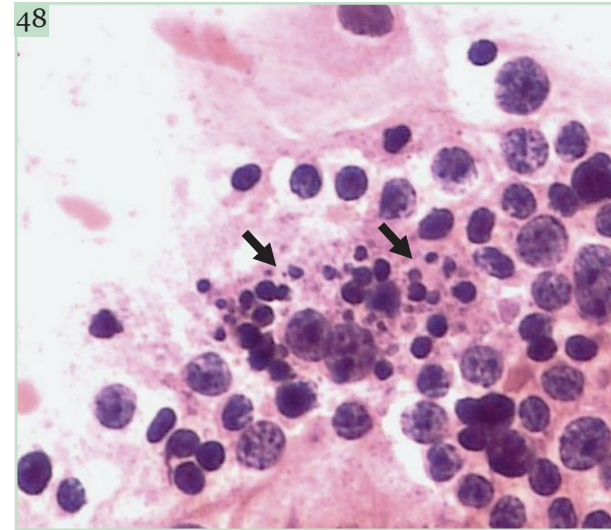


**Figura 46** - Lesão intraepitelial escamosa queratinizante de alto grau (NIC 3) *versus* carcinoma escamoso. 400x. Células queratinizadas pleomórficas. Os núcleos mostram irregularidades das bordas nucleares, e a cromatina é condensada.

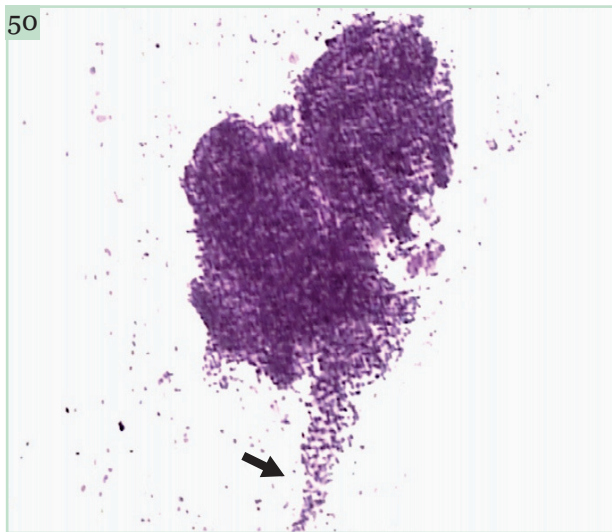
## Condições Que Podem Simular Lesões Intraepiteliais Escamosas de Alto Grau



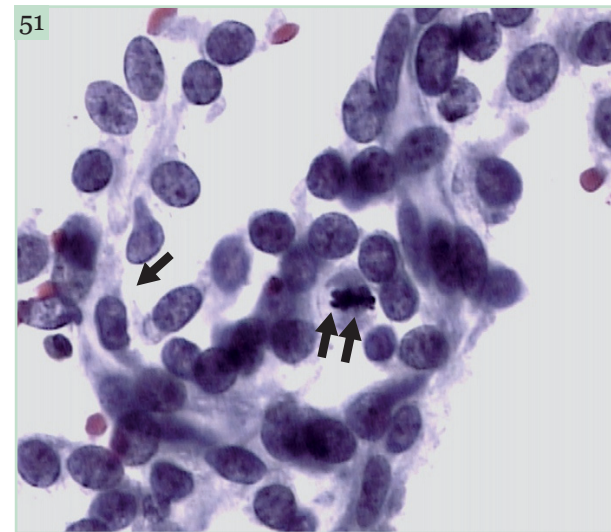
**Figura 47** - Células de reserva/metaplásicas imaturas sem alterações nucleares. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. A imaturidade destas células pode levar à falsa interpretação de carcinoma *in situ* (outras figuras relativas a este tema no Capítulo 1).



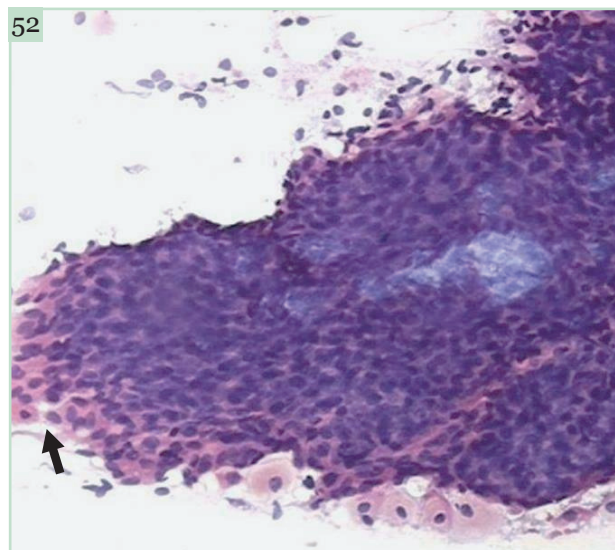
**Figura 49** - Cervicite crônica folicular. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. O encontro de macrófagos de corpos tingíveis (setas) e a presença de linfócitos em repouso, pequenos, permitem a diferenciação confiável com lesão intraepitelial escamosa de alto grau.



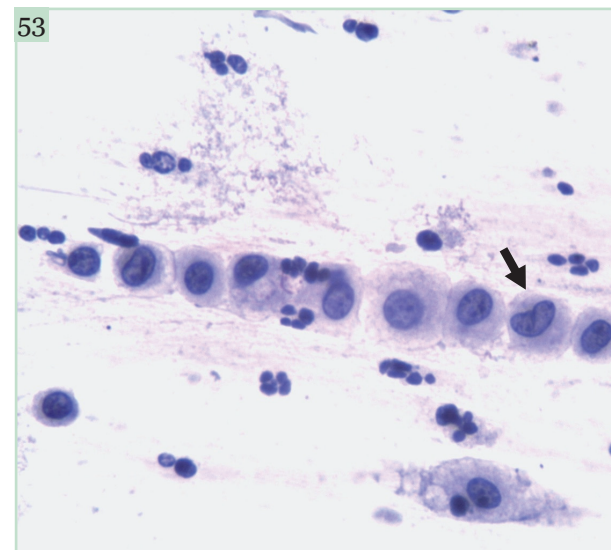
**Figura 50** - Células do segmento uterino inferior (estromais). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Agrupamento sincicial com prolongamento (seta) de células pequenas do segmento uterino inferior. No pequeno aumento, pode ser confundido com o arranjo sincicial comum no carcinoma *in situ*.



**Figura 51** - Células do segmento uterino inferior. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. O encontro de capilar é comum em associação com células do segmento uterino inferior (seta). Estas células são típicas, apesar de se encontrar às vezes figuras de mitose (seta dupla).



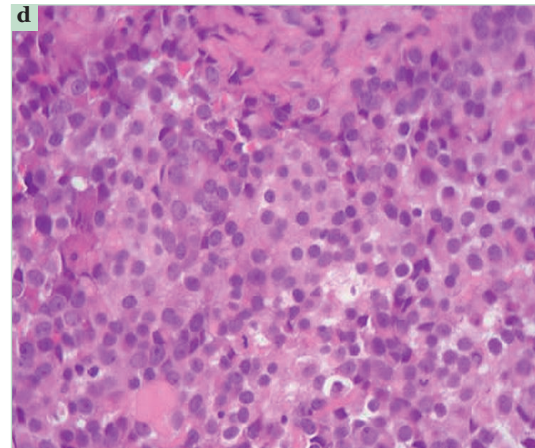
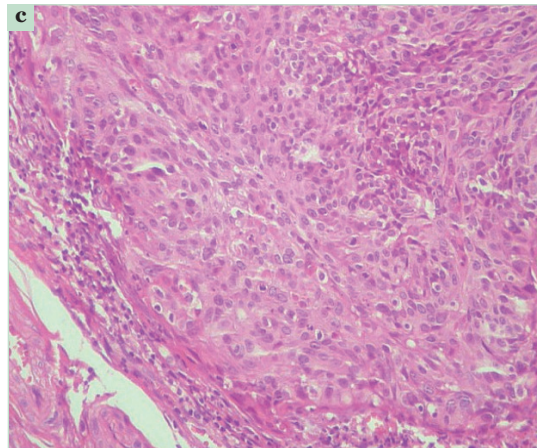
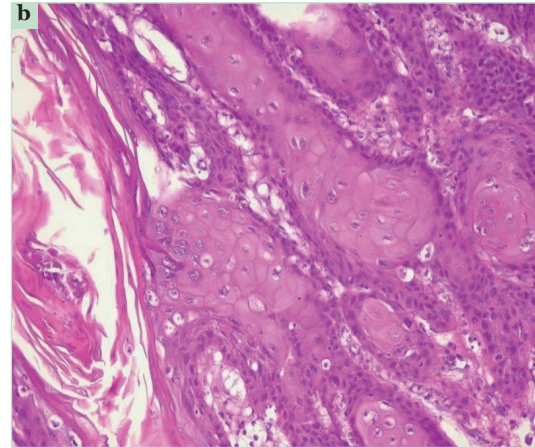
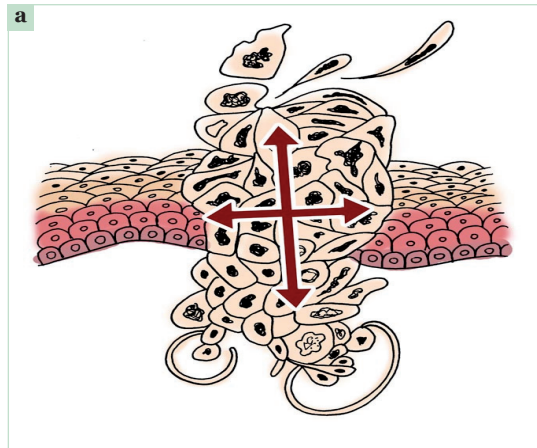
**Figura 52** - Atrofia. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Na atrofia são comuns os agrupamentos sinciciais, o que, juntamente com alterações celulares degenerativas, podem determinar uma interpretação equivocada de carcinoma *in situ*.



**Figura 53** - Histiócitos. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. A distribuição das células nesta figura lembra o arranjo em “fila indiana” que as células de NIC 3 podem assumir. Os núcleos são volumosos, com alterações da forma (seta) simulando as irregularidades nucleares encontradas nas células de lesão intraepitelial escamosa de alto grau. Contudo, as bordas nucleares são delicadas e não há hiper cromasia nuclear quando comparadas com as células de NIC 3.

## Carcinoma Escamoso Invasivo

54



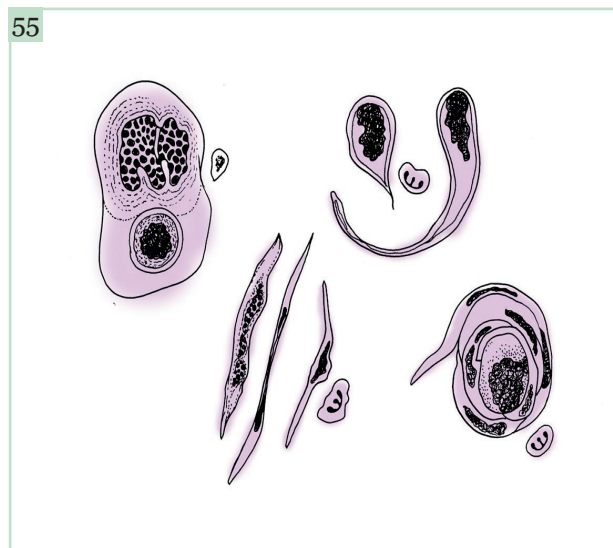
### Figura 54 - Os Diferentes Subtipos Histológicos do Carcinoma Escamoso Invasivo

**a** - Desenho representando focos de infiltração neoplásica no estroma. Carcinoma escamoso invasivo. Observar os ninhos de células neoplásicas (circulados) invadindo o estroma subjacente.

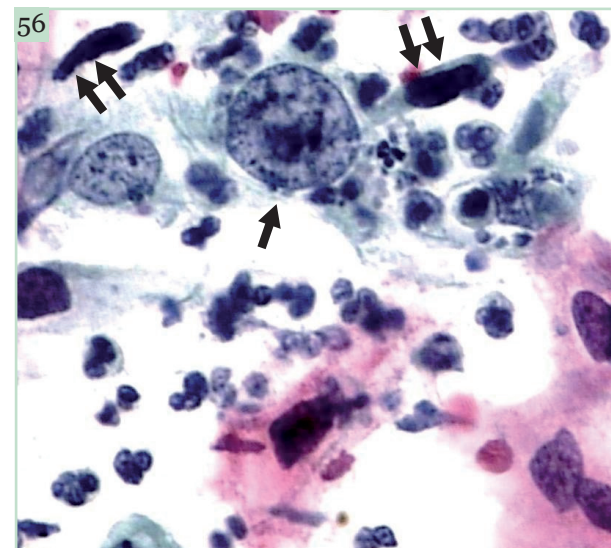
**b** - Carcinoma escamoso queratinizante. Histopatológico, HE, 100x. Presença de pérolas córneas (arranjos concêntricos de células queratinizadas anormais) invadindo o estroma. Microfotografia cedida por Dra. Liliana Andrade, Unicamp.

**c** - Carcinoma escamoso moderadamente diferenciado, não queratinizante de grandes células. Histopatológico, HE, 100x. Infiltração do estroma por células epiteliais com citoplasma amplo e eosinófilo. Microfotografia cedida por Dra. Liliana Andrade, Unicamp.

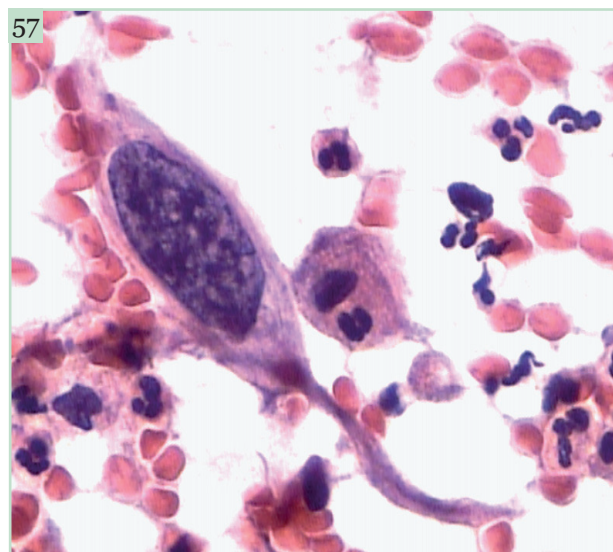
**d** - Carcinoma indiferenciado de pequenas células. Histopatológico, HE, 400x. A infiltração do estroma se dá através de células arredondadas, com relação nucleocitoplasmática muito elevada. O diagnóstico diferencial compreende carcinoma escamoso não queratinizante de pequenas células e carcinoma de origem neuroendócrina. A avaliação imunohistoquímica é requerida neste contexto. Microfotografia cedida por Dra. Liliana Andrade, Unicamp.



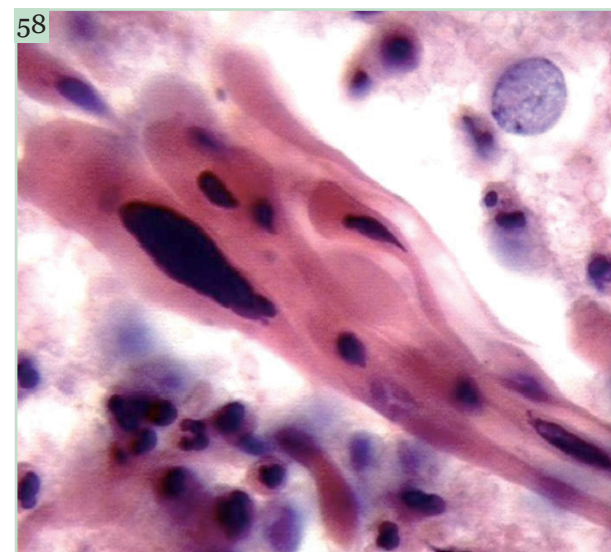
**Figura 55** - Desenho representando as células malignas de carcinoma escamoso queratinizante quando vistas no esfregaço cervical. Observar o pleomorfismo celular (células em fibra, “em girino”), pseudocanibalismo e pérola córnea maligna.



**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).

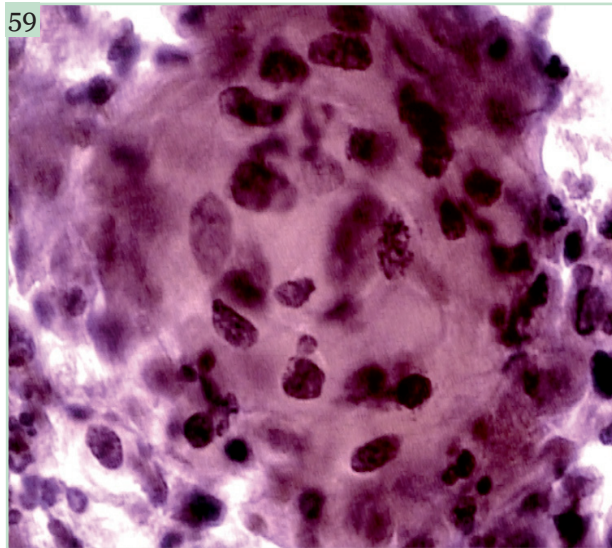


**Figura 57** - Carcinoma escamoso. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Célula caudada gigante com núcleo monstruoso. Observar que a forma do núcleo é anormal, com espessamentos focais da borda nuclear e cromatina irregularmente distribuída com espaços claros. Este tipo de célula é mais comum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

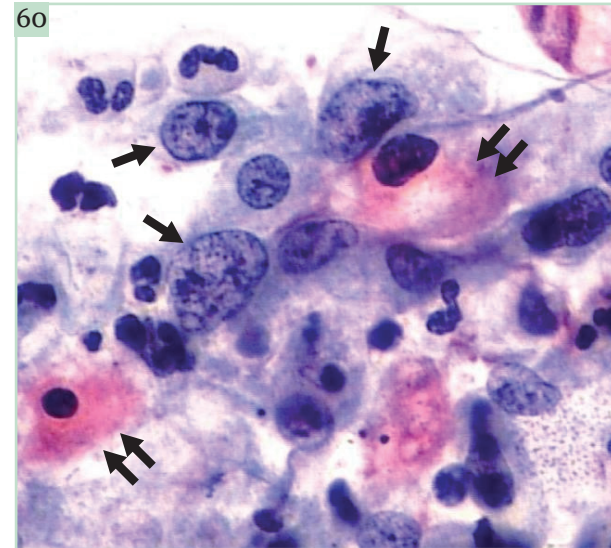


**Figura 58** - Carcinoma escamoso. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células queratinizadas caudadas com núcleos volumosos de forma anormal, hiper-cromáticos com cromatina condensada. Observar depósitos de material fibrinoide no “fundo”. Tais células com acentuado pleomorfismo são comuns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

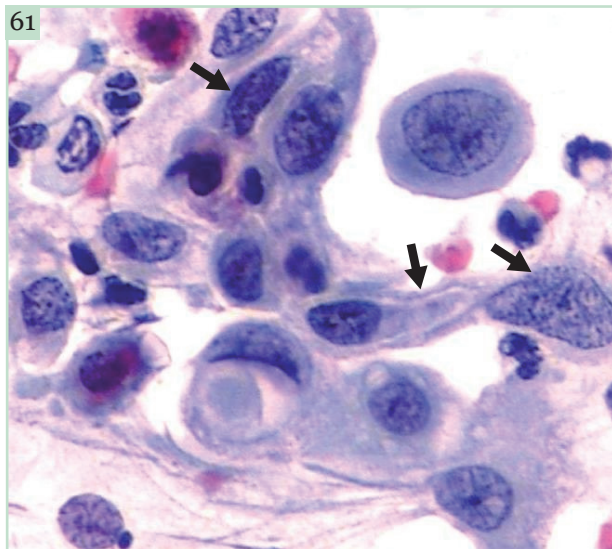




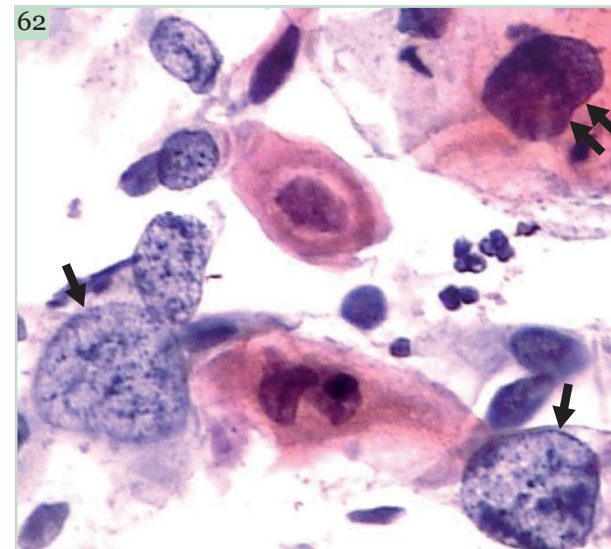
**Figura 59** - Carcinoma escamoso. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Pérola córnea (escamosa) maligna. Trata-se de arranjo concêntrico de células queratinizadas com núcleos hipercromáticos exibindo cromatina condensada de distribuição irregular (espaços claros).



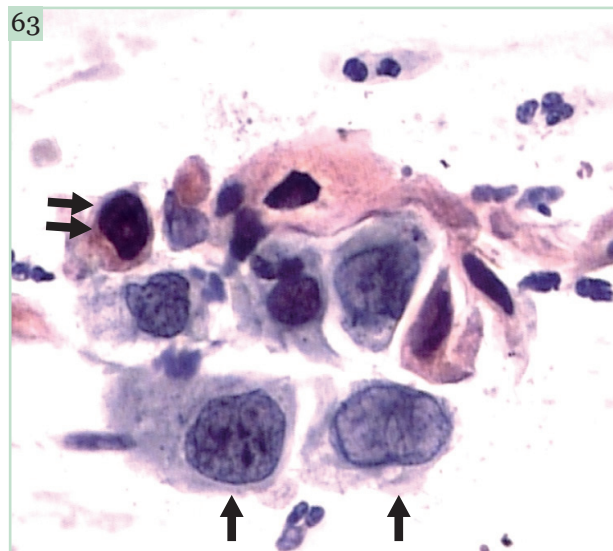
**Figura 60** - Carcinoma escamoso. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células variando de tamanho, a maioria com citoplasma delicado, mal delimitado. Os núcleos mostram espessamentos focais das bordas nucleares (setas) e cromatina distribuída irregularmente. Há algumas células queratinizadas (setas duplas). Há material granular, cianofílico de “fundo”, representando necrose.



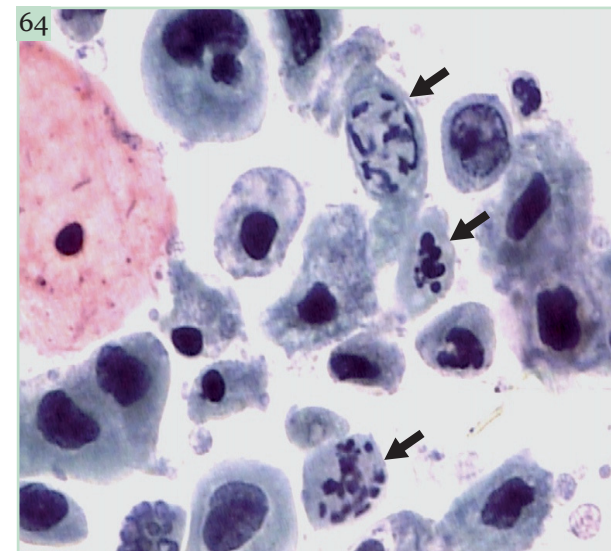
**Figura 61** - Carcinoma escamoso. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células de tamanho variado, algumas pleomórficas (setas) exibindo citoplasma abundante, delicado, núcleos volumosos, com cromatina irregularmente distribuída.



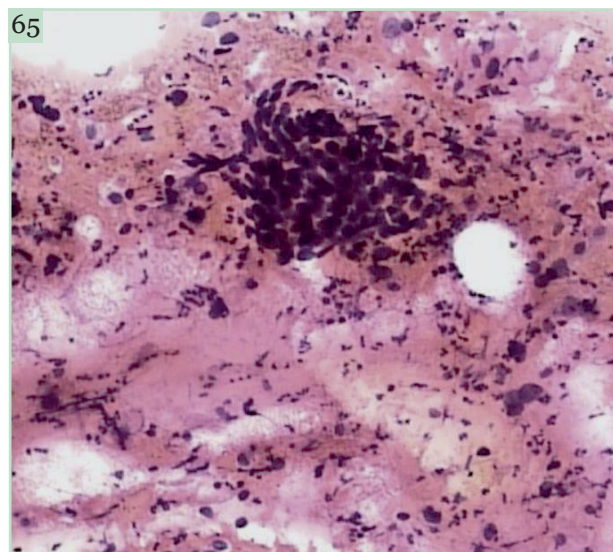
**Figura 62** - Carcinoma escamoso. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células gigantes com núcleos exibindo acentuada irregularidade da rede cromatínica (setas). Há também células queratinizadas com núcleos irregulares e cromatina condensada mostrando espaços claros (seta dupla).



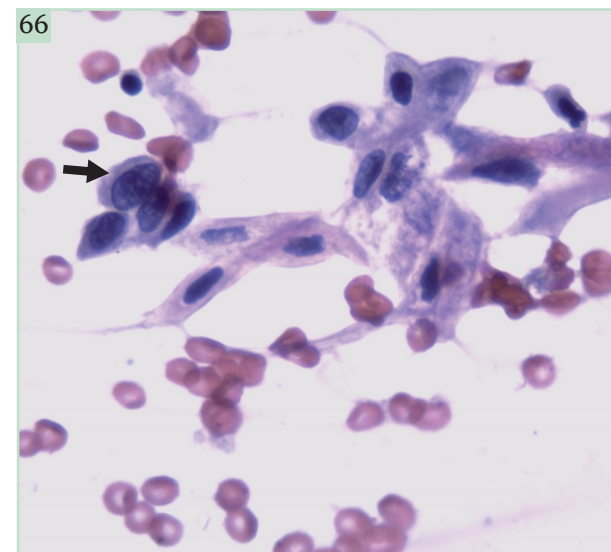
**Figura 63** - Carcinoma escamoso. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células com citoplasma delicado, núcleos volumosos com bordas exibindo espessamentos focais e irregularidades, com cromatina finamente granular irregularmente distribuída (setas). Há células queratinizadas com núcleos pleomórficos e cromatina condensada às vezes com espaços claros (seta dupla).



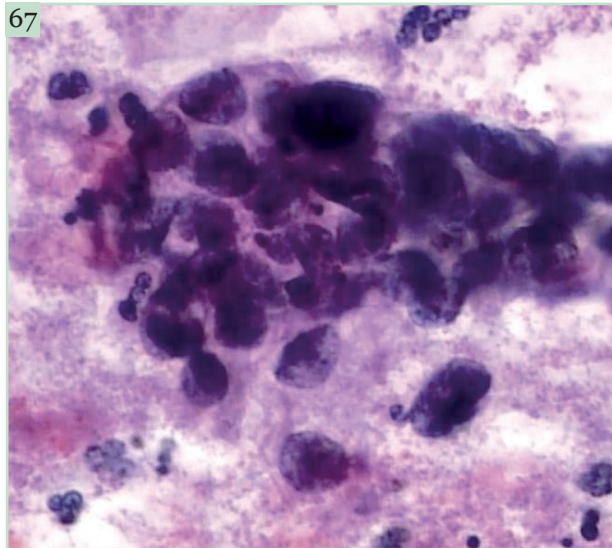
**Figura 64** - Carcinoma escamoso. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células arredondadas ou poligonais com núcleos volumosos, irregulares, com cromatina condensada. Presença de mitoses anormais (setas).



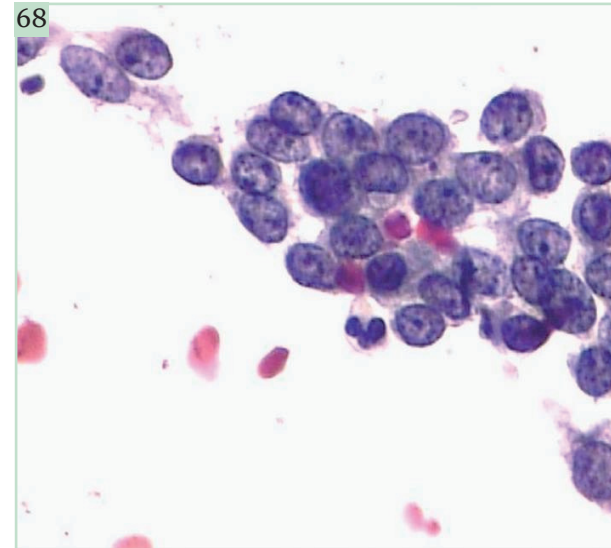
**Figura 65** - Carcinoma escamoso. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Diátese tumoral. Células malignas isoladas e agrupadas em arranjo sincicial. A diátese tumoral é representada por fibrina, restos de células epiteliais e células inflamatórias.



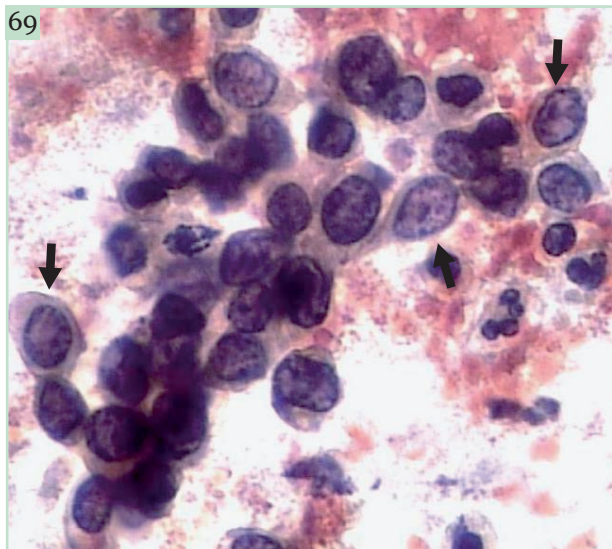
**Figura 66** - Carcinoma escamoso. Citologia cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Há células malignas pequenas, com citoplasma escasso, núcleos volumosos com acentuado aumento da relação nucleocitoplasmática, hiperromasia e irregularidades das bordas nucleares (seta). O sangramento pode determinar baixa celularidade no esfregaço, como neste caso.



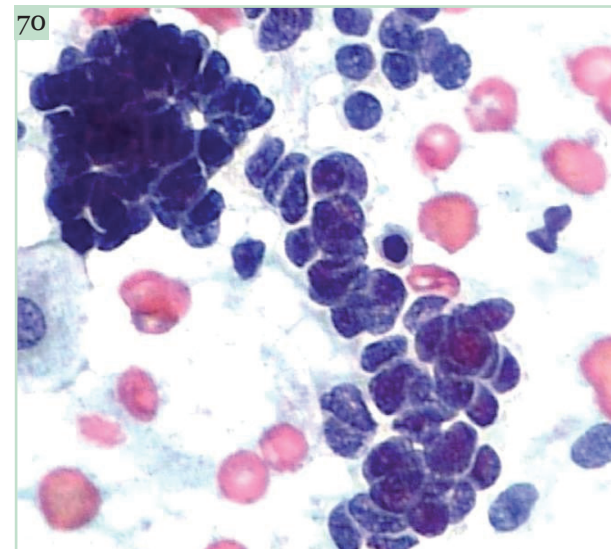
**Figura 67** - Carcinoma escamoso. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Agrupamento sincicial de células pouco diferenciadas com citoplasma mal delimitado, núcleos volumosos com variação do tamanho, hiper-cromáticos, com cromatina irregularmente distribuída. O “fundo” é fibrinoide.



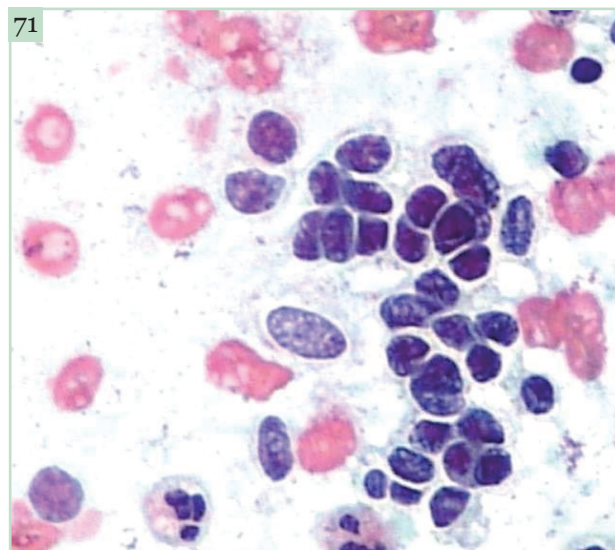
**Figura 68** - Carcinoma escamoso. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. As células são pequenas, exibem citoplasma escasso, mal delimitado, núcleos volumosos, com aumento da relação nucleocitoplasmática, cromatina finamente granular irregularmente distribuída e frequente nucléolo. Este quadro citológico pode corresponder a carcinoma escamoso não queratinizante de pequenas células.



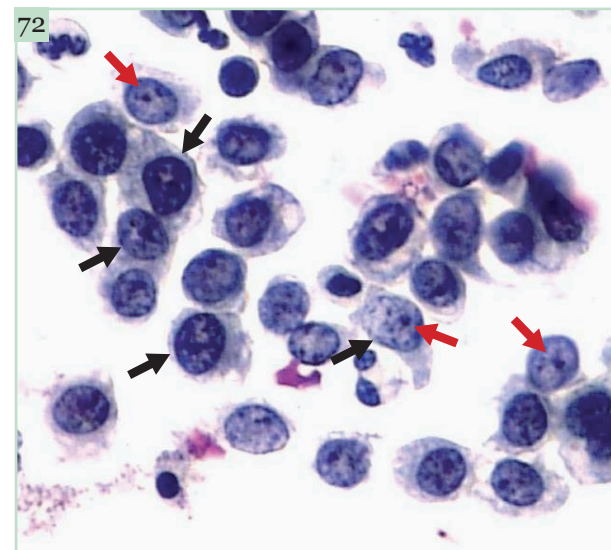
**Figura 69** - Carcinoma escamoso. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células pouco diferenciadas, exibindo citoplasma escasso, mal delimitado, núcleos volumosos, com acentuado aumento da relação nucleocitoplasmática, espessamento das bordas nucleares e cromatina finamente granular irregularmente distribuída (setas). O “fundo” é fibrino-hemorrágico.



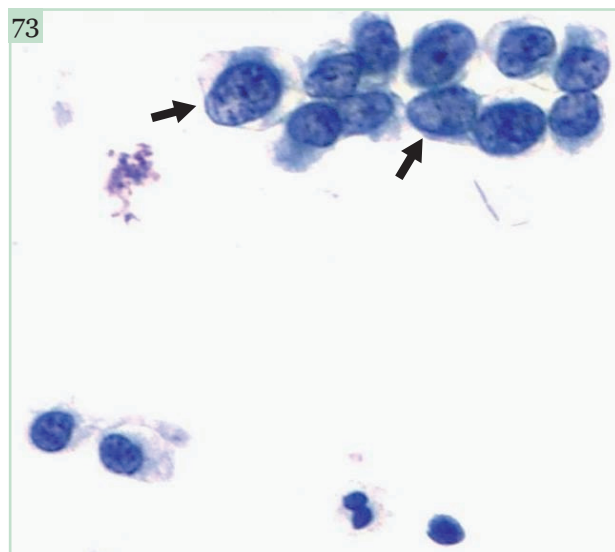
**Figura 70** - Carcinoma de pequenas células provavelmente de origem neuroendócrina. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células malignas pequenas com distribuição salpicada da cromatina. Há frequente amoldamento nuclear. Pode se tratar de um carcinoma de origem neuroendócrina.



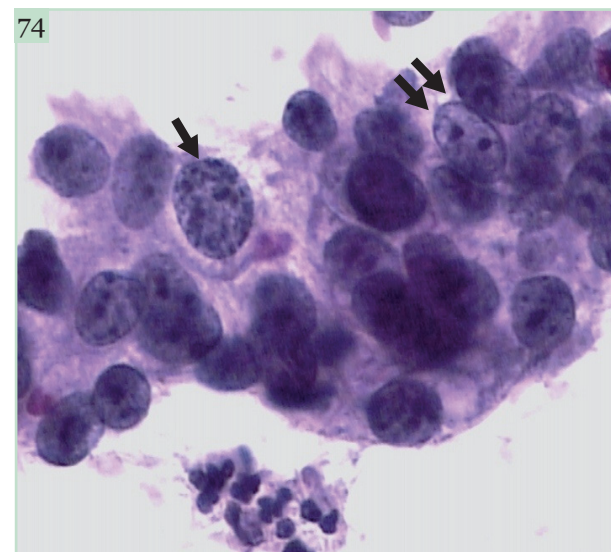
**Figura 71** - Carcinoma de pequenas células provavelmente de origem neuroendócrina. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células malignas pequenas (comparar com as hemácias) com citoplasma escasso, mal delimitado, núcleos com aumento da relação nucleocitoplasmática, angulados, com cromatina de distribuição anormal (espaços claros). Observar o frequente amoldamento nuclear.



**Figura 72** - Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 3) com características suspeitas de invasão. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células pequenas com citoplasma escasso, delicado, núcleos volumosos, com aumento da relação nucleocitoplasmática. A cromatina é finamente granular, às vezes com espaços claros (setas) e esporádicos nucléolos (setas vermelhas).



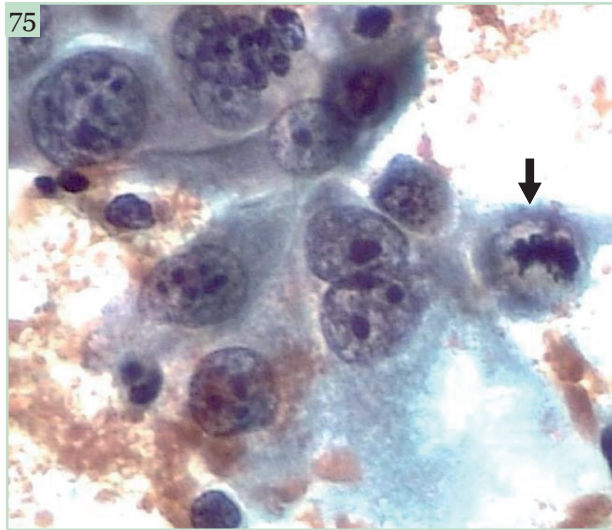
**Figura 73** - Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 3) com características suspeitas de invasão. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células pequenas com citoplasma escasso, mal delimitado, aumento nuclear, com aumento da relação nucleocitoplasmática, cromatina finamente granular, às vezes irregularmente distribuída, (setas) e alguns nucléolos.



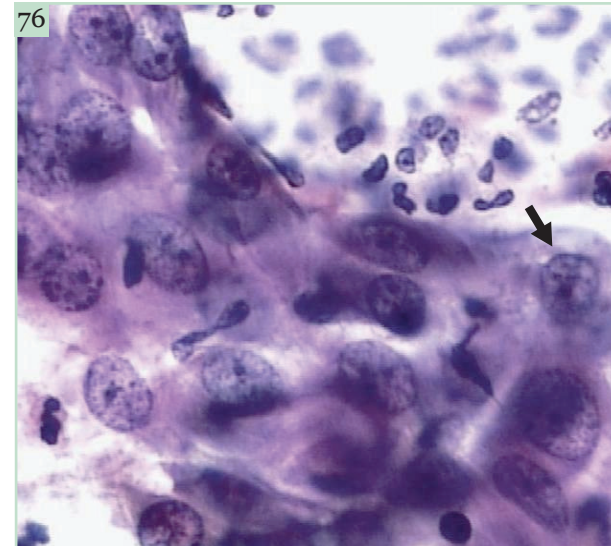
**Figura 74** - Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 3) com características suspeitas de invasão. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. O padrão citológico geral lembra aquele do carcinoma *in situ*, com exceção da irregularidade da distribuição da cromatina em alguns núcleos (seta) e da presença de nucléolos (seta dupla).



## Diferenciação Entre Reparação Atípica e Carcinoma Escamoso



**Figura 75** - Células de reparação atípicas. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. “Fundo” fibrinoide. Células com citoplasma abundante, mal delimitado. Os núcleos são volumosos, com variação do tamanho. As bordas nucleares são lisas, a distribuição da cromatina mostra espaços claros e os nucléolos são proeminentes, múltiplos. Presença de mitose (seta). Este quadro citológico pode ser confundido com carcinoma escamoso.



**Figura 76** - Células de reparação atípicas. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células em agrupamento discretamente desorganizado. Apresentam citoplasma abundante delicado, núcleos volumosos, anisocariose, bordas nucleares lisas, cromatina finamente granular com alguns espaços claros (seta), lembrando o padrão de cromatina do carcinoma escamoso. Há nucléolos proeminentes, às vezes múltiplos e de forma anormal.



# 9 Anormalidades Epiteliais Glandulares Endocervicais e Endometriais





## 9.1 Anormalidades Epiteliais Glandulares Endocervicais

Considerando as anormalidades de células glandulares endocervicais, o Sistema Bethesda 2001 inclui as seguintes categorias:

- Células glandulares endocervicais atípicas sem outra especificação (células epiteliais glandulares endocervicais atípicas de significado indeterminado, provavelmente não neoplásicas – Nomenclatura Brasileira para Laudos de Colpocitologia Oncótica).
- Células glandulares endocervicais atípicas provavelmente neoplásicas (células epiteliais glandulares endocervicais atípicas de significado indeterminado, possivelmente neoplásicas – Nomenclatura Brasileira para Laudos de Colpocitologia Oncótica).
- Adenocarcinoma endocervical *in situ*.
- Adenocarcinoma endocervical invasivo.

O adenocarcinoma endocervical corresponde em torno de 15% a 25% das neoplasias malignas do colo uterino. O principal fator de risco para o seu desenvolvimento é a infecção pelo HPV, especialmente dos tipos 16 e 18, associada a cofatores ainda mal definidos, dentre os quais o uso de contraceptivos orais é o mais consistentemente relacionado. Os tumores glandulares do colo uterino são classificados segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) em seis tipos histológicos: adenocarcinoma sem outra especificação, adenocarcinoma mucinoso (70% dos casos), tipo endometriode, de células claras, seroso e mesonéfrico. O adenocarcinoma mucinoso por sua vez compreende cinco subtipos: endocervical, intestinal, de células em “anel de sinete”, de desvio mínimo e viloglandular. Há uma associação frequente entre lesões intraepiteliais escamosas e lesões glandulares endocervicais, podendo chegar a mais de 50%.

O adenocarcinoma endocervical é precedido pelo adenocarcinoma *in situ*, uma condição bem definida dos pontos de vista histopatológico e citopatológico. Entretanto, não há critérios citomorfológicos e arquiteturais confiáveis para a detecção das lesões incipientes anteriores ao adenocarcinoma *in situ*, sendo enquadradas pelo Sistema Bethesda como células glandulares endocervicais atípicas (sem outra especificação ou provavelmente neoplásicas).

### 9.1.1 Características das células glandulares endocervicais atípicas sem outra especificação (células glandulares endocervicais atípicas de significado indeterminado, provavelmente não neoplásicas – Nomenclatura Brasileira para Laudos de Colpocitologia Oncótica):

- Células agrupadas em placas ou “tiras” com discreto amontoamento nuclear.
- Citoplasma abundante.
- Núcleos com aumento de três a cinco vezes o tamanho do núcleo de uma célula endocervical normal.
- Discreta variação do tamanho e da forma nuclear.

- Aumento da relação nucleocitoplasmática.
- Leve hiperchromasia nuclear.

### **9.1.2 Características das células glandulares endocervicais atípicas provavelmente neoplásicas (células glandulares endocervicais atípicas de significado indeterminado, provavelmente neoplásicas – Nomenclatura Brasileira para Laudos de Colpocitologia Oncótica):**

- Células em placas ou “tiras” com amontoamento e sobreposição.
- Raras “rosetas” ou aspecto de “plumagem” (*feathering*).
- Núcleos aumentados de volume, com leve ou moderada hiperchromasia.
- Aumento da relação nucleocitoplasmática.
- Menor quantidade de citoplasma com bordas celulares mal definidas.
- Mitoses ocasionais.

### **9.1.3 Características citológicas do adenocarcinoma *in situ***

- “Fundo” limpo.
- Celularidade de moderada a abundante (células endocervicais).
- Algumas das células anormais mostrando aparência colunar.
- Perda do padrão em “favo de mel”, com sobreposição dos núcleos.
- “Tiras” ou arranjos em “paliçada” com pseudoestratificação nuclear.
- Aspecto de “plumagem” com relação às bordas do agrupamento (protrusão nuclear).
- Arranjos glandulares ou em “roseta”.
- Alongamento dos núcleos.
- Núcleos aumentados de volume com variação do tamanho.
- Aumento da relação nucleocitoplasmática.
- Hiperchromasia nuclear.
- Cromatina grosseiramente granular.
- Nucléolo pequeno ou não evidente.
- Mitoses.
- Apoptose.



É importante ressaltar que a interpretação citológica de adenocarcinoma *in situ* implica um risco, aproximadamente de 40%, de corresponder a adenocarcinoma invasivo no exame histopatológico.

#### 9.1.4 Características citológicas do adenocarcinoma endocervical invasivo

- Diátese tumoral (em metade dos casos ou menos).
- Maior número de células anormais, com frequente configuração colunar.
- Alterações arquiteturais idênticas àquelas do adenocarcinoma *in situ*.
- Sincícios, papilas.
- Maior perda da coesão celular.
- Núcleos maiores, mais pleomórficos.
- Bordas nucleares espessas e irregulares.
- Nucléolos mais frequentes e mais proeminentes.
- Mitoses.
- Cromatina irregularmente distribuída (espaços claros).

Alguns casos de adenocarcinoma invasivo são indistinguíveis citologicamente do adenocarcinoma *in situ*. Na dúvida, a possibilidade de invasão pode ser sugerida. O exame histopatológico é fundamental para a diferenciação definitiva entre as duas condições.

Alguns processos benignos de origem endocervical ou endometrial podem eventualmente produzir células com alterações nucleares, mimetizando as células endocervicais atípicas ou malignas. As seguintes condições devem ser descartadas como fonte de células endocervicais atípicas:

- Endocervicite e reparação.
- Metaplasia tubária.
- Pólipo endocervical ou endometrial.
- Hiperplasia microglandular endocervical.
- Células do segmento uterino inferior.
- Endometriose.

Um dos maiores problemas de interpretação citológica considerando as lesões endocervicais é a sua diferenciação com lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (NIC 3), especialmente quando há extensão (comprometimento) glandular. Essa dificuldade resulta em altas taxas de diagnósticos citológicos falhos de adenocarcinoma que correspondem a NIC 3/carcinoma *in situ* na avaliação histopatológica.

**Ilustração 1 - Distinção Entre Adenocarcinoma *In Situ* e Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto (NIC 3)**

NIC 3	Adenocarcinoma <i>In Situ</i>
Agrupamentos sinciciais com células empilhadas no centro	Conjuntos sinciciais Conjuntos glandulares "Tiras" com pseudoestratificação
Aplanamento das células periféricas	"plumagem" ( <i>feathering</i> ) dos núcleos na periferia dos agrupamentos
Núcleos arredondados	Núcleos alongados
Células isoladas anormais com citoplasma denso ou queratinizado	-----
Nucléolo (micronucléolo) presente quando há extensão glandular	Nucléolo (macronucléolo) presente

Com relação à diferenciação citológica entre adenocarcinoma endocervical e carcinoma escamoso invasor, de um modo geral as células do adenocarcinoma exibem núcleos mais alongados, com menor hiper cromasia e maior frequência de nucléolos. Há também as alterações arquiteturais associadas ao adenocarcinoma, como "tiras" exibindo pseudoestratificação nuclear, glândulas e "plumagem" dos núcleos na periferia dos agrupamentos celulares.



## 9.2 Anormalidades Epiteliais Glandulares Endometriais

O adenocarcinoma endometrial apresenta uma frequência aproximada de 7% dos cânceres em mulheres, com pico de incidência entre 55 e 65 anos de idade. Os fatores de risco relacionados a esse tumor correspondem a obesidade, infertilidade, diabetes e estímulo estrogênico prolongado.

Em algumas ocasiões não há critérios citológicos definitivos de malignidade, considerando as células endometriais. Nesses casos utiliza-se a seguinte nomenclatura preconizada pelo Sistema Bethesda 2001/Nomenclatura Brasileira para Laudos de Colpocitologia Oncótica: células glandulares endometriais atípicas de significado indeterminado, sem outra especificação. Com relação às células endometriais, não se aplica a qualificação “provavelmente neoplásicas”, uma vez que a distinção é extremamente difícil e não é reproduzível.

O principal subtipo histológico de adenocarcinoma endometrial é o endometriode, que corresponde a aproximadamente 60% dos casos. Outras variantes menos comuns são o adenocarcinoma papilar seroso e o de células claras, que apresentam um pior prognóstico.

O teste de Papanicolaou é preconizado para o rastreamento das lesões cervicais e não é o método ideal de investigação das doenças endometriais. Contudo não é rara a detecção citológica de adenocarcinomas endometriais, especialmente aqueles de alto grau.

### 9.2.1 Características Citológicas Comuns no Adenocarcinoma Endometrial

- Diátese tumoral finamente granular ou aquosa, menos comum no subtipo endometriode.
- Células malignas distribuídas em pequenos conjuntos.
- Células de tamanho variado, arredondadas.
- Citoplasma escasso ou abundante, cianofílico.
- Vacuolização citoplasmática frequente, às vezes com infiltração neutrofílica.
- Aumento nuclear e localização excêntrica do núcleo.
- Cromatina irregularmente distribuída.
- Nucléolo frequente, geralmente único e redondo.
- Presença frequente de histiócitos.

A intensidade das alterações nucleares depende do grau de diferenciação do tumor. Adenocarcinomas menos diferenciados são associados com maior frequência a diátese tumoral, células de maior tamanho e nucléolos mais proeminentes.



### 9.2.2 Condições que podem simular adenocarcinoma endometrial

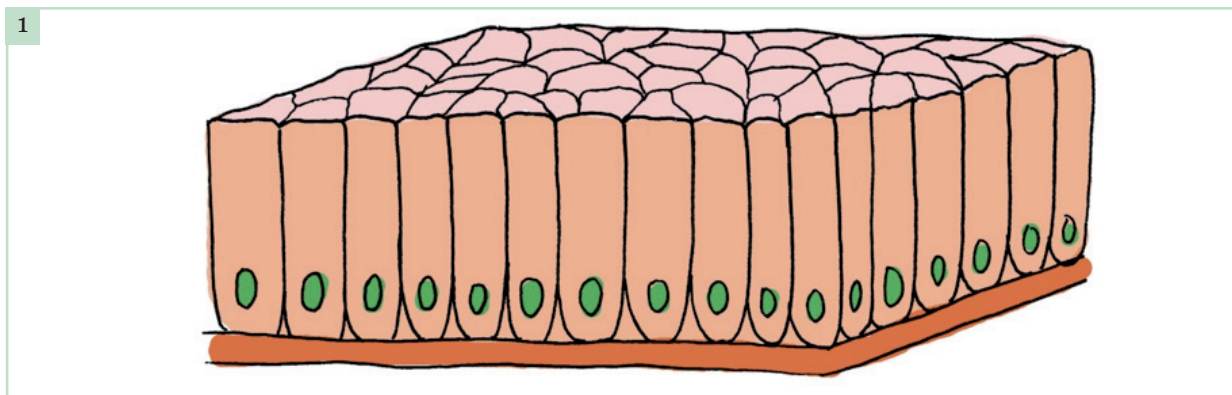
• Adenocarcinoma endocervical - Em muitas situações as características citológicas dos adenocarcinomas endometrial e endocervical se sobrepõem, não sendo possível a sua distinção. Os seguintes pontos favorecem a origem endocervical: maior número de células, células colunares, núcleos de maior tamanho, citoplasma menos cianofílico, nucléolo mais frequente e maior, encontro de “tiras”, conjuntos de maiores dimensões e com menor sobreposição nuclear. No adenocarcinoma endometrial as células malignas são mais arredondadas e tendem a descamar isoladamente ou representando conjuntos menores, muitas vezes esféricos.

- Efeito do DIU.
- Pólipos endometriais e endometrites.
- Hiperplasias endometriais.

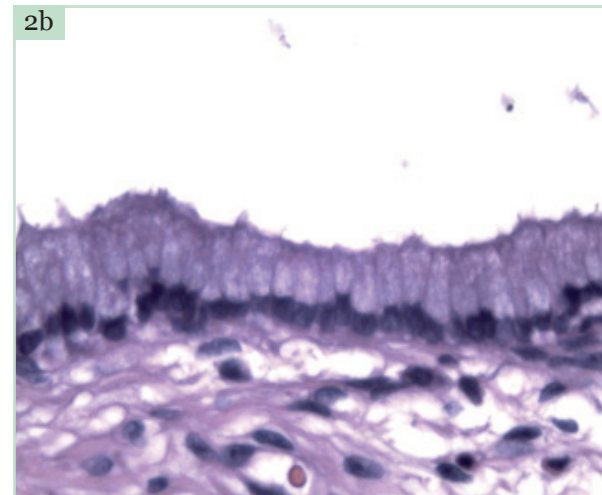
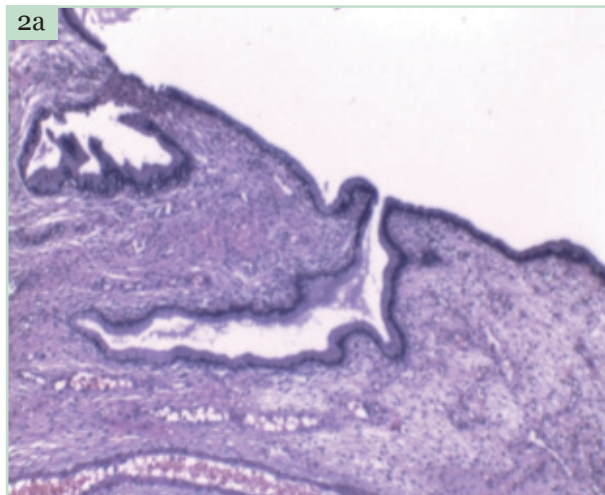


*Assinalamos que pode haver alguma discordância com relação à interpretação de algumas imagens microscópicas. Contudo, além da subjetividade na avaliação citológica, deve ser considerado que as figuras fazem parte de um contexto. O diagnóstico citológico, portanto, representa o padrão citológico geral da amostra, e não contempla apenas um campo microscópico.*

## Células Glandulares Endocervicais

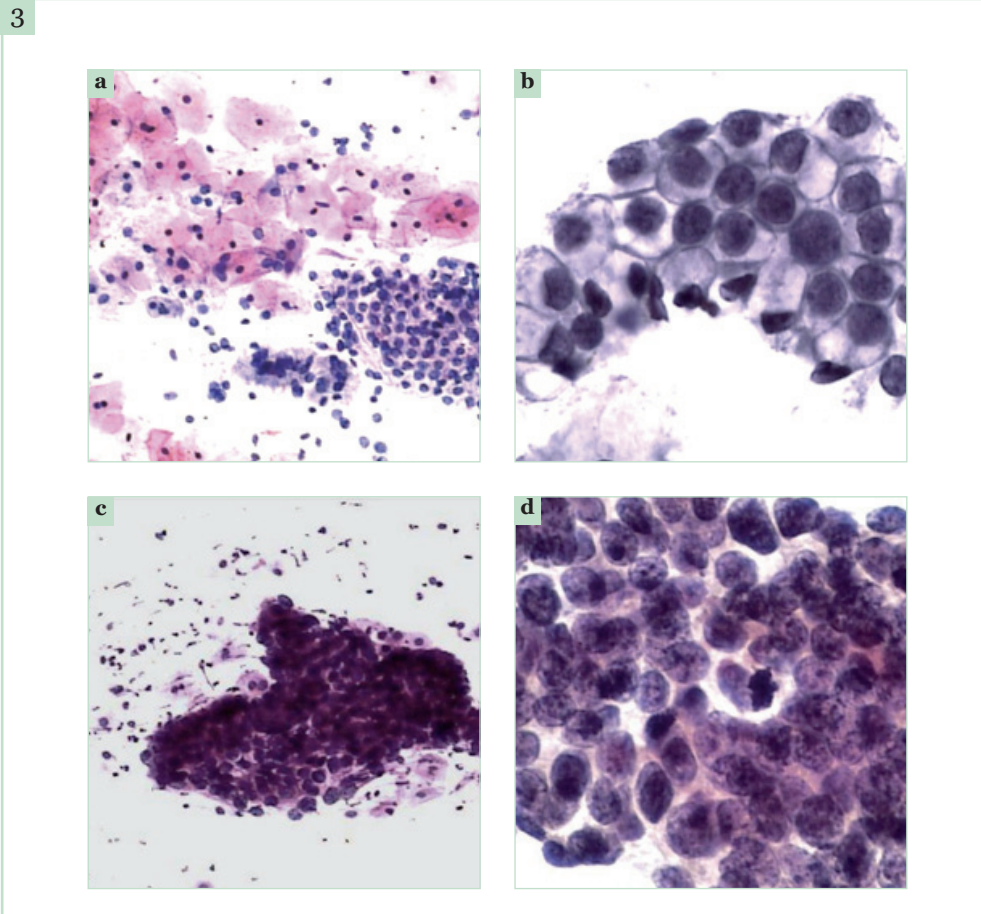


**Figura 1** - Desenho ilustrativo representando o epitélio endocervical colunar simples.



**Figura 2a** - Epitélio endocervical colunar simples mucossecretante. Histologia, HE, 100x. Observar que o epitélio de revestimento forma pregueamentos que se aprofundam no estroma, simulando glândulas.

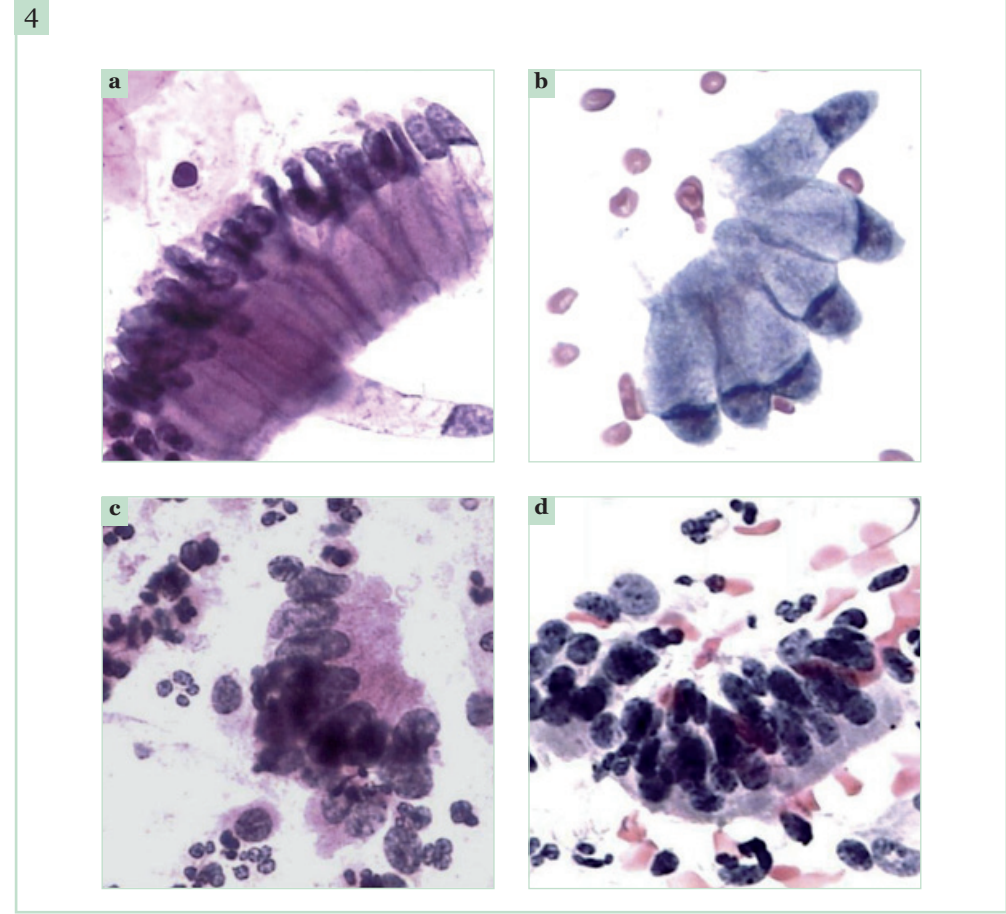
**Figura 2b** - Epitélio endocervical colunar simples mucossecretante. Histologia, HE, 100x. Observar a forma colunar das células, o citoplasma claro devido ao acúmulo de mucina e os núcleos localizados na região basal.



**Figura 3 - Visão Frontal**

**a; b** - Células endocervicais agrupadas em monocamada (arranjo em “favo de mel”). Esfregaços cervicovaginais, Papanicolaou, 100x e 400x.

**c; d** - Adenocarcinoma endocervical *in situ*. Esfregaços cervicovaginais, Papanicolaou, 100x e 400x. Células endocervicais anormais com perda do padrão em “favo de mel”, com sobreposição e perda da polaridade nuclear.



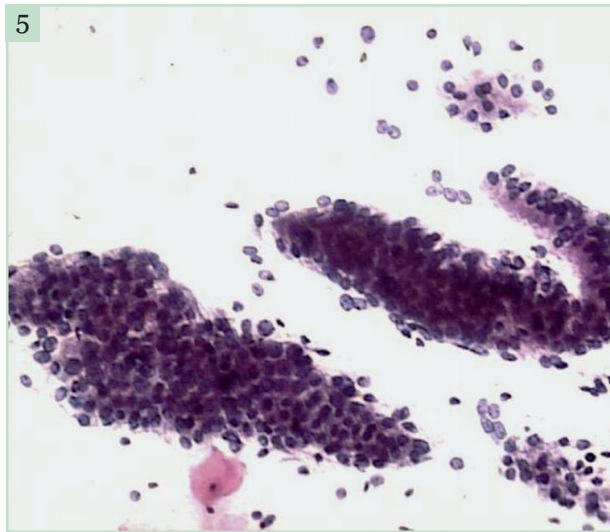
**Figura 4 – Visão Lateral**

**a; b** - Células endocervicais típicas em fila ou em “paliçada”. Esfregaços cervicovaginais, Papanicolaou, 400x. Observar os núcleos na região basal.

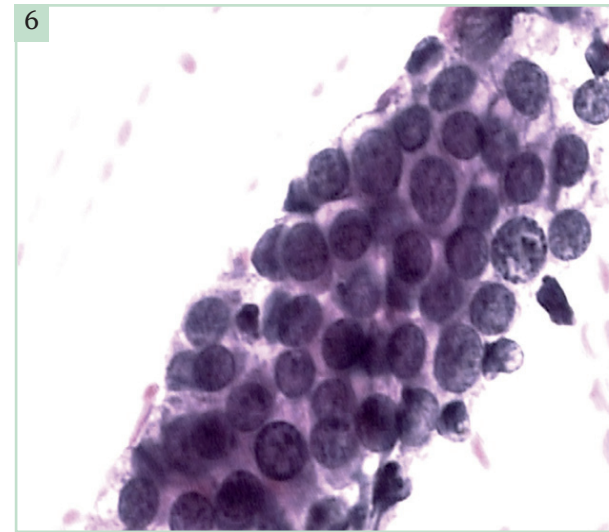
**c; d** - Adenocarcinoma *in situ*. Esfregaços cervicovaginais, Papanicolaou, 400x. Células endocervicais anormais em “paliçada” com estratificação nuclear. Observar que os núcleos ocupam diferentes níveis do citoplasma.



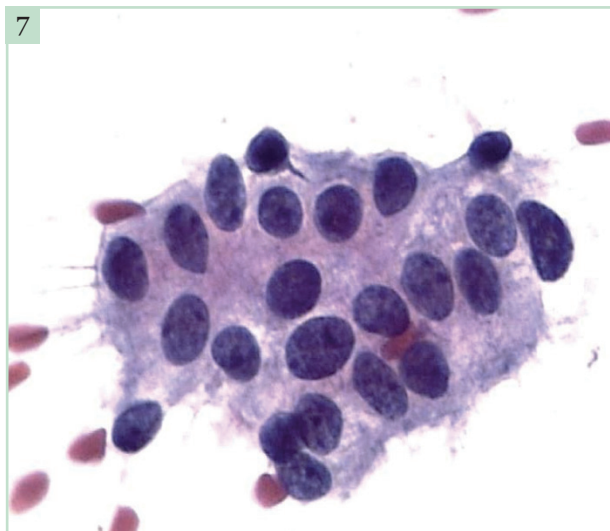
## Células Glandulares Endocervicais Atípicas de Significado Indeterminado



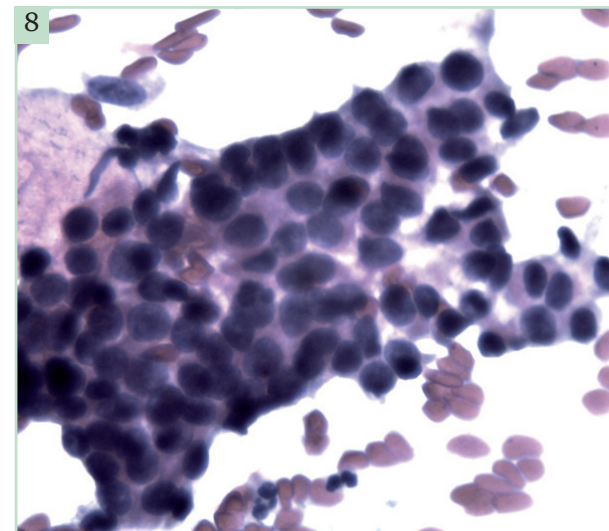
**Figura 5** - Atipia de células glandulares endocervicais de significado indeterminado, sem outra especificação. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Agrupamentos de células endocervicais discretamente desorganizados, com leve sobreposição nuclear. Há perda do padrão em “favo de mel” característico das células endocervicais normais.



**Figura 6** - Atipia de células endocervicais de significado indeterminado, sem outra especificação. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células endocervicais com núcleos aumentados de volume e hiper cromáticos, discretamente sobrepostos.

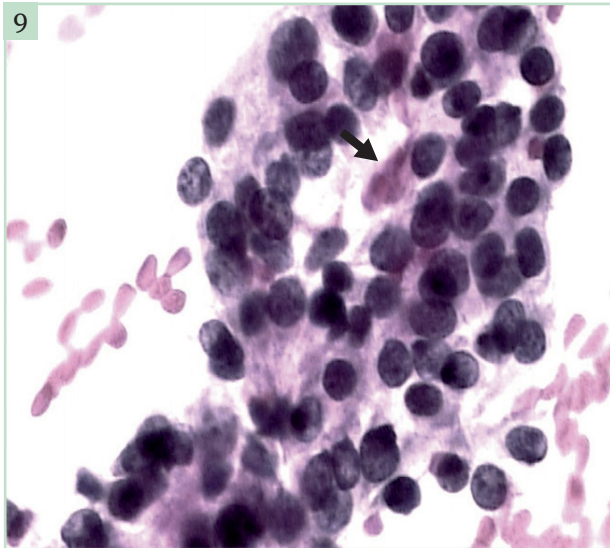


**Figura 7** - Atipia de células endocervicais de significado indeterminado, sem outra especificação. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Conjunto discretamente desorganizado de células endocervicais com discreto aumento nuclear, anisocariose e leve hiper cromasia nuclear.

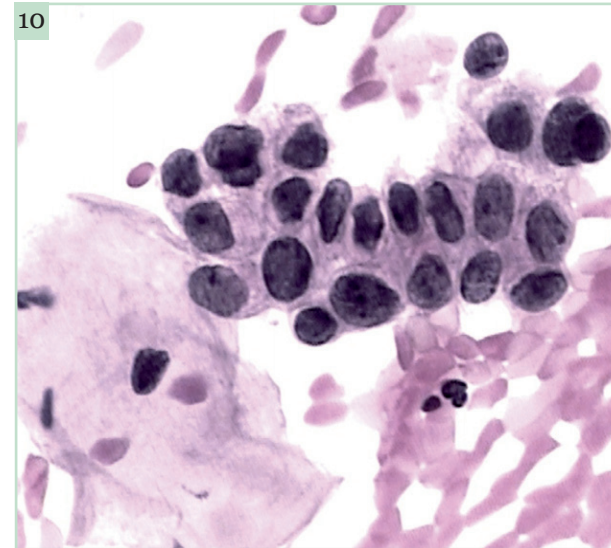


**Figura 8** - Atipia de células endocervicais de significado indeterminado, provavelmente neoplásicas. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células endocervicais com núcleos volumosos, hiper cromáticos, com discreta perda da polaridade.

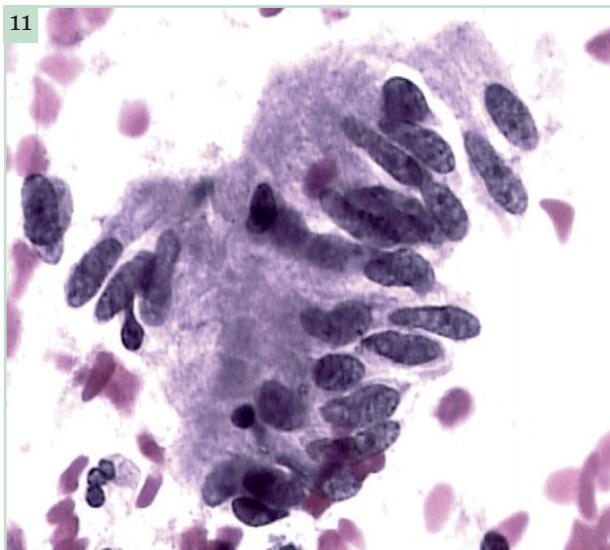




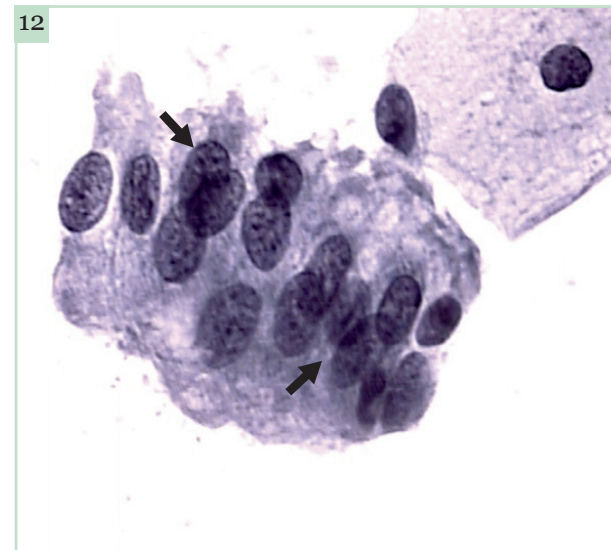
**Figura 9** - Atipia de células endocervicais de significado indeterminado, provavelmente neoplásicas. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Arranjo em "roseta" (seta) de células endocervicais com citoplasma mal delimitado, núcleos aumentados de volume, com leve hiper-cromasia.



**Figura 10** - Atipia de células endocervicais de significado indeterminado, provavelmente neoplásicas. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Conjunto de células endocervicais com núcleos volumosos variando de tamanho, hiper-cromáticos, às vezes com bordas levemente irregulares e ocasionais pequenos nucléolos.



**Figura 11** - Atipia de células endocervicais de significado indeterminado, provavelmente neoplásicas. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células endocervicais dispostas em "tira" com núcleos volumosos, alongados, hiper-cromáticos, com discreta estratificação.

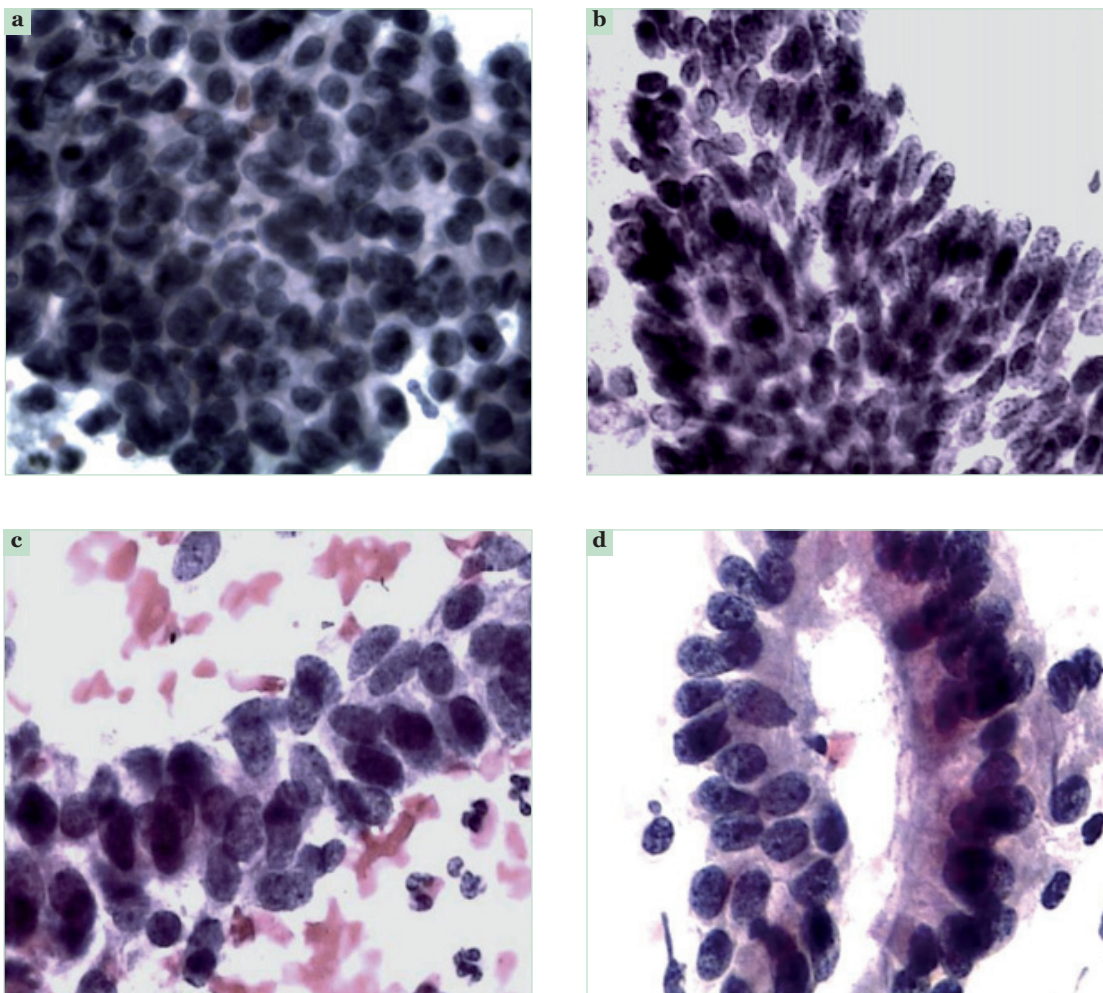


**Figura 12** - Atipia de células endocervicais de significado indeterminado, provavelmente neoplásicas. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Conjunto em "tira" de células endocervicais, com núcleos aumentados de volume, hiper-cromáticos, com tendência à estratificação (setas).



## Adenocarcinoma *In Situ*

13



**Fig.13 - Padrões Arquiteturais nos Esfregaços Citológicos**

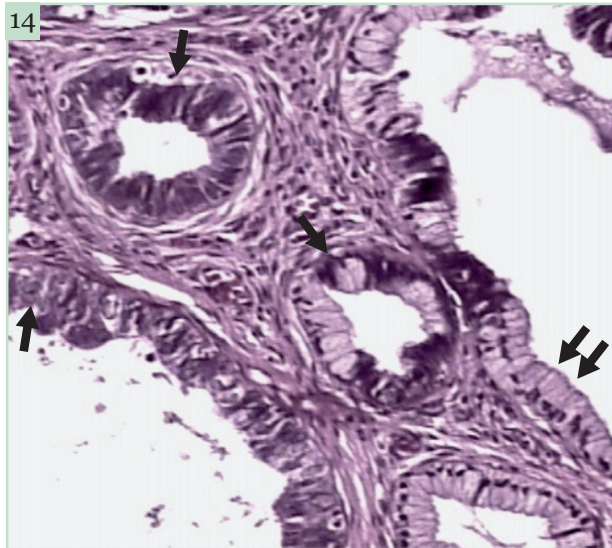
**a** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Visão frontal de células endocervicais em agrupamento com perda da polaridade nuclear, devido à sobreposição.

**b** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Visão frontal de agrupamento de células endocervicais anormais. Observar a protrusão nuclear na periferia do agrupamento (*feathering*).

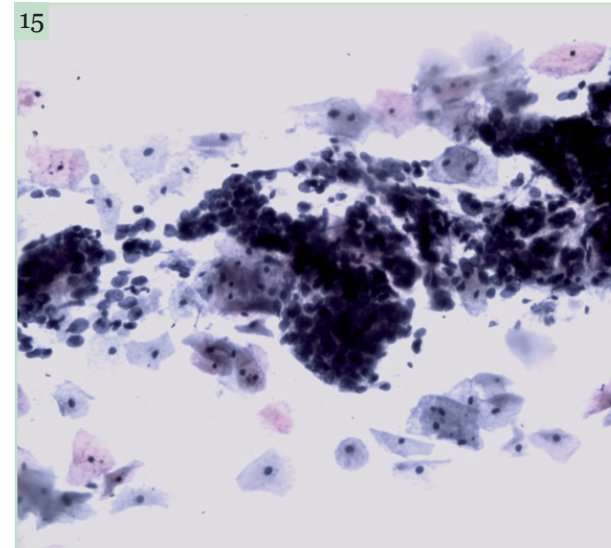
**c** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Visão lateral de células endocervicais anormais em "tira" com estratificação nuclear.

**d** - Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Arranjo glandular de células endocervicais com estratificação e atipia nuclear.

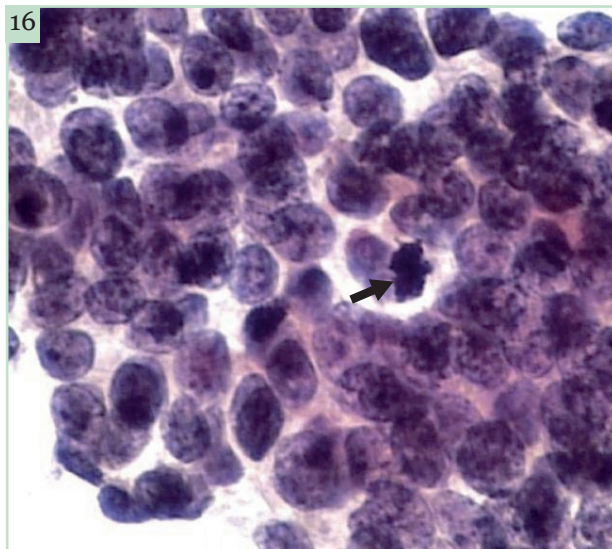




**Figura 14** - Adenocarcinoma *in situ*. Histopatológico, HE. 100x. Glândulas endocervicais revestidas por células epiteliais mucossecretoras típicas (seta dupla). Há outras glândulas com substituição parcial ou completa do revestimento por células com estratificação e hipercromasia nuclear (setas). Observar que nas glândulas anormais o epitélio perde o conteúdo de mucina.



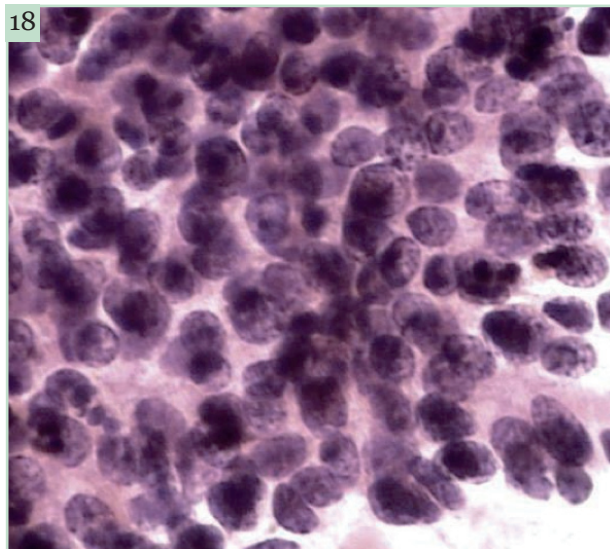
**Figura 15** - Adenocarcinoma *in situ*. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. O grande número de conjuntos celulares sinciciais (células com citoplasma escasso, mal delimitado, núcleos volumosos, sobrepostos) é muitas vezes o primeiro sinal, ainda sob a objetiva de pequeno aumento, de uma neoplasia maligna.



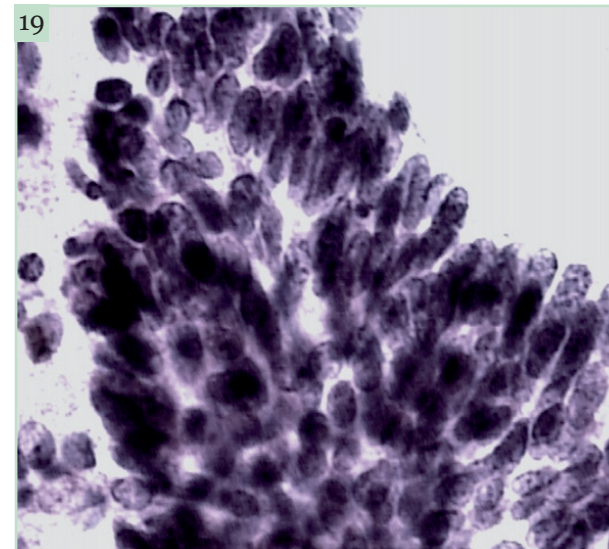
**Figura 16** - Adenocarcinoma *in situ*. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Perda do padrão em “favo de mel” característico dos agrupamentos de células endocervicais normais. Nesta figura, as células endocervicais apresentam núcleos volumosos, com variação do tamanho, e cromatina grosseiramente granular. Há sobreposição nuclear com perda da polaridade. Presença de mitose atípica (seta). Esse tipo de agrupamento deve ser diferenciado daqueles encontrados em NIC 3.



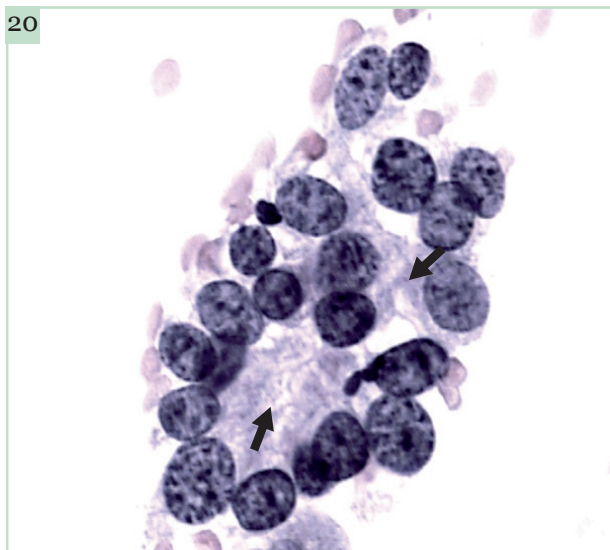
**Figura 17** - Adenocarcinoma *in situ*. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Agrupamento de células endocervicais com núcleos volumosos, variando de tamanho, e hiper Cromáticos. Os núcleos são alongados na periferia, posicionando-se perpendicularmente ao maior eixo do agrupamento com tendência a se soltarem (*feathering*).



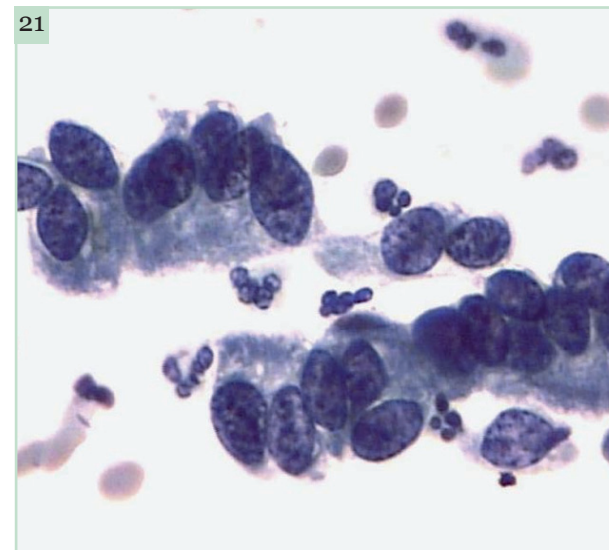
**Figura 18** - Adenocarcinoma *in situ*. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Agrupamento de células endocervicais com aumento nuclear e hiper Cromasia. Há sobreposição nuclear. Os núcleos parecem se soltar na periferia, um padrão conhecido como “plumagem”, ou *feathering*.



**Figura 19** - Adenocarcinoma *in situ*. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Agrupamento de células endocervicais com núcleos volumosos, hiper Cromáticos. As células da periferia do conjunto exibem estratificação nuclear.

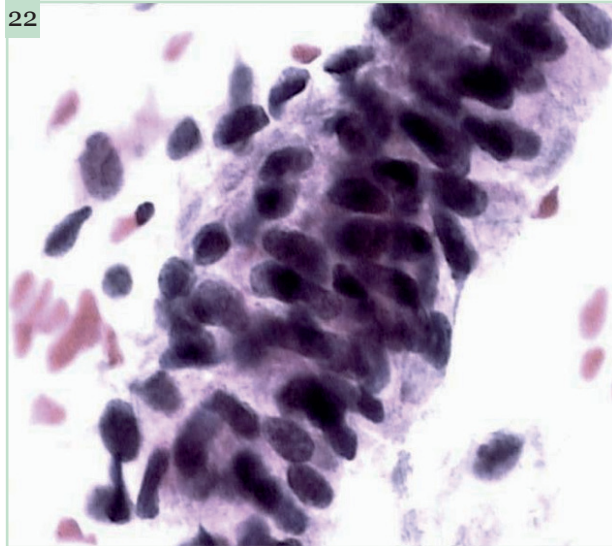


**Figura 20** - Adenocarcinoma *in situ*. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Arranjos glandulares (setas) de células endocervicais com núcleos volumosos, variando de tamanho, com cromatina geralmente grosseiramente granular e ocasionais nucléolos.

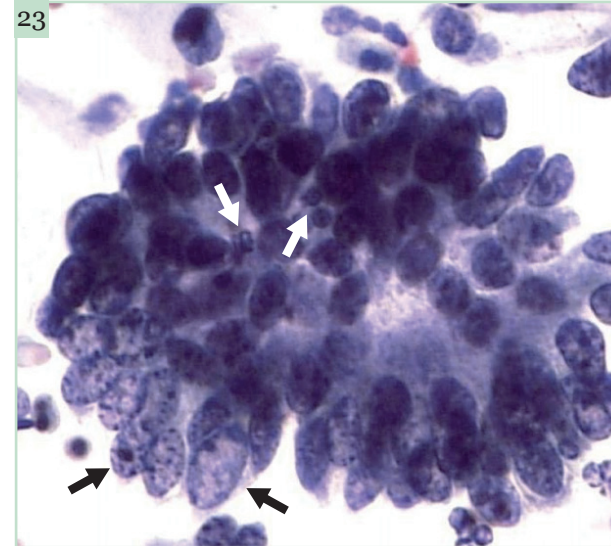


**Figura 21** - Adenocarcinoma *in situ*. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. “Tiras” de células endocervicais com núcleos volumosos variando de tamanho, alongados, hiper Cromáticos, com cromatina grosseiramente granular. Há estratificação nuclear.

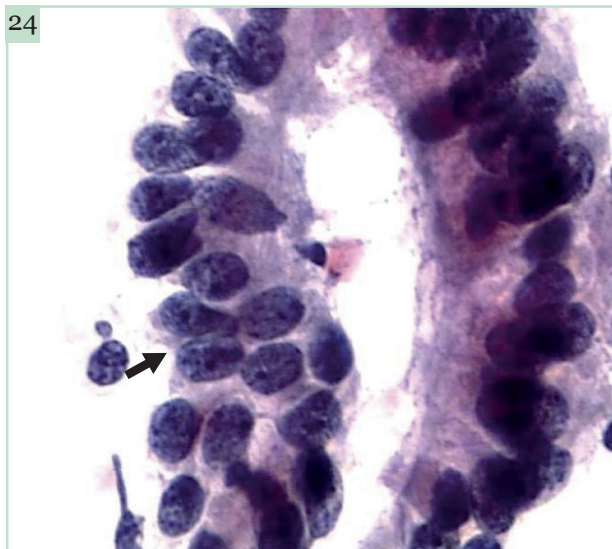




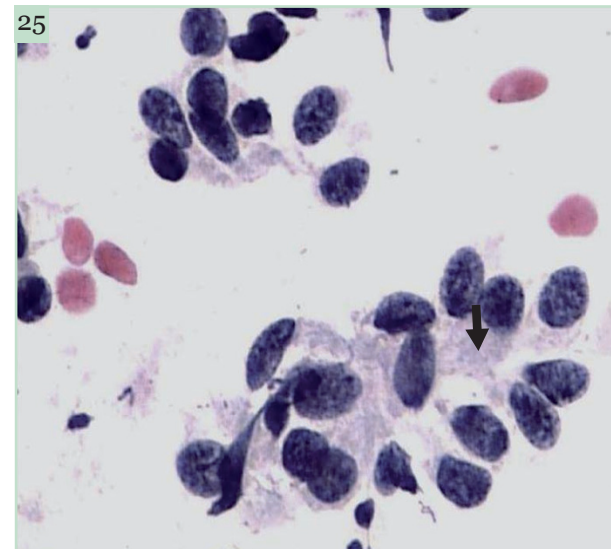
**Figura 22** - Adenocarcinoma *in situ*. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Arranjo em "tira" representado por células endocervicais com núcleos volumosos, hiper cromáticos, alongados. Há acentuada estratificação nuclear.



**Figura 23** - Adenocarcinoma *in situ*. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Arranjo em "roseta" representado por células endocervicais com núcleos volumosos, alongados, hiper cromáticos, com estratificação. Há protrusão nuclear (setas). Presença de corpos apoptóticos (setas brancas).



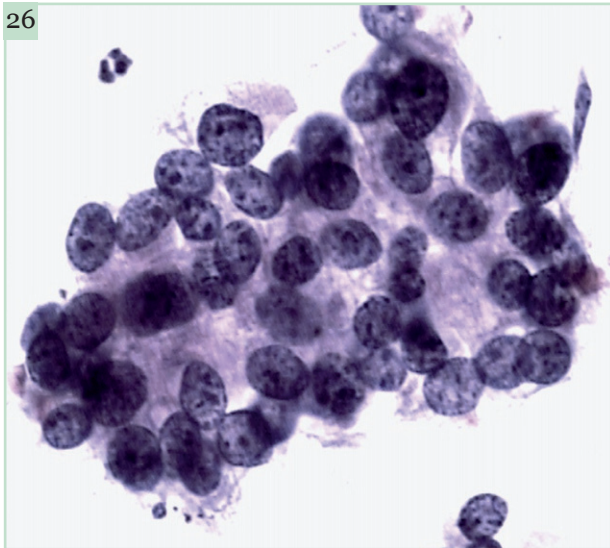
**Figura 24** - Adenocarcinoma *in situ*. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Arranjo glandular representado por células com núcleos volumosos, hiper cromáticos, às vezes alongados. Há estratificação nuclear, principalmente à esquerda (seta).



**Figura 25** - Adenocarcinoma *in situ*. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Arranjo em "roseta" (seta) de células endocervicais com núcleos volumosos, hiper cromáticos, exibindo cromatina grosseiramente granular.



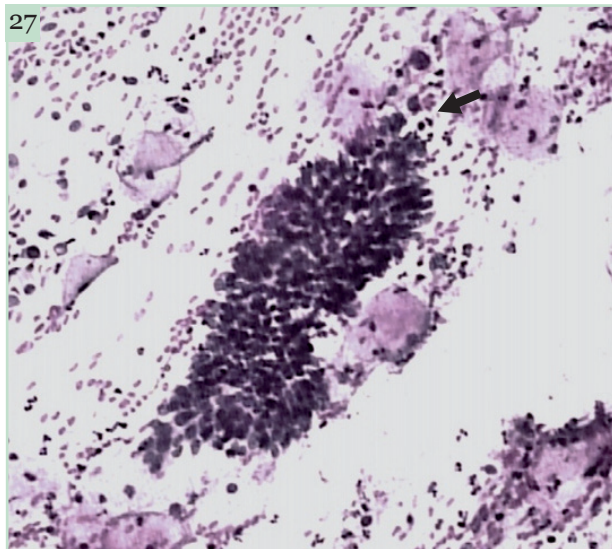
26



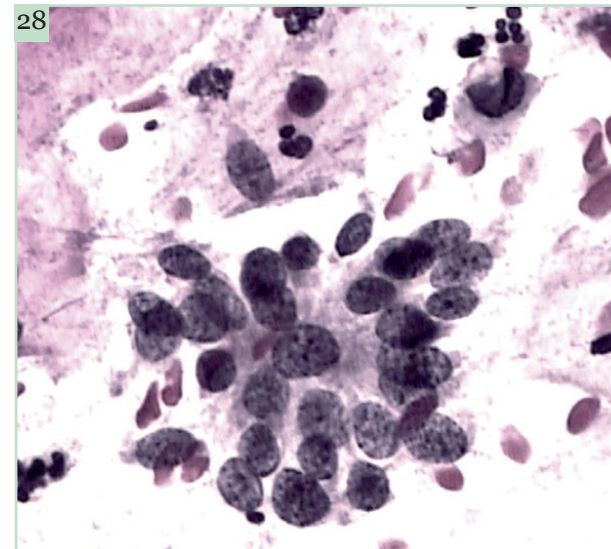
**Figura 26** - Adenocarcinoma *in situ*. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Arranjos glandulares bem definidos representados por células com núcleos volumosos, hiper cromáticos, com cromatina finamente granular exibindo frequentes nucléolos.

## Adenocarcinoma Endocervical *In Situ* Associado à NIC 3 (Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau)

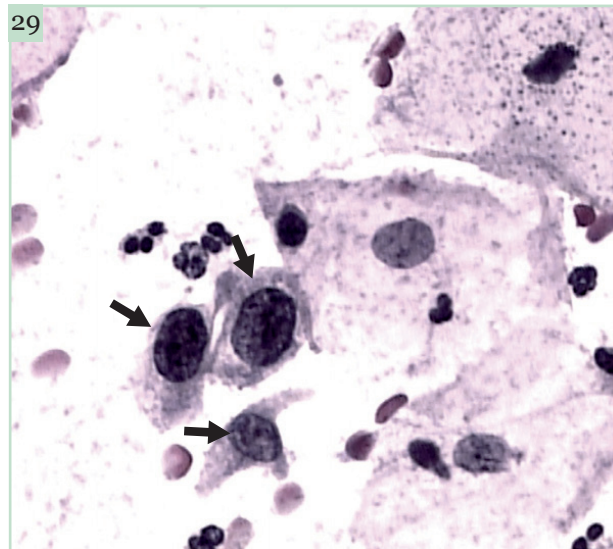
O caso que será apresentado a seguir demonstra lesões combinadas (adenocarcinoma *in situ* e NIC 3), associação esta bastante elevada segundo a maioria dos autores, embora no exame citológico tal relação seja dificilmente reconhecida. Há provavelmente falhas na interpretação citológica, especialmente pela dificuldade de se diferenciar NIC 3 com envolvimento glandular de adenocarcinoma. É bem documentado que, quando uma lesão escamosa envolve glândulas endocervicais, pode mostrar arranjos arquiteturais que lembram adenocarcinoma endocervical, inclusive com o encontro de “paliçada” na periferia dos agrupamentos celulares. Por outro lado, as células dessas lesões podem exibir configuração colunar, citoplasma granular e nucléolo. Assim, há grande dificuldade de se reconhecer as alterações citológicas como provenientes de lesões distintas.



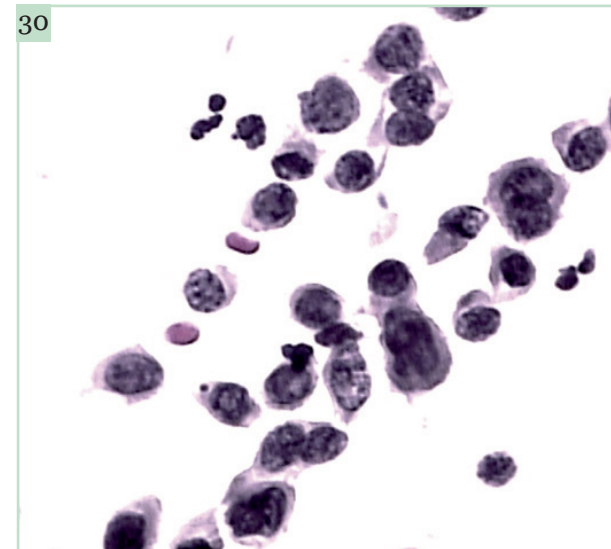
**Figura 27** - Adenocarcinoma endocervical *in situ*. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Agrupamento de células endocervicais com núcleos volumosos, sobrepostos. Há *feathering* (seta).



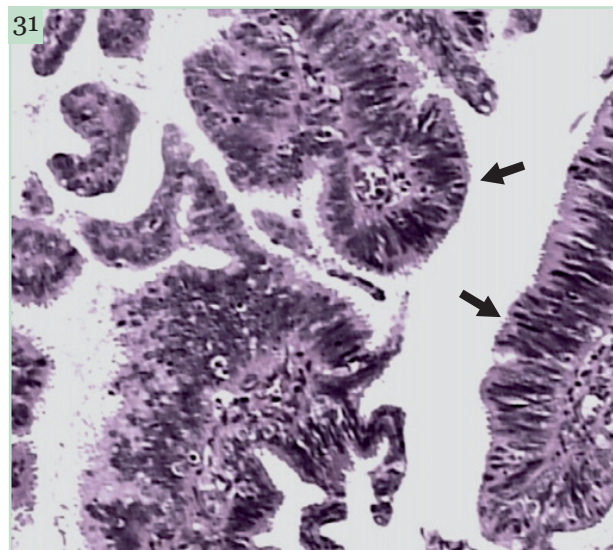
**Figura 28** - Adenocarcinoma endocervical *in situ*. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Agrupamento glandular de células com núcleos volumosos, às vezes alongados, com cromatina grosseiramente granular.



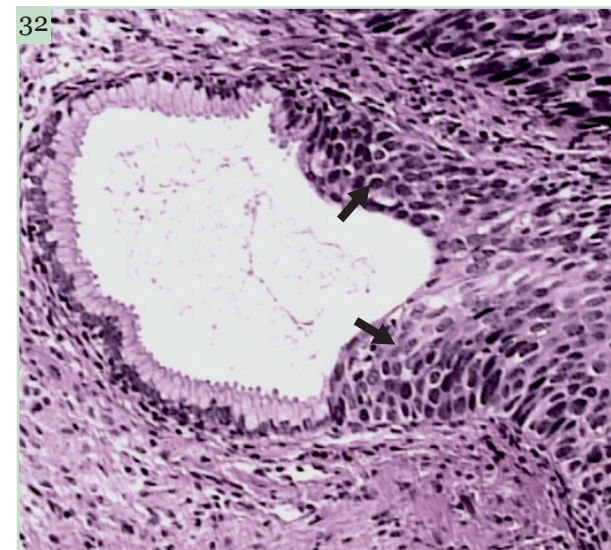
**Figura 29** - Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 3). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células escamosas imaturas revelando núcleos volumosos, irregulares, com cromatina grosseiramente granular (setas).



**Figura 30** - Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 3). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Várias células escamosas imaturas, algumas quase sem citoplasma, com núcleos irregulares, hiper Cromáticos, com cromatina grosseiramente granular.



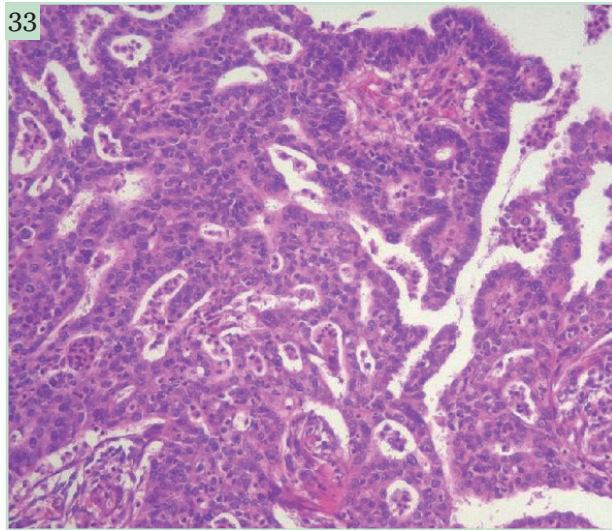
**Figura 31** - Adenocarcinoma endocervical *in situ*. Histopatológico. HE. 100x. Observar os núcleos alongados, hiper Cromáticos, com estratificação (setas).



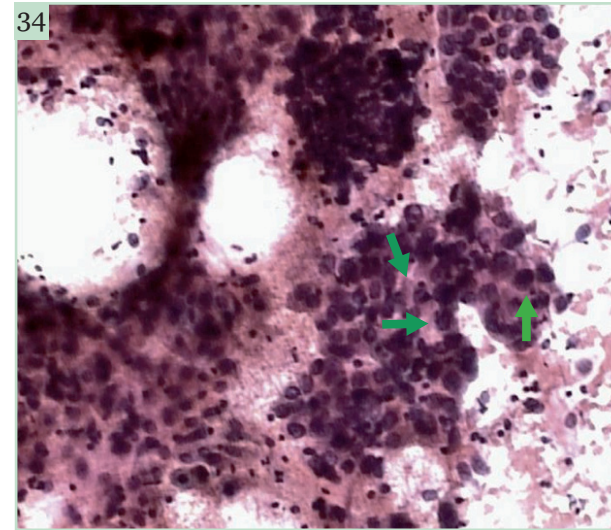
**Figura 32** - NIC 3 (carcinoma *in situ* superficial e com extensão glandular). Histopatológico. HE. 100x. Epitélio escamoso com alterações nucleares. A seta aponta o envolvimento da glândula pelo epitélio escamoso anormal.



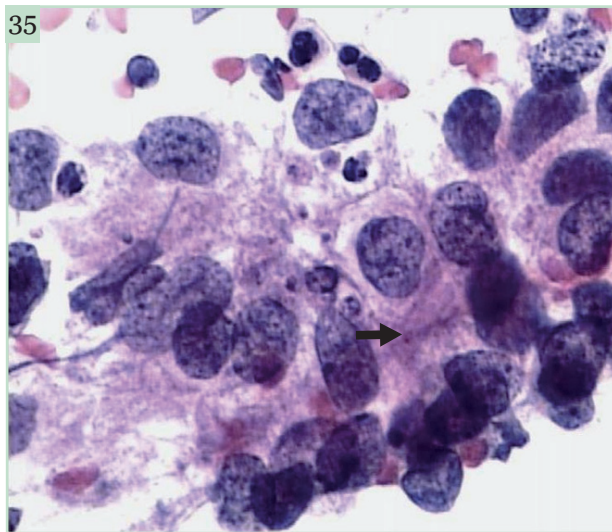
## Adenocarcinoma Endocervical Invasivo



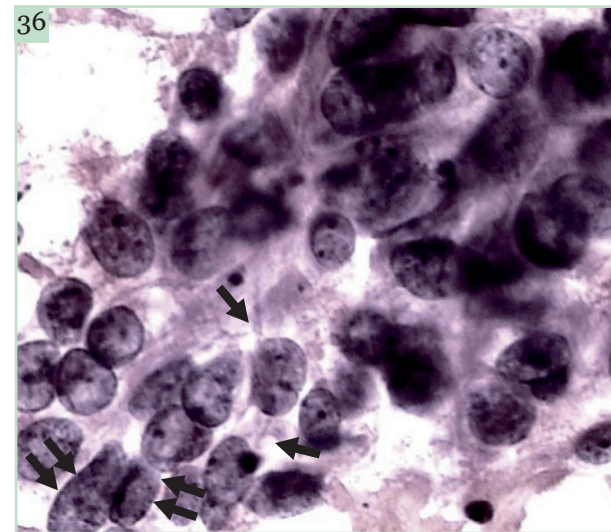
**Figura 33** - Adenocarcinoma endocervical invasivo. Histopatológico, HE, 100x. Nota-se proliferação glandular complexa, com pouco estroma de permeio, núcleos hipercoreados, em várias camadas celulares. Imagem gentilmente cedida por Dra. Liliana Andrade, Unicamp.



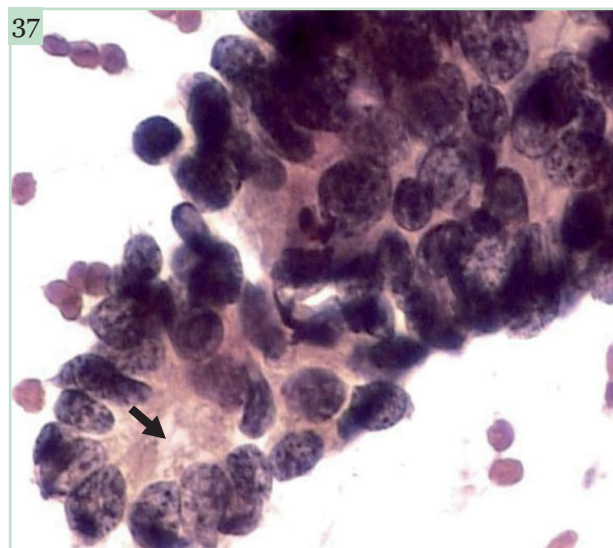
**Figura 34** - Adenocarcinoma endocervical invasivo. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. "Fundo" fibrino-hemorrágico. Vários agrupamentos sinciciais e alguns arranjos glandulares (setas) representados por células com núcleos volumosos, hipercoreáticos.



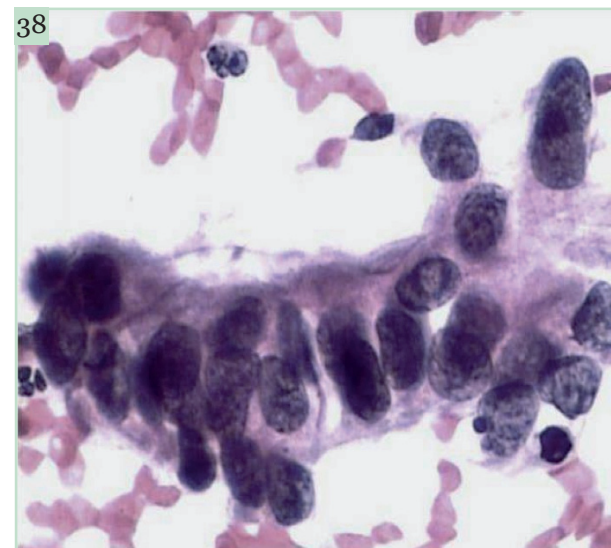
**Figura 35** - Adenocarcinoma endocervical invasivo. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Agrupamento glanduliforme (seta) de células grandes com citoplasma delicado, abundante, núcleos volumosos, às vezes alongados, com bordas irregulares e cromatina finamente granular irregularmente distribuída.



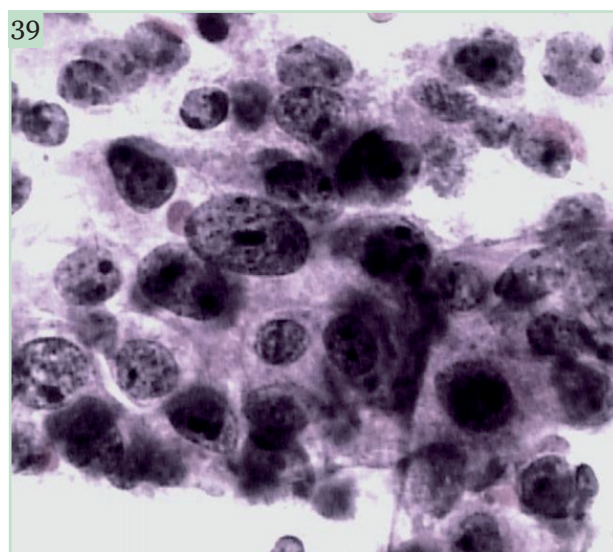
**Figura 36** - Adenocarcinoma endocervical invasivo. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Agrupamento de células endocervicais com núcleos volumosos às vezes alongados, com cromatina irregularmente distribuída e frequentes nucléolos. Há esboço de arranjos glandulares (setas) e protrusão de núcleos (setas duplas).



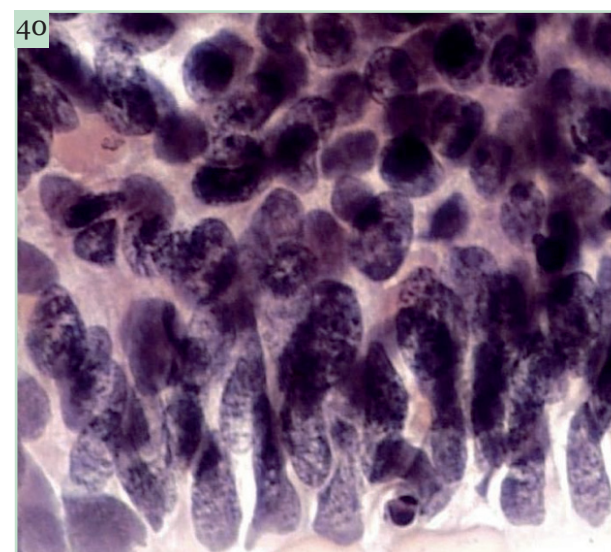
**Figura 37** - Adenocarcinoma endocervical invasivo. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Agrupamento desorganizado, evidenciando-se arranjo glandular (seta) representado por células com citoplasma delicado, núcleos volumosos, com cromatina grosseiramente granular irregularmente distribuída.



**Figura 38** - Adenocarcinoma endocervical invasivo. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Agrupamento em "tira" de células endocervicais com núcleos volumosos, variando de tamanho, às vezes pleomórficos, estratificados.

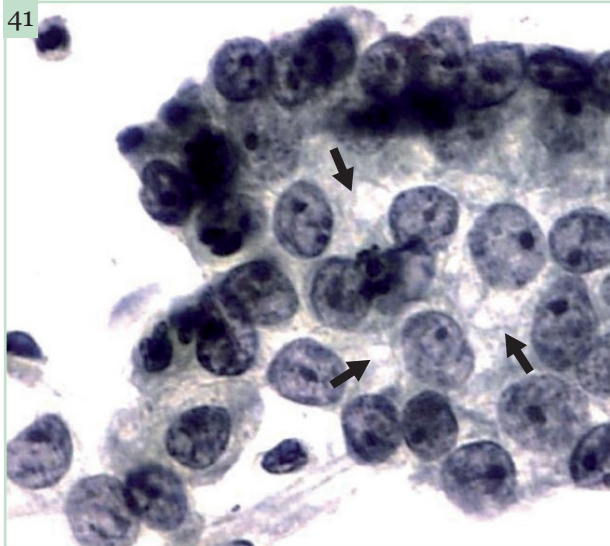


**Figura 39** - Adenocarcinoma endocervical invasivo. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Agrupamento frouxo, desorganizado, de células endocervicais com citoplasma delicado, mal delimitado, núcleos volumosos, com variação do tamanho, cromatina irregularmente distribuída e frequentes nucléolos, às vezes proeminentes.

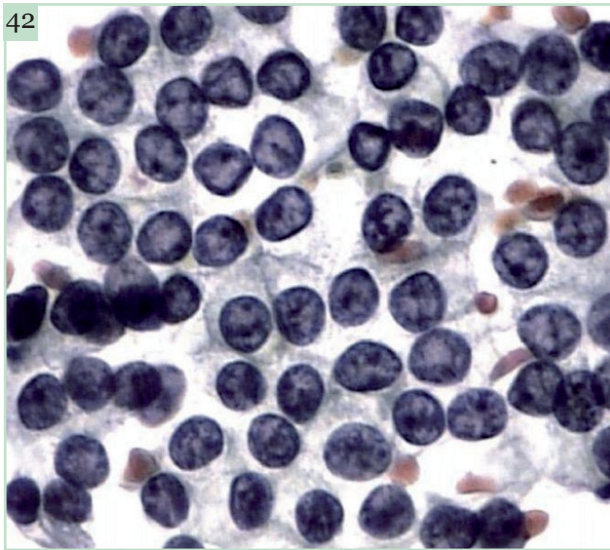


**Figura 40** - Adenocarcinoma endocervical invasivo. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Agrupamento de células endocervicais com núcleos volumosos, variando de tamanho, hiper-cromáticos, com cromatina grosseiramente granular, às vezes irregularmente distribuída. Há protrusão nuclear marcada (*feathering*).

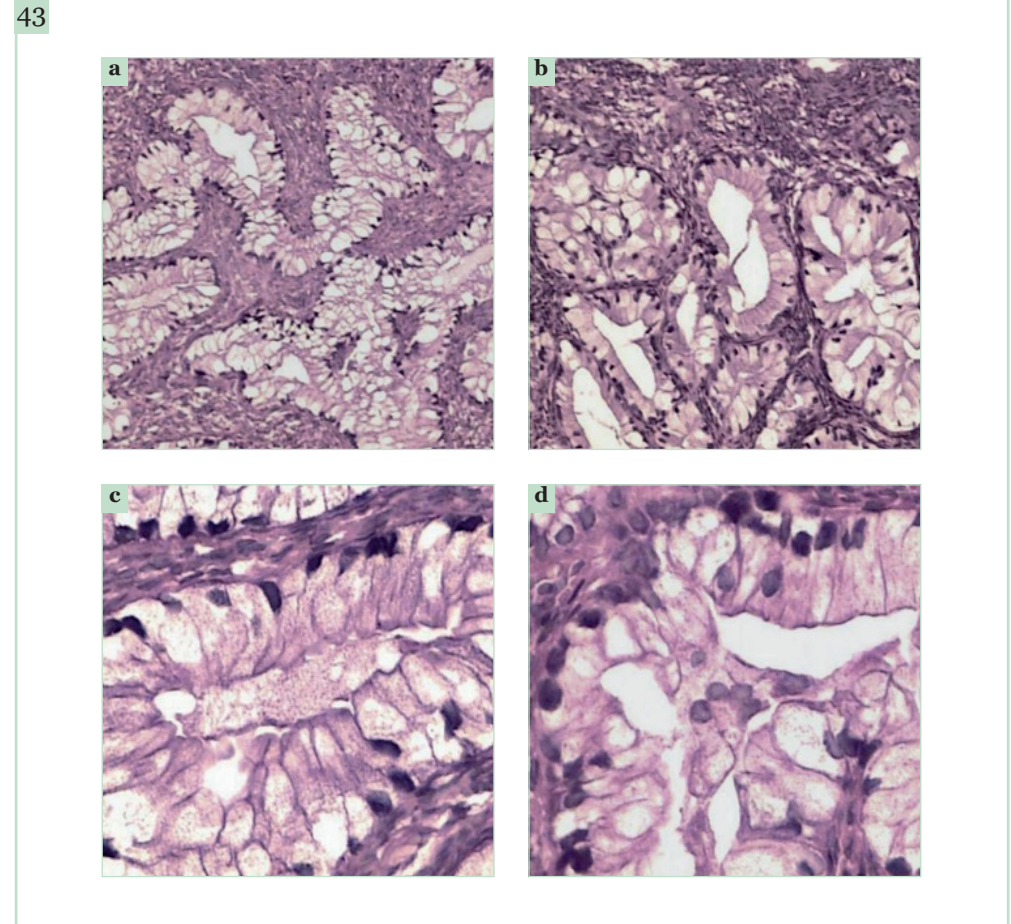




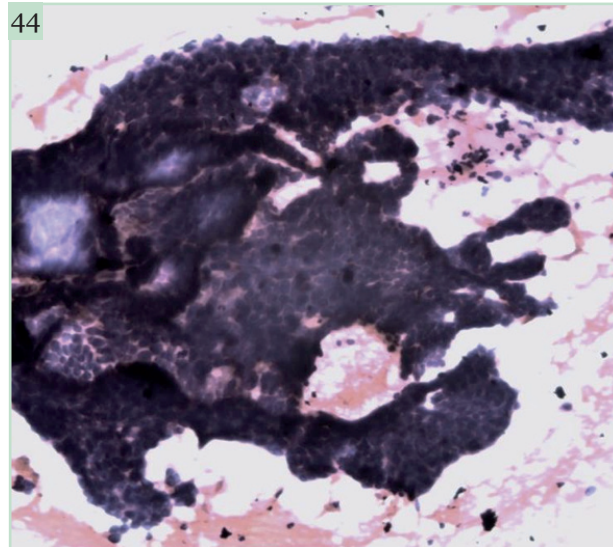
**Figura 41** - Adenocarcinoma endocervical mucinoso bem diferenciado. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Conjuntos glanduliformes (setas) representados por células com citoplasma delicado, mal delimitado, núcleos volumosos, com cromatina finamente granular, às vezes irregularmente distribuída, evidenciando-se nucléolos proeminentes.



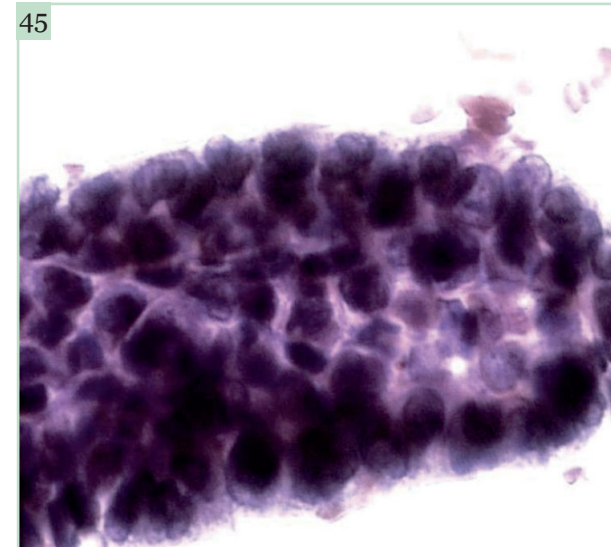
**Figura 42** - Adenocarcinoma endocervical mucinoso bem diferenciado. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Corresponde a outro campo microscópico do mesmo caso da figura anterior. Agrupamento monoestratificado com discreta perda da polaridade nuclear. A discreta desorganização arquitetural e leves atipias nucleares tornaram difícil o diagnóstico. Contudo, os macronúcleolos constantes e o padrão de cromatina irregular auxiliaram no reconhecimento da natureza maligna da lesão.



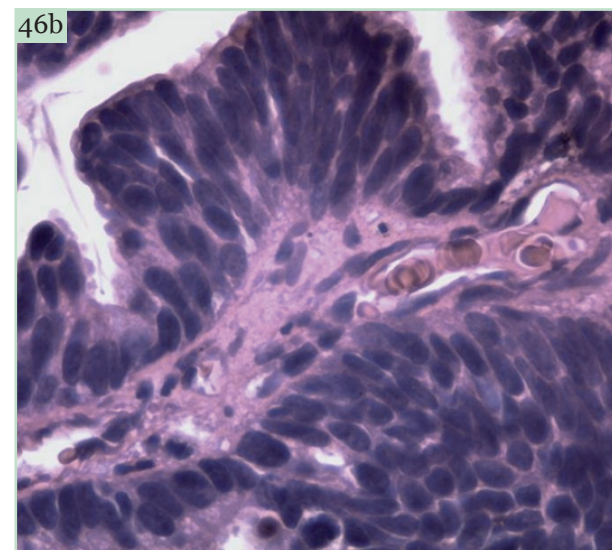
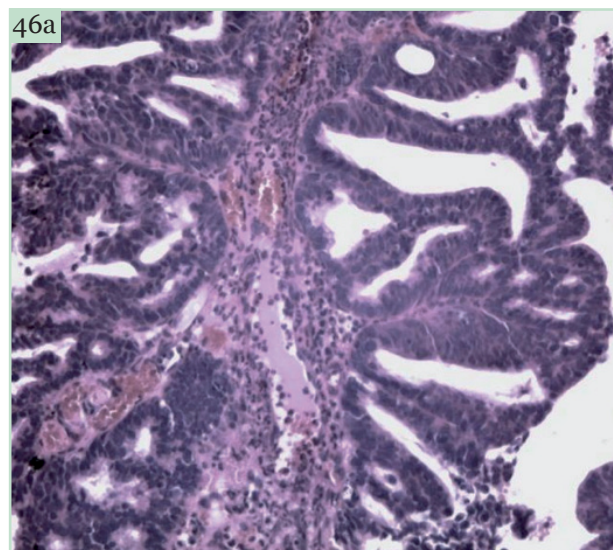
**Figuras 43a, 43b, 43c e 43d** - Adenocarcinoma endocervical mucinoso bem diferenciado. Histopatológico, HE. 100x e 400x. Proliferação de glândulas variando de tamanho e forma, revestidas por células mucossecretoras, com núcleos na região basal, revelando discreto aumento e irregularidade nuclear. Corresponde ao mesmo caso mostrado nas duas imagens prévias.



**Figura 44** - Adenocarcinoma mucinoso subtipo viloglandular. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Numerosos agrupamentos papilares de células malignas. O padrão arquitetural de “plumagem” não foi identificado, em conformidade com a literatura. Arranjos papilares podem ser encontrados no adenocarcinoma endocervical clássico, porém neste último caso as alterações nucleares são mais significativas.

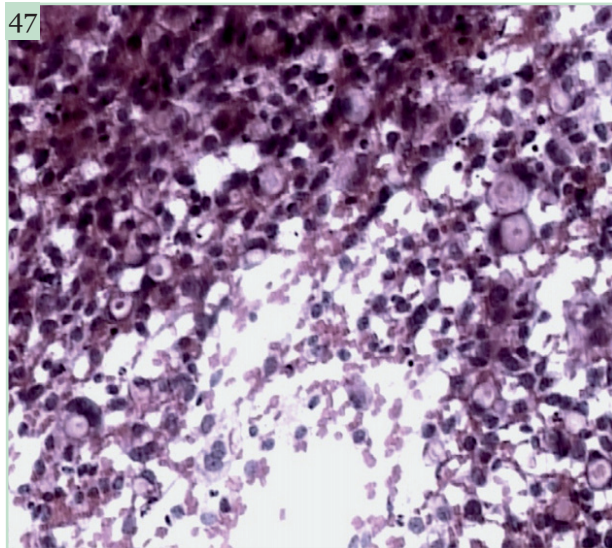


**Figura 45** - Adenocarcinoma mucinoso subtipo viloglandular. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Arranjo papilar representado por células epiteliais exibindo núcleos volumosos, com discreta variação do tamanho e cromatina finamente granular. Observar o limite bem demarcado do arranjo papilar.

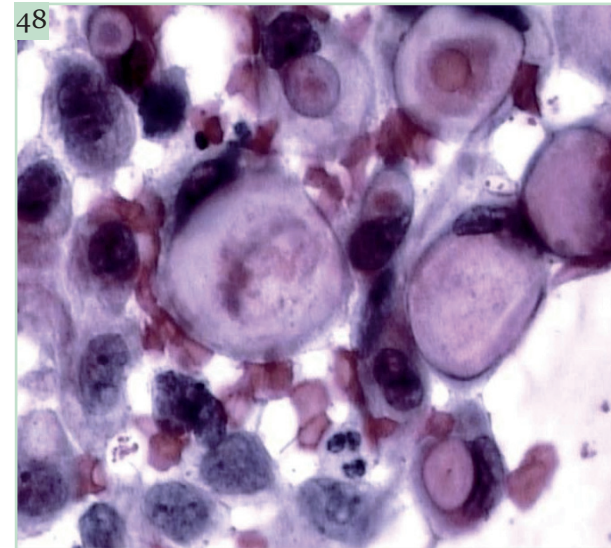


**Figuras 46a e 46b** - Adenocarcinoma endocervical viloglandular, Histopatológico. HE. 100x e 400x. Há numerosas papilas. Corresponde ao mesmo caso mostrado nas duas figuras anteriores.



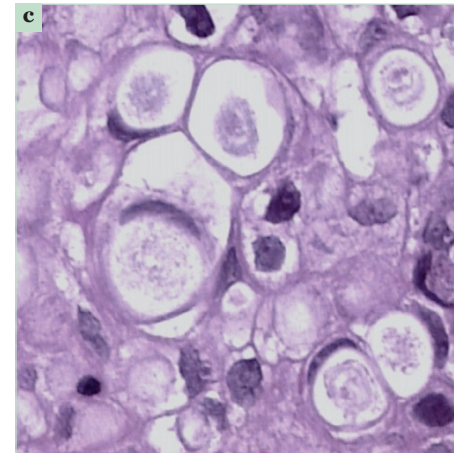
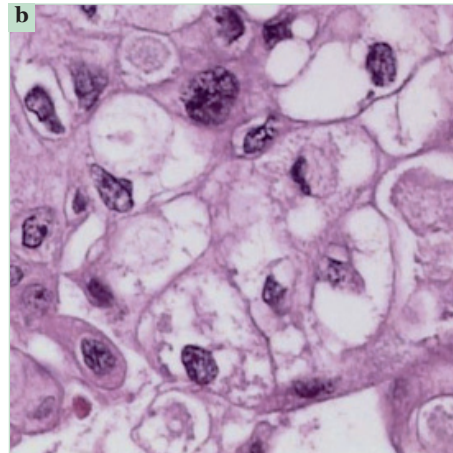
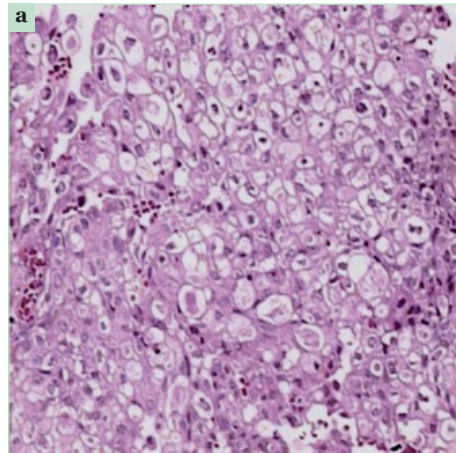


**Figura 47** - Adenocarcinoma mucinoso subtipo de células em "anel de sinete". Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Células dissociadas arredondadas, exibindo frequentemente vacúolos intracitoplasmáticos e núcleos rechaçados para a periferia. O "fundo" do esfregaço é hemorrágico.

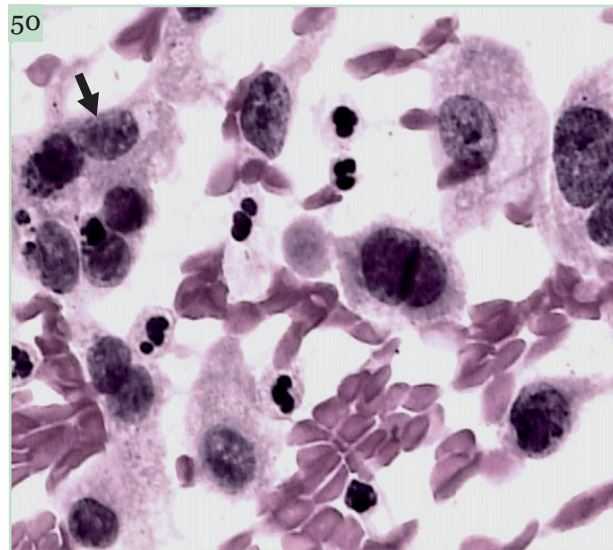


**Figura 48** - Adenocarcinoma mucinoso, subtipo de células em "anel de sinete". Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células dissociadas arredondadas exibindo vacúolos intracitoplasmáticos bem demarcados, às vezes contendo depósitos de substância eosinofílica, provavelmente correspondendo à mucina. Os núcleos são rechaçados para a periferia. Este tipo de tumor é raro, podendo ser primário ou metastático (mama, trato gastrointestinal).

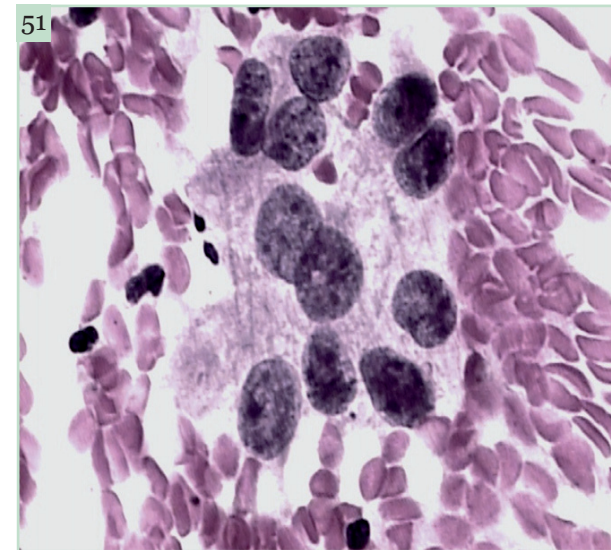
49



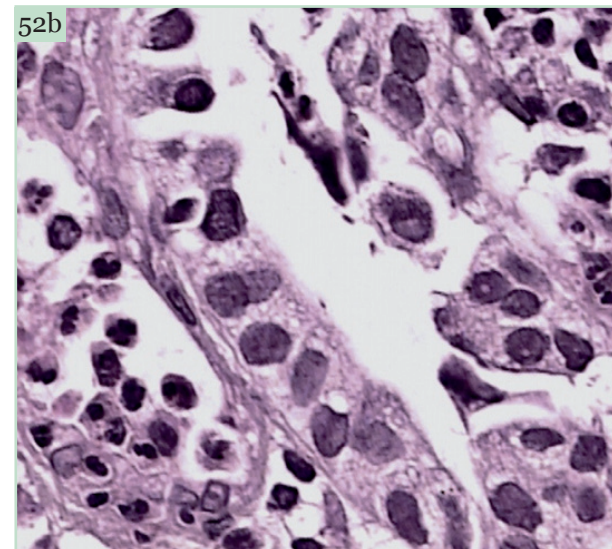
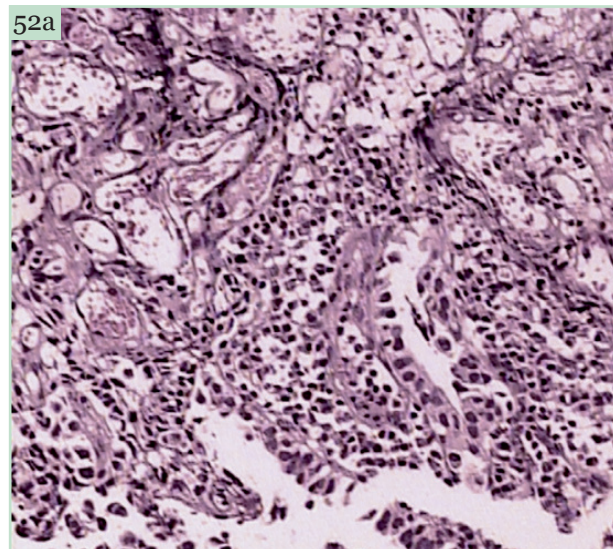
**Figura 49** - Adenocarcinoma mucinoso, subtipo de células em "anel de sinete". Histopatológico, HE. Corresponde ao mesmo caso mostrado nas duas figuras anteriores.  
**a** - 100x;  
**b** - 400x;  
**c** - 400x.



**Figura 50** - Adenocarcinoma endocervical de células claras. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células exibindo citoplasma abundante, delicado, mal delimitado, núcleos excêntricos. Tais células se mostram dissociadas e raramente esboçando arranjo glandular (seta).

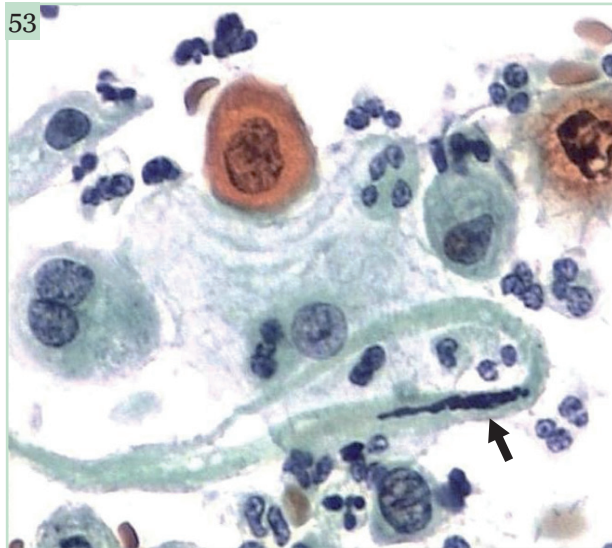


**Figura 51** - Adenocarcinoma endocervical de células claras. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Arranjo glandular representado por células exibindo citoplasma abundante, delicado, mal delimitado, núcleos excêntricos, com cromatina granular irregularmente distribuída e frequentes nucléolos.

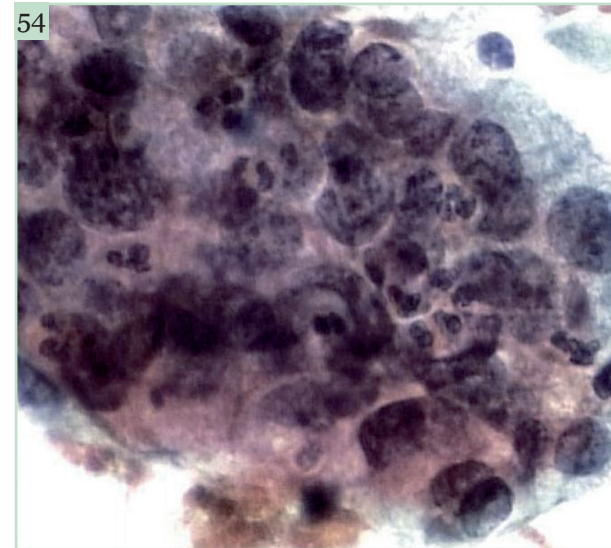


**Figuras 52a e 52b** - Adenocarcinoma endocervical de células claras. Histopatológico, HE. 100x e 400x. Corresponde ao mesmo caso mostrado nas duas imagens citológicas prévias.

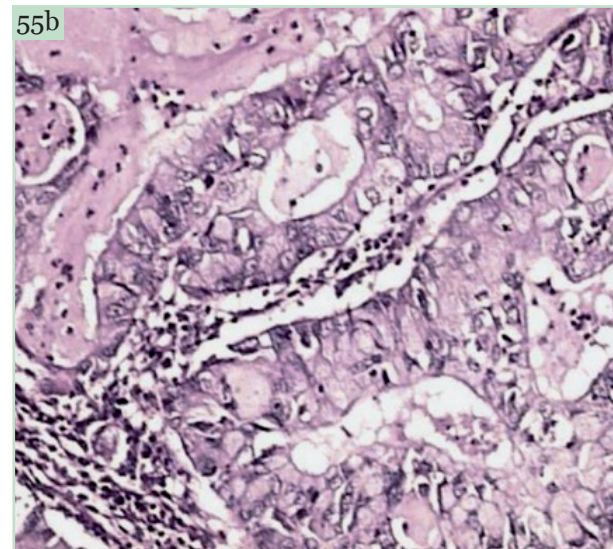
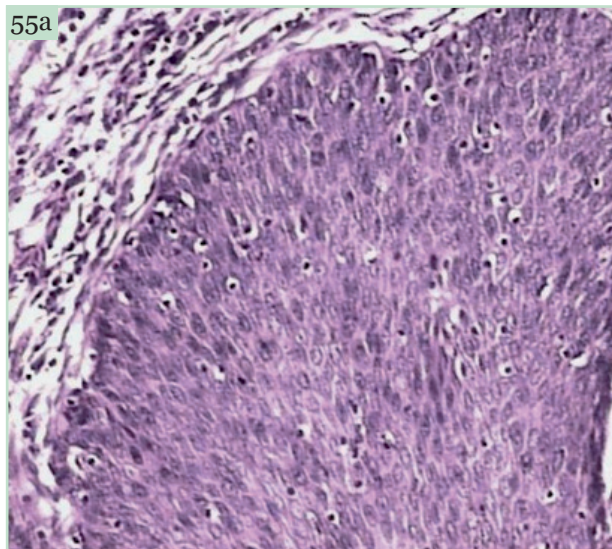




**Figura 53** - Carcinoma sincrônico, representando carcinoma escamoso e adenocarcinoma. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Nesta figura, células do carcinoma escamoso exibindo citoplasma denso ou queratinizado, às vezes pleomórficas (seta), com núcleos volumosos e cromatina irregularmente distribuída.



**Figura 54** - Carcinoma sincrônico, representando carcinoma escamoso e adenocarcinoma endocervical. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Nesta figura, arranjo glanduliforme de células com citoplasma delicado, núcleos volumosos, sobrepostos, com cromatina fina irregularmente distribuída e ocasionais nucléolos múltiplos (adenocarcinoma).



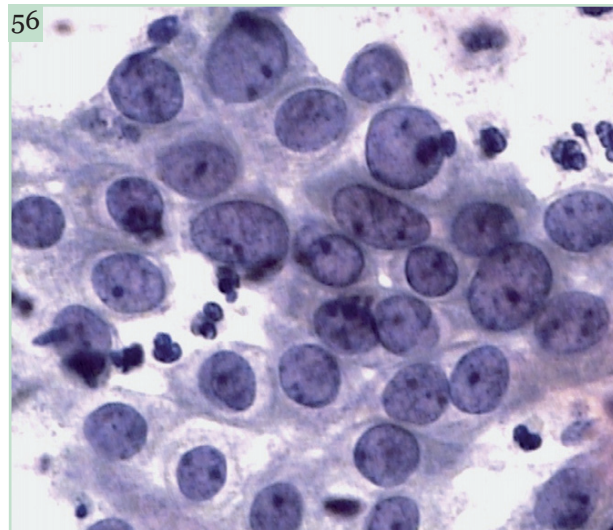
**Figuras 55a e 55b** - **Imagens Histológicas Correspondentes ao Caso Mostrado nas Duas Figuras Anteriores.**

**a** - Carcinoma sincrônico. Carcinoma escamoso. Histopatológico. HE. 100x. Bloco de células escamosas com atipias nucleares invadindo o estroma.

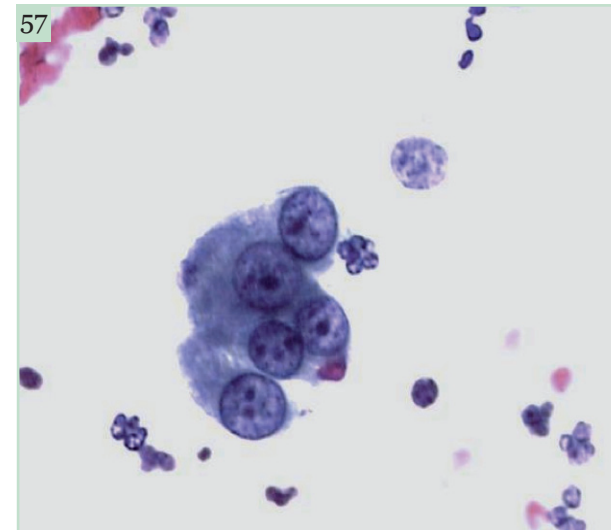
**b** - Carcinoma sincrônico. Adenocarcinoma endocervical mucinoso. Histopatológico, HE. 100x. Arranjos glandulares variando de tamanho e forma representados por células atípicas.



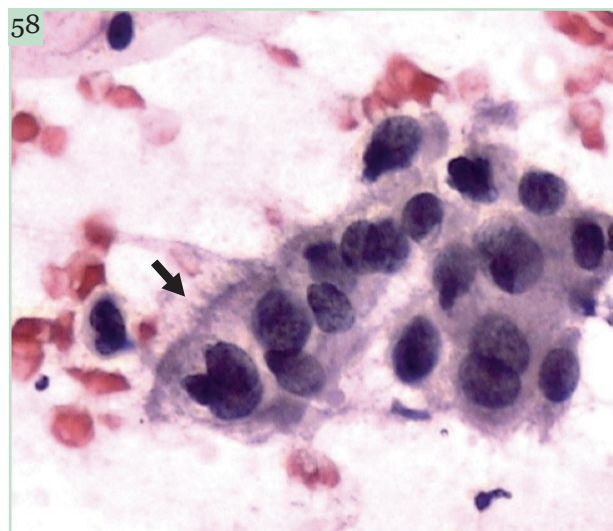
## Condições que Podem Simular Adenocarcinoma Endocervical *In Situ* ou Invasivo



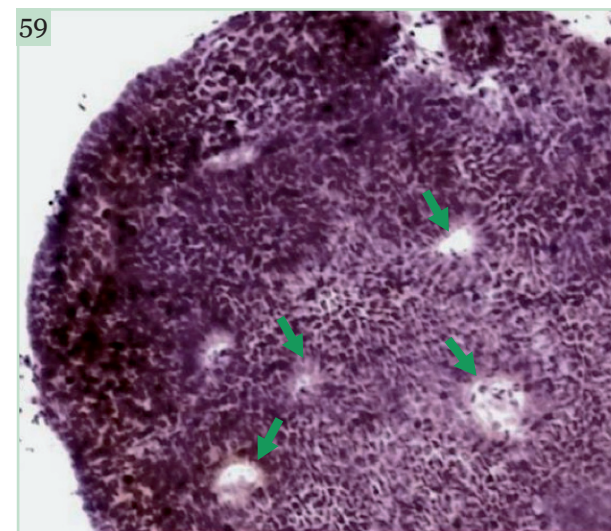
**Figura 56** - Células de reparação. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células de origem endocervical com citoplasma delicado, núcleos volumosos, com variação do tamanho, cromatina finamente granular e nucléolos proeminentes.



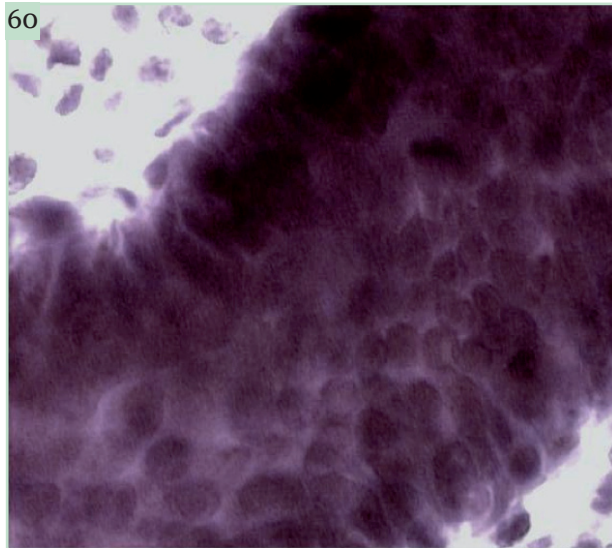
**Figura 57** - Células endocervicais reativas. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células endocervicais vistas lateralmente com núcleos volumosos, exibindo cromatina finamente granular e nucléolos proeminentes.



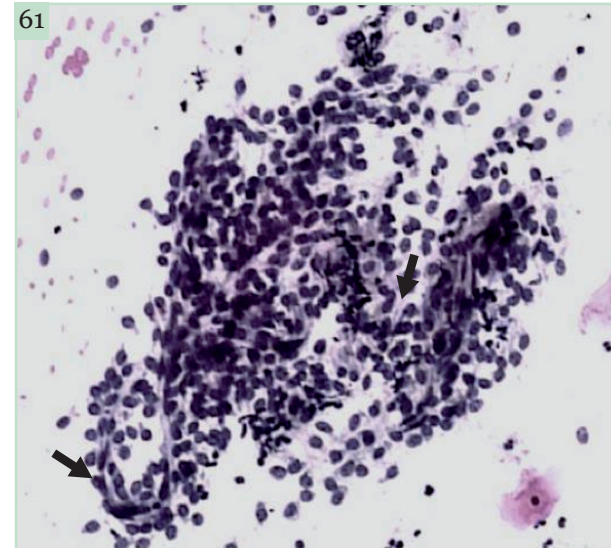
**Figura 58** - Metaplasia tubária. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Os núcleos são aumentados de volume, com discreta variação do tamanho, levemente sobrepostos. Observar os cílios (seta) que facilitam o reconhecimento da condição.



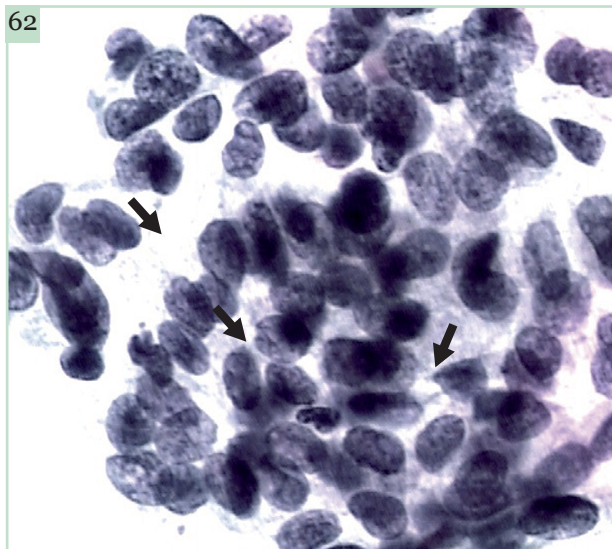
**Figura 59** - Artefato de “escova” (descamação maciça de células endocervicais). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Agrupamento amplo de células endocervicais. Há várias aberturas glandulares (setas). Com a objetiva de grande aumento, não se identificam alterações nucleares.



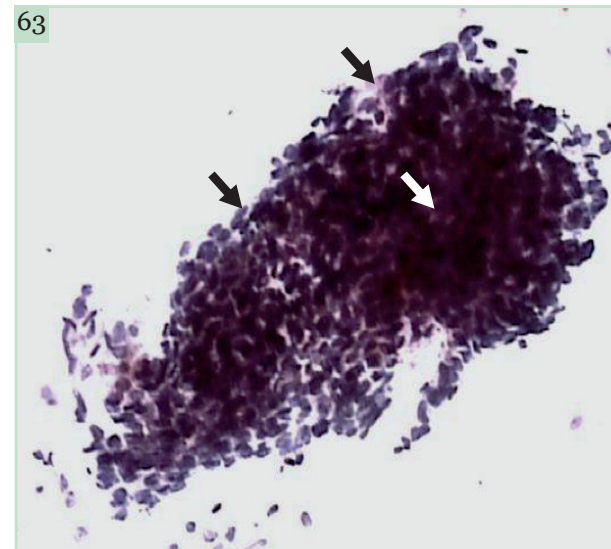
**Figura 60** - Células do segmento uterino inferior. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Arranjo tubular de células com paliçamento periférico sem estratificação. Observar o pequeno tamanho dos núcleos na porção central do conjunto.



**Figura 61** - Células do segmento uterino inferior. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. O encontro de células estromais misturadas a capilares (setas) facilita o reconhecimento da origem do segmento uterino inferior das células glandulares vistas na figura anterior.



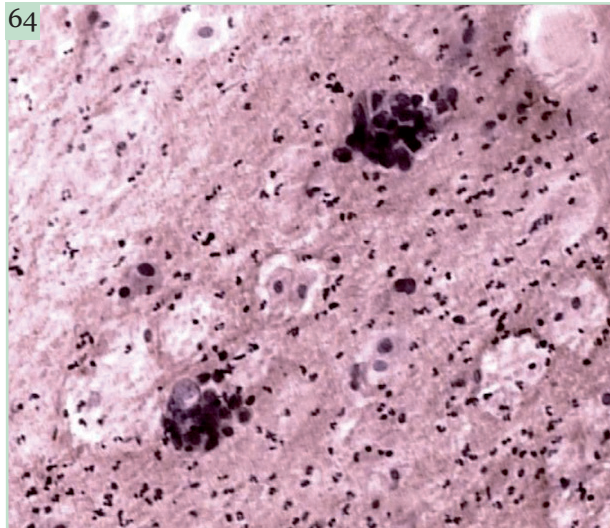
**Figura 62** - Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 3) com extensão glandular. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Agrupamento sincicial de células anormais. Observar o esboço de arranjos glandulares (setas), o que pode levar à confusão diagnóstica com adenocarcinoma endocervical.



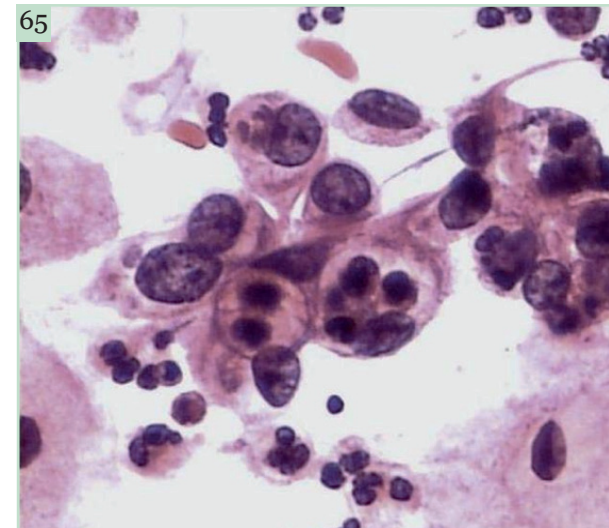
**Figura 63** - Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (NIC 3). Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Agrupamento sincicial de células anormais, com elevada relação nucleocitoplasmática e hiper Cromasia nuclear. O amontoamento nuclear central (seta branca), assim como a posição paralela dos núcleos periféricos (setas), são critérios importantes para estabelecer a origem escamosa da lesão.



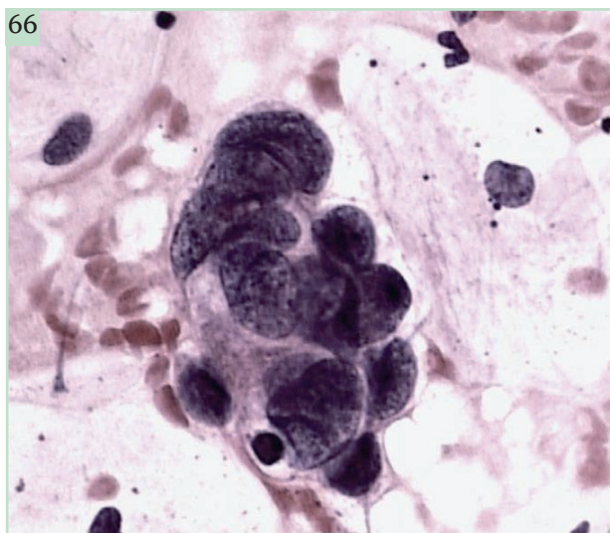
## Adenocarcinoma Endometrial



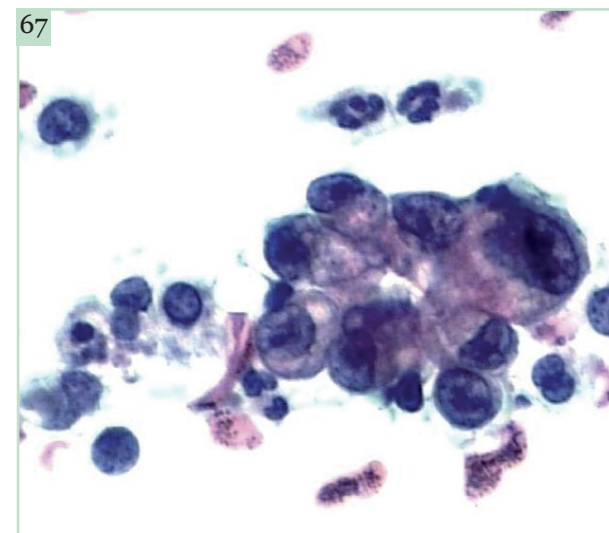
**Figura 64** - Adenocarcinoma endometrial. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Esfregaço fibrino-hemorrágico. Conjuntos glandulares representados por células com citoplasma escasso, núcleos volumosos, hipercromáticos.



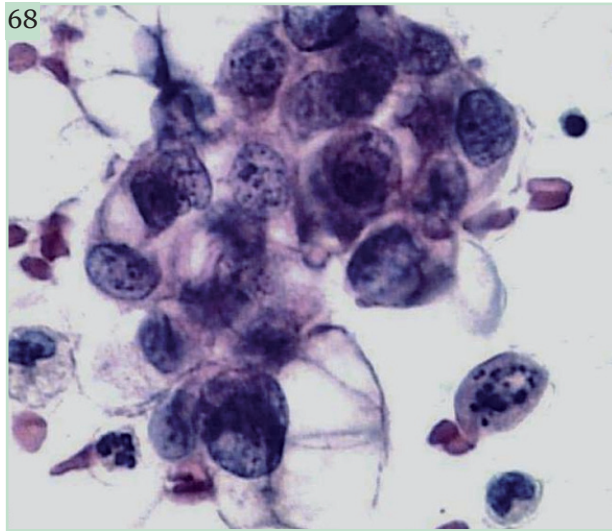
**Figura 65** - Adenocarcinoma endometrial. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Arranjos glanduliformes representados por células arredondadas com citoplasma às vezes infiltrado por neutrófilos. Os núcleos são excêntricos, volumosos, com variação do tamanho, hipercromáticos, com cromatina irregularmente distribuída e ocasionais nucléolos.



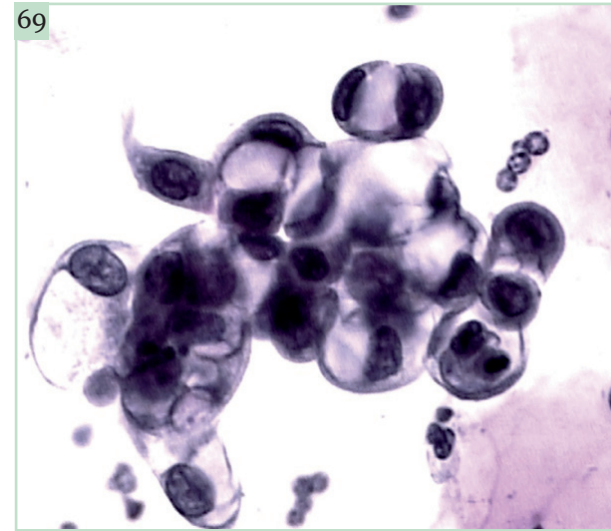
**Figura 66** - Adenocarcinoma endometrial. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Conjunto glanduliforme de células exibindo citoplasma delicado, núcleos volumosos, com variação do tamanho, cromatina grosseiramente granular irregularmente distribuída.



**Figura 67** - Adenocarcinoma endometrial. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Arranjo glandular ou em “roseta” de células com citoplasma microvacuolizado, núcleos excêntricos com variação do seu tamanho, hipercromasia e cromatina irregularmente distribuída.



**Figura 68** - Adenocarcinoma endometrial. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células arredondadas, grandes, com frequente vacuolização citoplasmática. Os núcleos são excêntricos, volumosos, com variação do tamanho, exibindo cromatina irregularmente distribuída e ocasionais nucléolos. Esse tipo de apresentação citológica pode corresponder a adenocarcinoma endometrial seroso papilar.



**Figura 69** - Alterações relativas pelo DIU. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células glandulares endometriais ou metaplásicas com núcleos aumentados de volume, exibindo cromatina uniformemente distribuída. Há frequente vacuolização citoplasmática. Este padrão citológico pode simular adenocarcinoma endometrial. A idade jovem da paciente e a referência ao uso de DIU auxiliam no reconhecimento da natureza benigna da condição.



# 10 Neoplasias Malignas Metastáticas







Metástases para o colo uterino ou vagina são geralmente derivadas de adenocarcinomas. Os tumores mais frequentemente encontrados são os adenocarcinomas de endométrio (em mais de 30% dos casos), ovário, trompas, trato gastrointestinal e mama (especialmente o carcinoma lobular). Muito mais raramente são vistos carcinomas de bexiga, pâncreas e pulmão. Metástases de sarcoma, melanoma maligno, linfoma e leucemia são ainda mais esporádicas.

As células malignas de outras origens atingem o colo e a vagina através de duas vias: disseminação pelas trompas de Falópio, quando as células se encontram na cavidade peritoneal, ou invasão direta do colo ou da vagina, este último caso considerado um evento mais raro e geralmente associado a tumores de bexiga, uretra ou reto.

Nos esfregaços cervicais é extremamente difícil ou mesmo impossível determinar se um adenocarcinoma é de origem primária ou metastática. Muitas publicações apontam que o encontro de células malignas em um “fundo” limpo deve alertar para a possibilidade de um tumor metastático. Contudo, isso não é a regra. Muitos carcinomas metastáticos são acompanhados de diátese tumoral, especialmente quando há invasão direta pelo tumor. O encontro de células estranhas ao colo, como numerosos linfócitos de aspecto monótono, merece uma investigação de doença linfoproliferativa. A evidência de pigmento acastanhado (melanina) em células malignas é indicativo de melanoma que pode ser metastático. Estruturas não celulares, como corpos de *psammoma*, apesar de mais frequentemente acompanhar adenocarcinoma papilar seroso de ovário, não são específicas deste tumor, podendo ser encontradas em adenocarcinoma de endométrio e mais raramente de colo. Enfim, para fins práticos o dado mais importante para a identificação de neoplasia maligna metastática em esfregaços cervicais é sem dúvida a história clínica da paciente, com referência a neoplasia prévia.

*A seguir, alguns exemplos de metástases em esfregaços cervicovaginais. Todas as pacientes tinham história de neoplasia maligna anterior e, depois do encontro das células malignas no exame citológico, foram submetidas à biópsia com avaliação histopatológica, confirmando-se o diagnóstico citológico.*

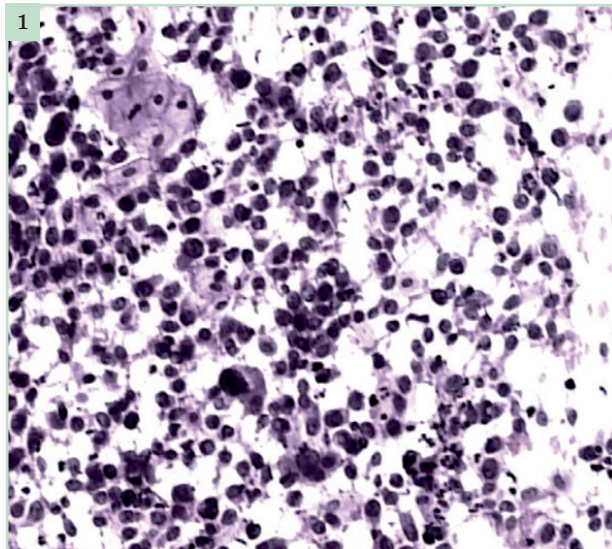
## Carcinoma Urotelial de Alto Grau de Bexiga

**Paciente com 84 anos de idade, com história de carcinoma urotelial de alto grau diagnosticado um ano atrás.**

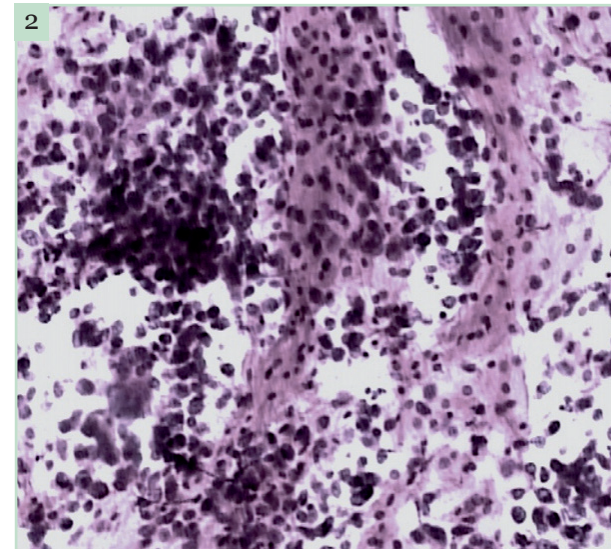
Foi encaminhada ao serviço de citologia devido a alguns episódios de sangramento vaginal. No exame colposcópico, a mucosa cervical apresentava vascularização aumentada, com vasos irregulares e sangrantes.

O esfregaço cervicovaginal revelou atrofia, com áreas fibrinoides. Havia numerosas células malignas, evidenciadas mesmo com a objetiva de pequeno aumento. Estas células apresentaram características óbvias de malignidade, e as acentuadas anormalidades nucleares apontaram para uma neoplasia de alto grau. O padrão citológico sugeriu adenocarcinoma, devido especialmente ao encontro de alguns arranjos epiteliais papilares. Assim sendo, sem levar em consideração a história prévia da paciente, o diagnóstico de metástase de carcinoma de células transitórias de alto grau (carcinoma urotelial) não seria possível.

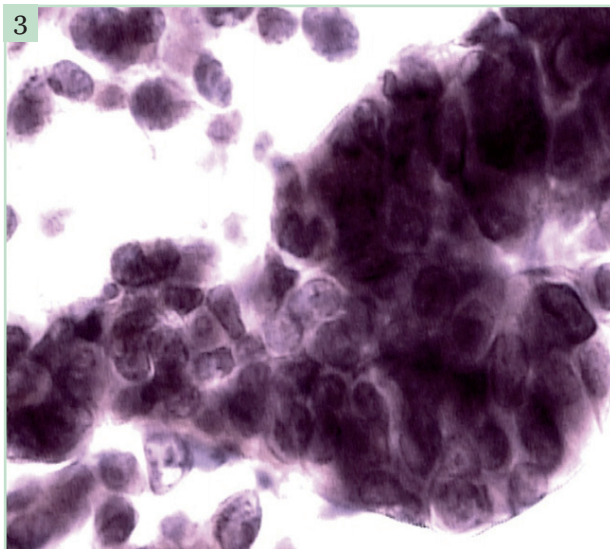
Alguns meses após a realização do exame citológico a paciente foi a óbito com metástases disseminadas.



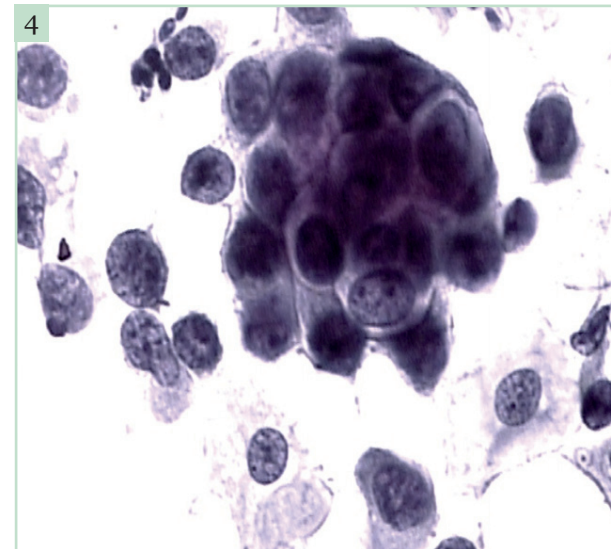
**Figura 1** - Carcinoma urotelial de alto grau metastático. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Numerosas células dissociadas grandes, com núcleos volumosos, hiper cromáticos.



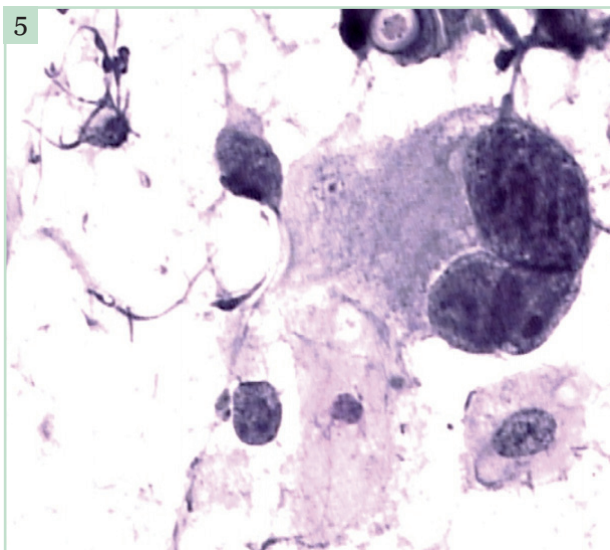
**Figura 2** - Carcinoma urotelial de alto grau metastático. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Células isoladas e alguns agrupamentos sinciciais. As células exibem núcleos volumosos e hiper cromáticos.



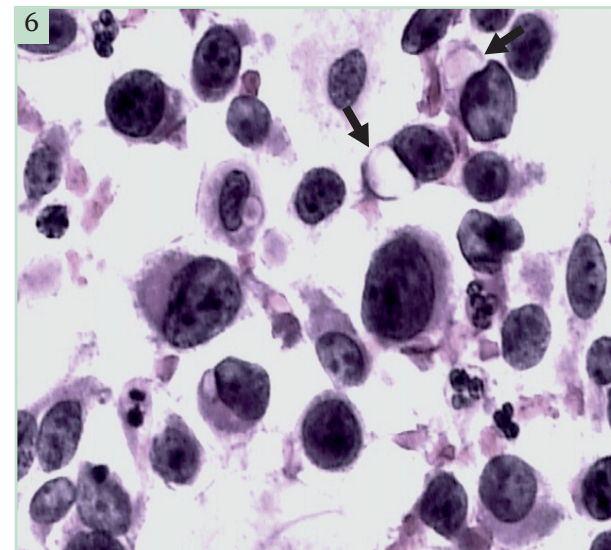
**Figura 3** - Carcinoma urotelial de alto grau metastático. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Arranjo papilar representado por células com núcleos volumosos, com aumento da relação nucleocitoplasmática e hiper-cromasia nuclear. Deve ser lembrado que o carcinoma urotelial pode demonstrar diferenciação glandular.



**Figura 4** - Carcinoma urotelial de alto grau metastático. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Pequeno conjunto de células com citoplasma escasso, núcleos volumosos, com aumento da relação nucleocitoplasmática e hiper-cromasia. Há amoldamento celular. Presença também de várias células malignas dissociadas.

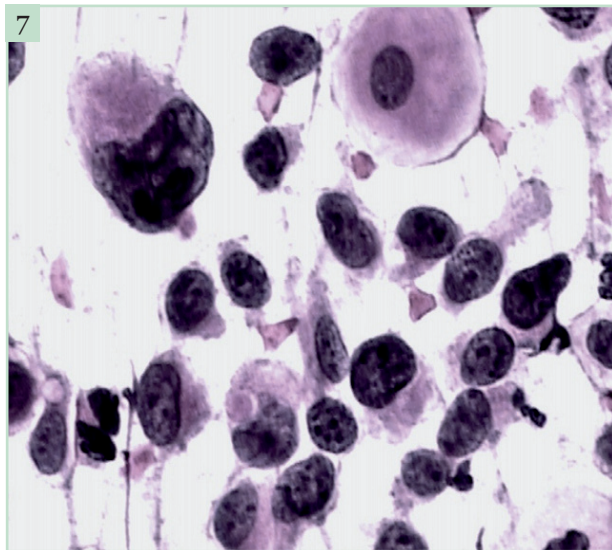


**Figura 5** - Carcinoma urotelial de alto grau metastático. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Célula de grande tamanho, com multinucleação. Os núcleos são volumosos, excêntricos, com variação do tamanho, hiper-cromáticos, com cromatina irregularmente distribuída e nucléolos.



**Figura 6** - Carcinoma urotelial de alto grau metastático. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células grandes com citoplasma às vezes vacuolizado (setas), núcleos excêntricos, hiper-cromáticos, com cromatina irregularmente distribuída. Há dissociação celular.





**Figura 7** - Carcinoma urotelial de alto grau metastático. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células dissociadas. Apresentam variação de tamanho e forma, núcleos excêntricos, volumosos, hiper cromáticos, com cromatina irregularmente distribuída.



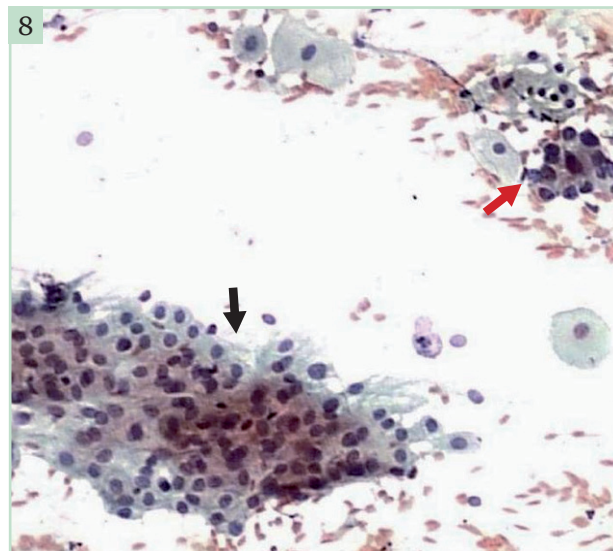
## Adenocarcinoma de Cólon

### Mulher de 51 anos de idade, menopausada há dois anos, sem queixas clínicas.

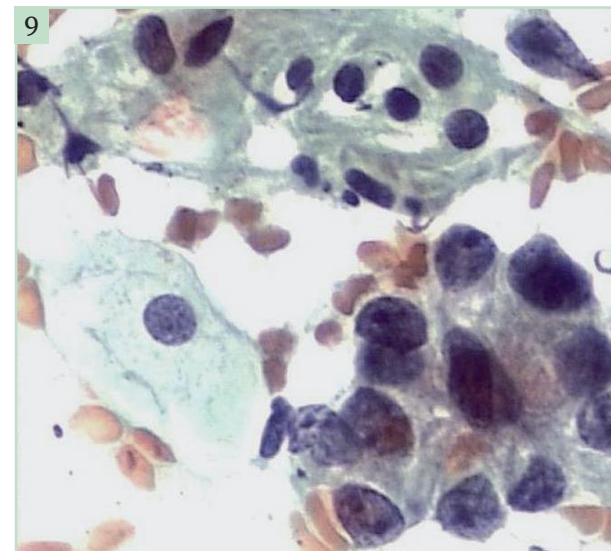
No esfregaço cervicovaginal evidenciaram-se células epiteliais grandes, frequentemente colunares, com citoplasma delicado, núcleos volumosos, com variação do tamanho, ovalados, com cromatina finamente granular irregularmente distribuída, nucléolo proeminente, em algumas ocasiões múltiplo, e algumas mitoses atípicas. Estas células distribuíam-se em arranjos glandulares ou em agrupamentos frouxos, desorganizados. Não se observaram debris celulares ou fibrina no “fundo”.

#### Uma breve discussão:

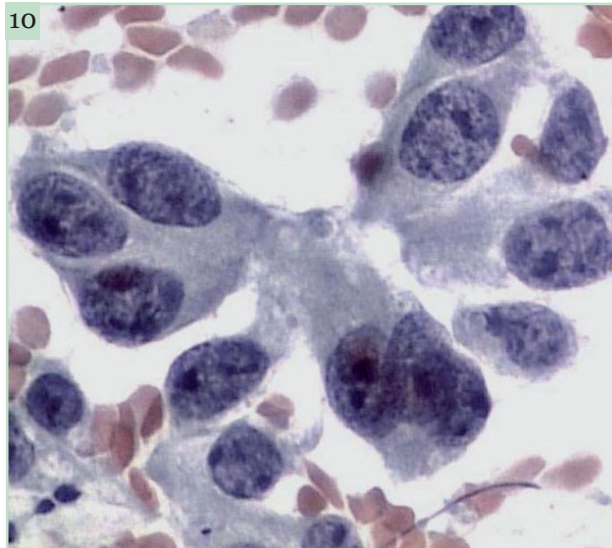
O quadro citológico foi típico de adenocarcinoma, embora a origem não pudesse ser especificada. Faltavam as características habituais do adenocarcinoma endocervical, como *feathering* e “tiras” com pseudoestratificação. Por outro lado, a diátese tumoral, os conjuntos celulares de menores dimensões e as células arredondadas com vacuolização citoplasmática comuns no adenocarcinoma endometrial não se reproduziram. Diante dos achados citológicos, a paciente realizou exame colposcópico que identificou na vagina tumoração com superfície irregular, multinodular, com áreas ulceradas, que foi biopsiada. Durante a investigação clínica foi obtida a informação sobre antecedente de neoplasia primária de reto (adenocarcinoma pouco diferenciado), com metástases em vários linfonodos dois anos atrás, com ressecção do tumor e tratamentos rádio e quimioterápico. O diagnóstico histopatológico da lesão da vagina correspondeu a adenocarcinoma moderadamente diferenciado compatível com origem colônica.



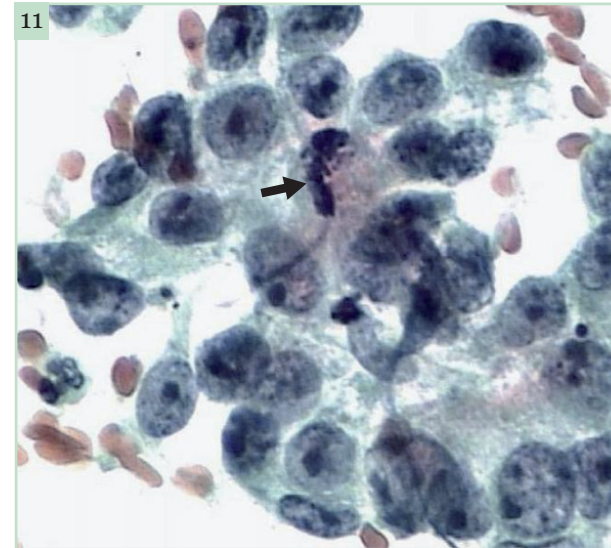
**Figura 8** - Adenocarcinoma de cólon metastático. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Esfregaço atrófico. Há células parabasais agrupadas (seta) sem alterações assinaláveis. Há um conjunto glandular (seta vermelha) de células com núcleos volumosos, com variação do tamanho e hiper cromasia.



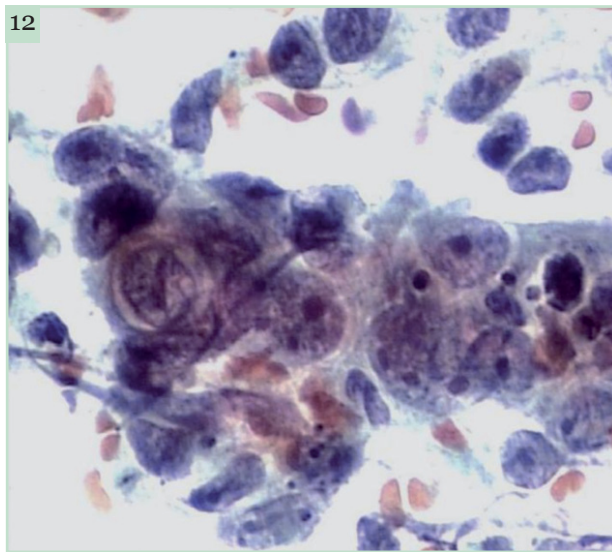
**Figura 9** - Adenocarcinoma de cólon metastático. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Conjunto glandular de células com citoplasma delicado, mal delimitado, núcleos volumosos, com variação do tamanho, exibindo cromatina finamente granular irregularmente distribuída e ocasionais nucléolos.



**Figura 10** - Adenocarcinoma de cólon metastático. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Arranjo em "roseta" constituído por células colunares altas, com citoplasma abundante, núcleos volumosos, com variação do tamanho, exibindo cromatina finamente granular irregularmente distribuída e frequentes nucléolos, às vezes múltiplos.



**Figura 11** - Adenocarcinoma de cólon metastático. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Arranjos glandulares de células com citoplasma delicado, núcleos arredondados ou ovalados, com cromatina fina irregularmente distribuída e nucléolos proeminentes, às vezes múltiplos. Há uma figura de mitose atípica (seta).



**Figura 12** - Adenocarcinoma de cólon metastático. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Arranjo esboçando arquitetura papilar representado por células grandes com núcleos volumosos, exibindo cromatina irregularmente distribuída e nucléolos proeminentes.



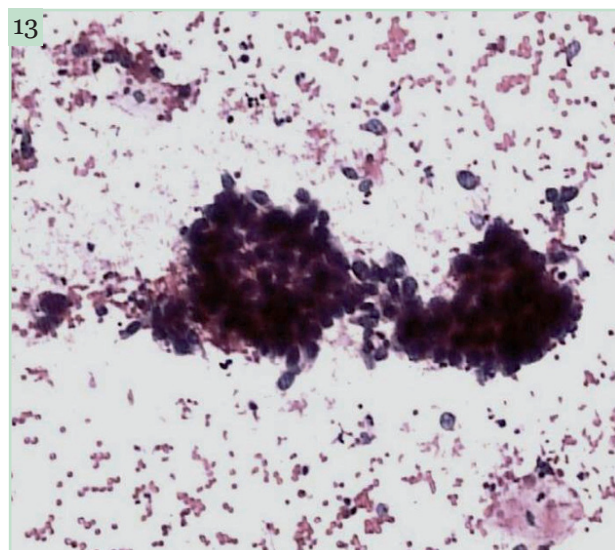
## Adenocarcinoma de Ovário

### Mulher de 57 anos de idade, com sangramento vaginal.

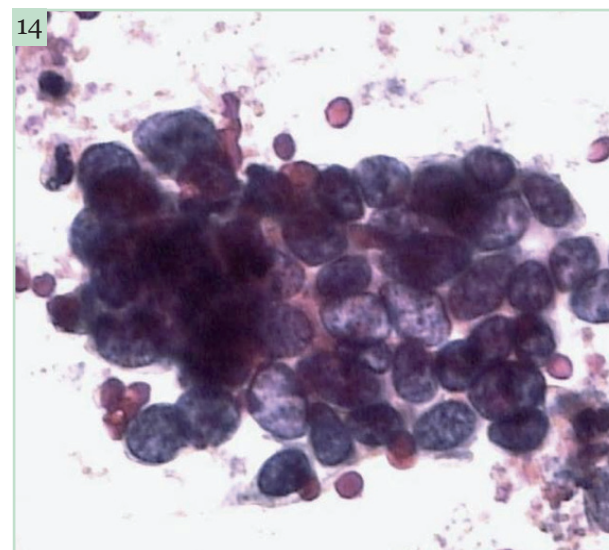
A avaliação citológica revelou um adenocarcinoma de alto grau. Neste caso havia diátese tumoral, incomum nos tumores metastáticos. Por outro lado, não se apresentavam as características citológicas habituais associadas ao adenocarcinoma endocervical e endometrial, razão pela qual se optou pelo diagnóstico de adenocarcinoma de origem indeterminada.

Em algumas ocasiões o adenocarcinoma de ovário pode ser acompanhado de corpos de *psammoma* no esfregaço cervicovaginal, auxiliando no seu reconhecimento. Assinalamos, contudo, que essas estruturas calcificadas não são específicas de adenocarcinoma de ovário, podendo ser eventualmente associadas a outras neoplasias.

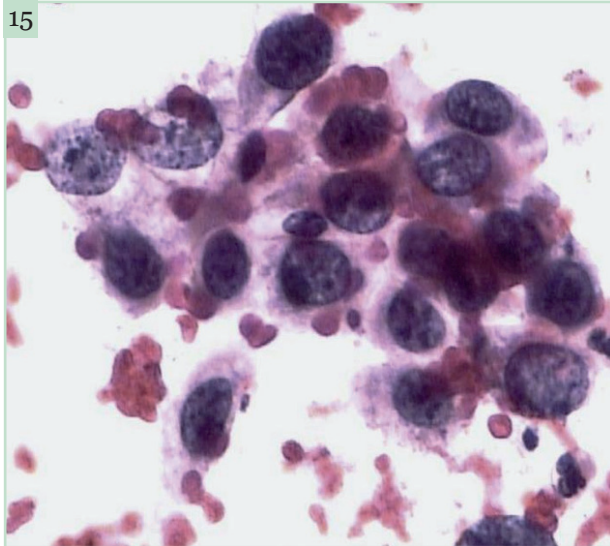
O exame histopatológico foi compatível com adenocarcinoma de origem ovariana.



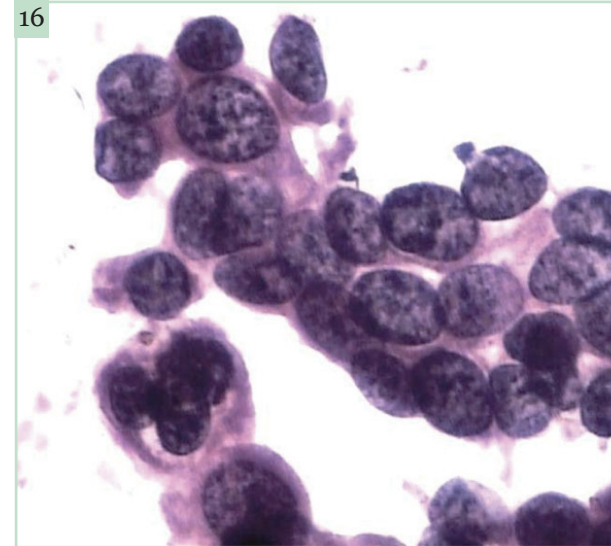
**Figura 13** - Adenocarcinoma metastático de ovário. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Arranjos papilares de células com núcleos volumosos, hiper cromáticos, sobrepostos.



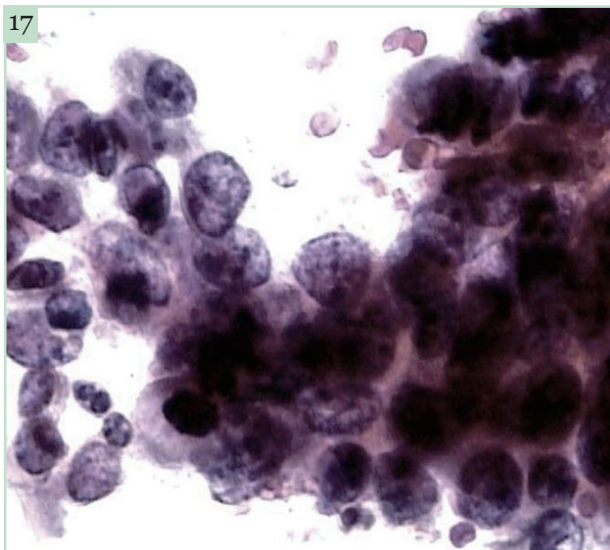
**Figura 14** - Adenocarcinoma metastático de ovário. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Agrupamento glanduliforme de células com escasso citoplasma, núcleos volumosos, hiper cromáticos, com cromatina irregularmente distribuída.



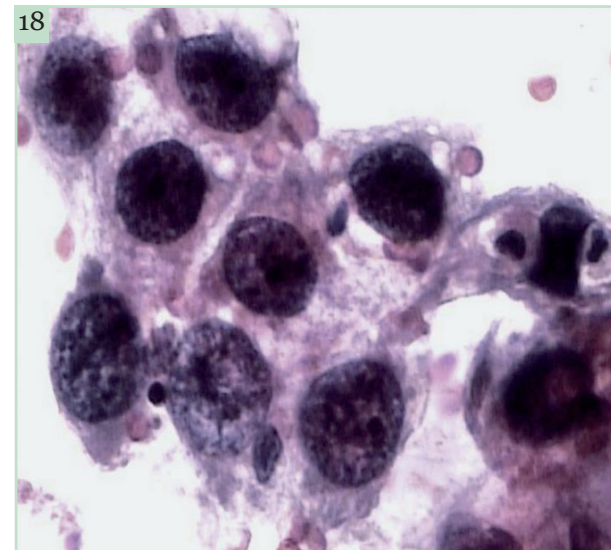
**Figura 15** - Adenocarcinoma metastático de ovário. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Arranjo glanduliforme de células com citoplasma delicado, mal delimitado, núcleos volumosos, hiper cromáticos, com cromatina irregularmente distribuída e ocasionais nucléolos.



**Figura 16** - Adenocarcinoma metastático de ovário. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Pequeno conjunto de células com citoplasma escasso, mal delimitado, núcleos volumosos, com cromatina irregularmente distribuída.



**Figura 17** - Adenocarcinoma metastático de ovário. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Arranjo de aspecto papilar representado por células com citoplasma escasso, mal delimitado, núcleos volumosos, com cromatina irregularmente distribuída.



**Figura 18** - Adenocarcinoma metastático de ovário. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células de grande tamanho revelando citoplasma abundante, delicado, núcleos volumosos, hiper cromáticos, com cromatina grosseira irregularmente distribuída e alguns nucléolos.



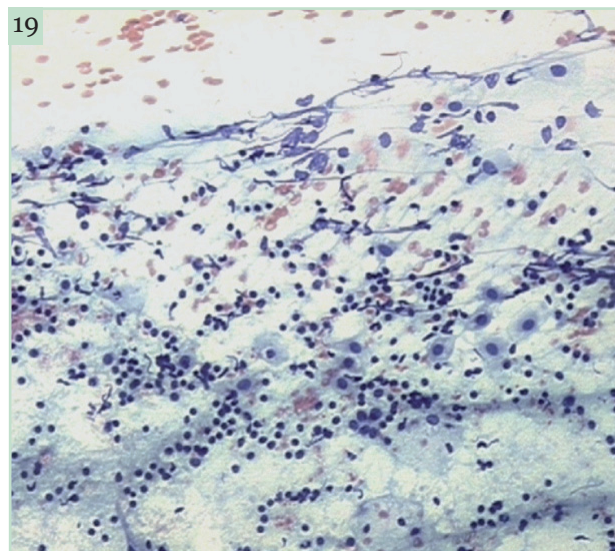
## Leucemia Linfocítica Crônica

### Paciente de 68 anos de idade, portadora de leucemia linfocítica crônica, apresentando sangramento vaginal.

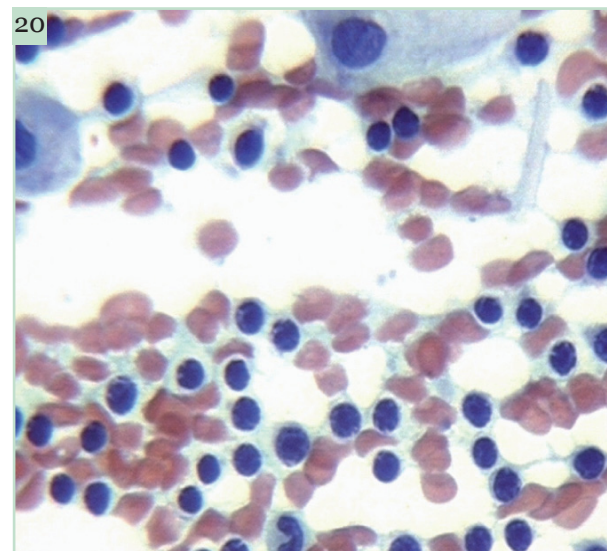
Caso confirmado pela histopatologia, que evidenciou infiltração do colo por células leucêmicas.

#### *Uma breve discussão:*

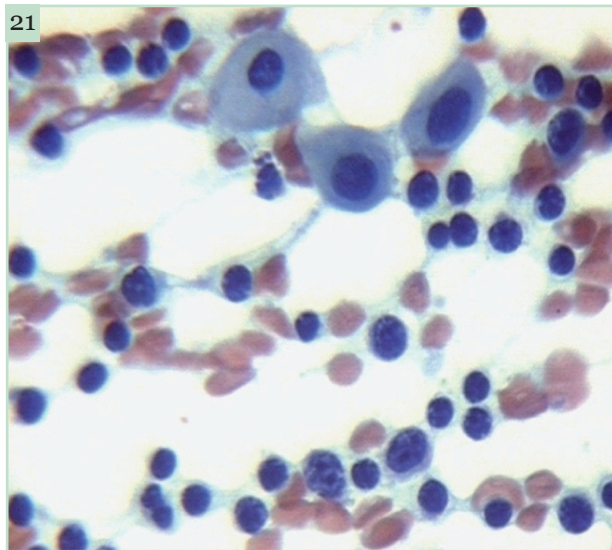
Em esfregaços cervicovaginais raramente se encontram linfócitos em grande número. Quando isso ocorre, a primeira possibilidade a ser considerada é de cervicite crônica folicular. Nesta condição, encontramos uma população polimorfa de linfócitos em diferentes estágios de maturação, além de macrófagos de corpos tingíveis. Nas figuras a seguir, chama a atenção o número elevado de linfócitos de pequeno tamanho e de aspecto relativamente monótono. É impossível nesse contexto a diferenciação com linfoma de baixo grau. O diagnóstico de leucemia linfocítica crônica foi obtido após correlação com as informações clínicas.



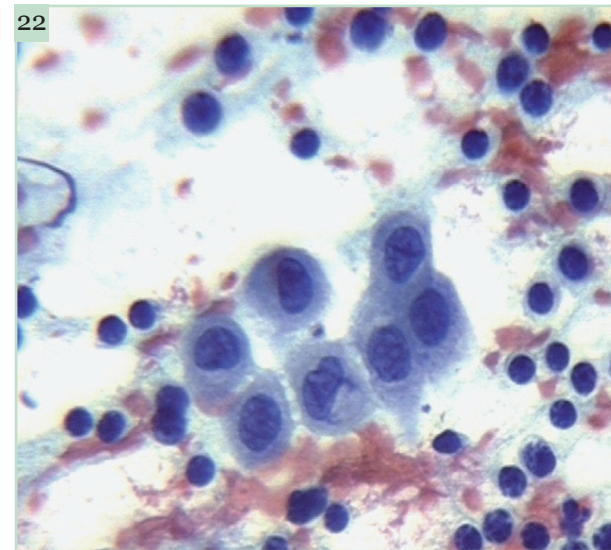
**Figura 19** - Leucemia linfocítica crônica. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 100x. Esfregaço mucoide. Há várias células escamosas parabasais isoladas permeadas por numerosos linfócitos.



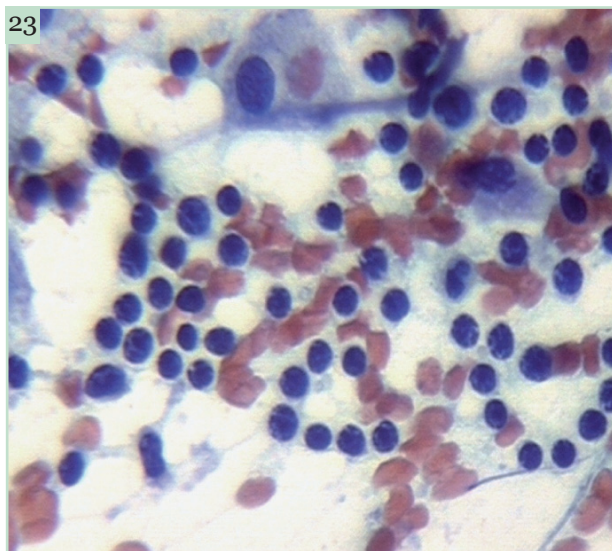
**Figura 20** - Leucemia linfocítica crônica. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Numerosas hemácias bem conservadas e incontáveis linfócitos de aspecto monótono de pequeno tamanho, evidenciando-se às vezes cromatina granular.



**Figura 21** - Leucemia linfocítica crônica. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células escamosas parabasais sem anormalidades. Há numerosos linfócitos, alguns com cromatina granular.



**Figura 22** - Leucemia linfocítica crônica. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Células escamosas parabasais circundadas por linfócitos de aspecto relativamente monótono, às vezes com cromatina granular.



**Figura 23** - Leucemia linfocítica crônica. Esfregaço cervicovaginal, Papanicolaou, 400x. Esfregaço hemorrágico. Algumas células escamosas parabasais e numerosos linfócitos, às vezes com cromatina granular.



## Referências

- ARAÚJO, S. R. **Citologia cervicovaginal: passo a passo**. 3. ed. Rio de Janeiro: DiLivros. 2012. p. 13-191.
- BIBBO, M. **Comprehensive Cytopathology**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1991, p. 48-316.
- BONFIGLIO, T. A.; EROZAN, Y, S. **Gynecologic Cytopathology**. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. p. 1-155.
- CIBAS, E. S.; DUCATMAN, B. S. **Cytology: diagnostic principles and clinical correlates**. 3. ed. Philadelphia: Saunders. 2009. p. 1-59.
- DeMAY, R. M. **The art & science of Cytopathology**. Chicago: ASCP, 1999. v.1, p. 62 -184, 1996.
- GAMBONI, M.; MIZIARA, E. F. (Ed.). **Manual de Citopatologia diagnóstica**. São Paulo: Ed. Manole, 2011. p. 42-176.
- KINI, S. R. **Color atlas of differential diagnosis in exfoliative and aspiration Cytology**. Baltimore: Williams and Wilkins, 1999. p. 1-116.
- KOSS, L. G.; MELAMED, M, R. (Ed.). **Koss' diagnostic Cytology and its Histopathologic bases**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 5. ed. v. 1, p. 130-549, 2005.
- McKEE, G T. **Cytopathology**. London: Mosby-Wolfe, 1997, p. 2-76.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. Secretaria de Atenção à Mulher. Instituto Nacional de Câncer. **Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais**. Rio de Janeiro: Inca, 2006. 65 p.
- NAIB, Z. M. Cytology of the normal female genital tract. In: **Cytopathology**. 4. ed. Boston: Brown and Company, 1996. p.15-44.
- QUEIROZ, C.; LIMA, D. **O laboratório de Citopatologia: aspectos técnicos e operacionais**. Salvador: Edufba, 2000. 222 p.
- SOLOMON, D.; NAYAR, R. **The Bethesda system for reporting cervical Cytology: definitions, criteria, and expanatory notes**. New York: Springer, 2004. 191 p.
- TURNBULL, L; STRINGER, P. S. R. **Cytofocus CD: interactive Cytology training**. Liverpool: Liverpool John Moores University, CellPath., 1996. CD-ROM.
- WIED, G, L. et al. **Compendium on diagnostic Cytology**. 7. ed. Chicago: TOC, 1992, p. 35-191.



# Apêndice





## Perfil da autora

### **Daisy Nunes de Oliveira Lima**

Médica, mestre em Anatomia Patológica, especialista em Citopatologia; professora adjunta do Departamento de Patologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e citopatologista do Serviço de Patologia do Hospital das Clínicas da UFPE; citopatologista do Laboratório Centro Integral.



