

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO

ANA RUTH RODRIGUES DE QUEIROZ

**DIFERENCIAÇÃO DE LESÕES ESCAMOSAS DE BAIXO E ALTO GRAU E SEU
IMPACTO NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DO HPV**

RIO DE JANEIRO

2023

**Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”
UNIGRANRIO**

ANA RUTH RODRIGUES DE QUEIROZ

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Rafael Montenegro da Silva Lima

**RIO DE JANEIRO
2023**

ANA RUTH RODRIGUES DE QUEIROZ

**DIFERENCIAÇÃO DE LESÕES ESCAMOSAS DE BAIXO E ALTO GRAU E SEU
IMPACTO NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DO HPV**

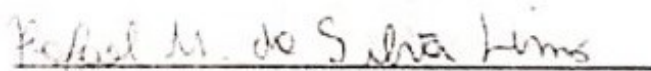
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

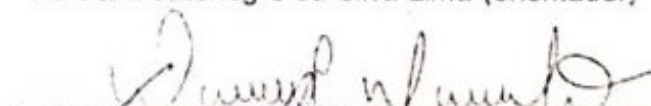
Orientador: Rafael Montenegro da Silva Lima

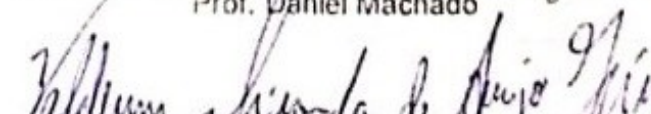
Aprovada em:

Barra da Tijuca, 24 de Novembro de 2023.

BANCA EXAMINADORA


Rafael Montenegro da Silva Lima (orientador)


Prof. Daniel Machado


Prof. Waldemir Miranda

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades.

Ao meu orientador, Rafael Montenegro pelo empenho dedicado à elaboração deste trabalho.

Sou extremamente grata a todos os meus professores que me ajudaram no meu progresso acadêmico.

Agradeço a minha avó, Quitéria Leite de Almeida (*in memoriam*), heroína que me alfabetizou, e sempre me incentivou, sendo o meu maior exemplo de mulher batalhadora e vencedora.

Aos meus pais, pelo amor, incentivo e apoio incondicional.

Sou grata ao meu marido, Eduardo Omielam que nunca me recusou amor, apoio e incentivo. Obrigado, todo o amor do meu coração, por compartilhar os inúmeros momentos de ansiedade e estresse. Sem você ao meu lado o trabalho não seria concluído.

Às pessoas com quem convivi ao longo desses anos de curso, que me incentivaram e que certamente tiveram impacto na minha formação acadêmica.

► LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura e organização genômica do HPV 16	15
Figura 2 - Estrutura do colo do útero	17
Figura 3 - Esfregaço cervicovaginal.....	18
Figura 4 - Diferentes níveis de maturação em células escamosas (ectocérvice).....	19
Figura 5- Evolução das Nomenclaturas citopatológicas e histopatológicas	20
Figura 6 - Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL).....	22
Figura 7 - Hiperchromasia	22
Figura 8 - Cariomegalia	23
Figura 9 – LSIL - Agrupamento de células intermediárias com aumento do volume, hiperchromasia e leve irregularidade nuclear.....	24
Figura 10 – Binucleação	24
Figura 11 - Esfregaço cervicovaginal - HSIL	25
Figura 12 – LSIL com coilócitos no centro da figura.....	26
Figura 13 - Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (Coilócitos)	27
Figura 14 - Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (Hiperchromasia, coilocitose, cariomegalia e binucleação)	27
Figura 15 – Agrupamento de células intermediárias com aumento do volume, hiperchromasia e leve irregularidade nuclear.....	28
Figura 16 – LSIL x Ectocérvice normal.....	28
Figura 17 - LSIL x Ectocérvice normal.....	29
Figura 18 - Critérios morfológicos LSIL	29
Figura 19 - HSIL.....	30
Figura 20 - HSIL.....	31
Figura 21 - HSIL.....	31
Figura 22 – HSIL x Ectocérvice normal	32
Figura 23 - Critérios morfológicos HSIL.....	32
Figura 24 - Carcinoma de células escamosas.....	33
Figura 25 - Carcinoma de células escamosas.....	34
Figura 26 - Carcinoma de células escamosas.....	34
Figura 27 - Carcinoma de células escamosas x Ectocérvice normal	35
Figura 28 - Critérios morfológicos Carcinoma	35

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 METODOLOGIA	20
3 RESULTADOS e DISCUSSÃO	21
4 CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS	36

ACHADOS DO BIOMÉDICO CITOLOGISTA NO PAPANICOLAU: DIFERENCIAÇÃO DE LESÕES ESCAMOSAS DE BAIXO E ALTO GRAU

Nome¹: Ana Ruth Rodrigues de Queiroz

Nome²: Rafael Montenegro da Silva Lima

RESUMO

Visto como um problema de saúde pública, o câncer do colo do útero, é o quarto tipo de câncer mais frequente em mulheres no mundo. Esse tipo de câncer tem como principal causador o vírus HPV (Papiloma Vírus Humano), associados a outros fatores como: ISTs; infecções; hábitos sexuais, como início precoce da vida sexual e multiplicidade de parceiros; tabagismo; anticoncepcionais orais e carências nutricionais, podendo ser identificado previamente através do exame citopatológico, onde se realiza um rastreamento da população feminina sexualmente ativa entre 25 a 64 anos, sendo a faixa etária com maior ocorrência das lesões de baixo grau, fase a qual diagnóstico apresenta melhores respostas ao tratamento e não evolução para lesões precursoras do câncer de colo de útero. Esse exame representa uma ferramenta importante para o diagnóstico precoce do câncer de colo do útero, devido a sua alta precisão, método indolor, fácil execução e baixo custo. A identificação precoce de uma lesão cervical juntamente com o rápido tratamento aumenta consideravelmente a sobrevida do paciente. Essa pesquisa surge com objetivo identificar os diagnósticos diferenciais das lesões escamosas de baixo e alto grau, pontuando os critérios citomorfológicos para esse tipo de diferenciação, realizado pelo biomédico citopatologista; profissional apto tanto para realizar coleta cérvico-vaginal como a análise da lâmina, realizando a leitura citológica, assumindo responsabilidade técnica, assim como a liberação de laudos, ressaltando a importância da educação continuada dos profissionais citopatologistas, para identificar características celulares de malignidade, realizando uma melhor interpretação dos exames citopatológicos.

Palavras-chave: Papanicolau, câncer cervical. lesões de baixo e alto grau

ABSTRACT

Seen as a public health problem, cervical cancer is the fourth most common type of cancer in women in the world. This type of cancer is mainly caused by the HPV virus (Human Papilloma Virus), associated with other factors such as: STIs; infections; sexual habits, such as early initiation of sexual life and multiplicity of partners; smoking; oral contraceptives and nutritional deficiencies, which can be previously identified through cytopathological examination, where a screening of the sexually active female population between 25 and 64 years old is carried out, being the age group with the highest occurrence of low-grade lesions, the phase in which the diagnosis presents better responses to treatment and no progression to precursor lesions of cervical cancer. This exam represents an important tool for the early diagnosis of cervical cancer, due to its high precision, painless method, easy execution and low cost. Early identification of a cervical injury combined with rapid treatment considerably increases patient survival. This research aims to identify the differential diagnoses of low- and high-grade lesions, highlighting the cytomorphological criteria for this type of differentiation, which will be carried out by the biomedical cytopathologist; professional capable of performing both the cervico-vaginal collection and

¹ Graduando(a) do curso de Biomedicina na Universidade do Grande Rio – UNIGRANRIO.

² Mestrando em ciências morfológicas pela Universidade Federal do Rio de Janeiro- UFRJ.

slide analysis and cytological reading, assuming technical responsibility, as well as issuing compliments, highlighting the importance of continuing education for professional cytopathologists, to identify cellular characteristics of malignancy, performing a better interpretation of cytopathological exams.

Keywords: Pap smear, cervical cancer. low and high grade injuries

1 INTRODUÇÃO

Considerado um problema de saúde pública, o câncer do colo do útero, tem uma estimativa mundial de 604 mil novos casos, sendo considerado o quarto tipo de câncer mais frequente em mulheres no mundo, sexta posição entre os tipos mais frequentes de câncer (INCA, 2022).

No Brasil, o câncer do colo do útero é o terceiro tipo de câncer mais incidente entre mulheres. Para o ano de 2023 foram estimados 17.010 casos novos, o que representa uma taxa ajustada de incidência de 13,25 casos a cada 100 mil mulheres, ocupando o sétimo lugar no ranking mundial (Brasil, 2021a).

O exame de Papanicolau, mais conhecido por exame preventivo é o método de rastreamento oferecido gratuitamente pelo Ministério da Saúde no Brasil para rastreamento de lesões precursoras do câncer do colo do útero em mulheres, principalmente em fases iniciais.

Esse exame prioriza o incentivo à população feminina sexualmente ativa entre 25 a 64 anos, já que nessa faixa etária existe a maior ocorrência das lesões de baixo grau, fase a qual diagnóstico apresenta melhores respostas ao tratamento para que não ocorra evolução de lesões precursoras do câncer de colo de útero (Febrasgo, 2017).

O exame citopatológico começou a ser utilizado na década de 1940 como uma ferramenta extremamente importante para o diagnóstico precoce do câncer de colo do útero, devido a sua alta precisão, ser um método indolor, de fácil execução e baixo custo (Cavalcante & Reis, 2021).

Este exame é muito eficaz, colaborando com a regressão de lesões pré-neoplásicas, e consecutivamente diminuindo a mortalidade. Recomenda-se que os dois primeiros exames sejam realizados com intervalo anual, e caso ambos apresentem resultados negativos, o exame passa a ser realizado a cada três anos, caso não haja história prévia de doença cervical pré-invasiva (Brasil, 2016)

Mulheres as quais são identificadas lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL) devem ser encaminhadas à unidade de saúde de referência para ser realizado o

exame de colposcopia para visualização das paredes vaginais e do colo do útero, em busca de sinais de anormalidades, podendo posteriormente ser recolhido uma pequena amostra do tecido anormal para análise em laboratório, conhecido como biópsia (Cavalcante & Reis, 2021).

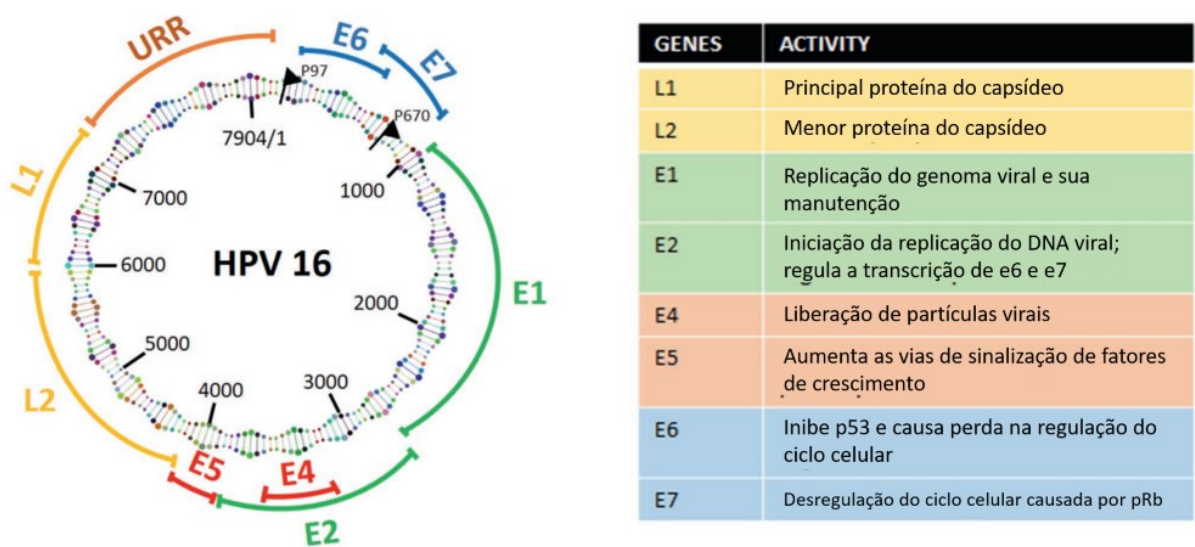
Esse tipo de câncer tem como principal causador o vírus do HPV (Papiloma Vírus Humano), associados a outros fatores como: ISTs; infecções; hábitos sexuais, como início precoce da vida sexual e multiplicidade de parceiros; tabagismo ativo e passivo; anticoncepcionais orais e carências nutricionais (Barros, 2019).

O vírus do HPV, pertence à família *Papillomaviridae*, que está dividida em 16 gêneros identificados. Sua classificação é feita pela sequência do DNA – genomas (Rocha, 2016).

O genoma do HPV possui cerca de 8 quadros abertos de leitura (*Open Reading Frames* – ORFs), onde as proteínas Early (E – de expressão precoce) estão relacionadas a replicação viral e transformação celular, que expressam os genes: E1, E2, E4, E5, E6 e E7, logo após a infecção, induzindo a síntese de DNA.

Há também genes estruturais, denominados L1 e L2, que formam seu capsídeo, sendo (L1) a de capsídeo maior e (L2) a menor, e a junção das duas representa o genoma do HPV (Rocha, 2016).

Figura 1 - Estrutura e organização genômica do HPV 16



Esquematização do genoma do HPV, sendo o arranjo das proteínas precoces (E), os genes do capsídeo (L1 e L2) e a região de longo controle (LCR) (Adaptado de Câmara, 2019).

O Papilomavírus Humano (HPV) é um vírus que infecta a pele e as membranas mucosas, sendo transmitido principalmente por contato sexual. O mecanismo de ação do HPV na célula é complexo e envolve várias etapas.

O HPV para realizar a ligação e entrada na célula, se liga à superfície das células da pele ou mucosas através de proteínas virais que interagem com receptores na superfície da célula hospedeira, e libera seu genoma viral no interior do núcleo e se inicia à replicação do genoma (Neves, 2021).

A seguir começa a replicação e transcrição viral, onde o DNA viral do HPV se replica e realiza a transcrição para produzir RNA viral e proteínas virais, representadas pelo E6, E7 e E5. As proteínas E6 e E7, tem um papel importante na alteração do ciclo celular, já que E6 inativa a p53 (proteína reguladora do ciclo celular) enquanto E7 interage com pRb (proteína supressora de tumores), desta forma se inicia uma divisão celular descontrolada, substituindo as células normais, formando então ali lesões precursoras que podem infectar células adjacentes, e potencialmente se espalhar para outras áreas da pele ou mucosas, e em alguns casos, progredir para câncer (Neves, 2021).

A maioria das infecções por HPV, não evolui para câncer devido a ação do sistema imunológico. Porém alguns genótipos de HPV, representam um maior risco de malignidade, podendo evoluir para câncer cervical, anal, genital e de orofaringe, principalmente se persistir a infecção.

Além de classificação pela sequência do DNA, os vírus também são divididos pela sua afinidade (tropismo) por um tecido, onde alguns vírus tendem infectar tecidos cutâneos e outros mucosas, como região urogenitais, anais e oro-respiratórias (Rocha, 2016).

Realizar exames preventivos periódicos é a melhor forma de prevenir a doença, realizando o rastreamento da população através do exame de colpocitologia oncótica mais conhecido como “Papanicolaou”. Neste exame, é possível avaliar as células descamadas esfoliadas da parte externa (ectocérvice) e interna (endocérvice) do colo do útero (Barros, 2019).

O colo do útero apresenta uma parte interna, que constitui o chamado canal cervical ou endocérvice, que é revestido por uma camada única de células cilíndricas produtoras de mucina – epitélio colunar simples (mucossecretor) (Lima, 2012).

A parte externa, que mantém contato com a vagina, é chamada de ectocérvice e é revestida por um tecido com várias camadas de células escamosas – epitélio escamoso estratificado não queratinizado. Entre esses dois epitélios, encontra-se a junção escamocolunar (JEC), onde é possível encontrar a presença de ambos os tipos celulares, células escamosas provenientes da ectocérvice, e células colunares, da endocérvice, onde o vírus do HPV se desenvolve (Lima, 2012). Essa estrutura pode ser visualizada na figura 2.

Figura 2 - Estrutura do colo do útero

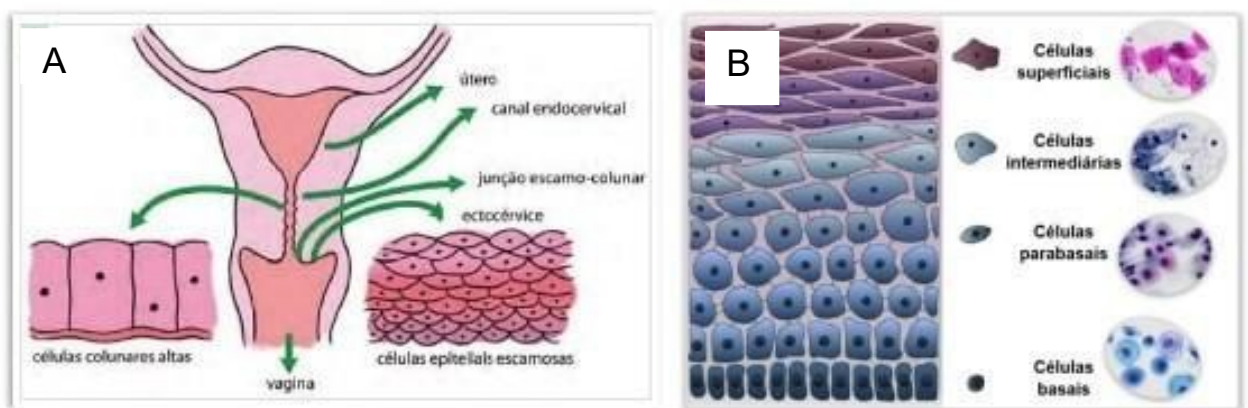


Figura (A): Tipos celulares encontrados no colo uterino e a suas respectivas topografias (Ministério Da Saúde, 2012). Figura (B): Esquema representativo das diferentes camadas do epitélio escamoso da ectocérvice e da vagina, contendo os tipos de células que correspondem a cada camada encontrada nos esfregaços cérvico-vaginais (Adaptado de: Schnell, 1975).

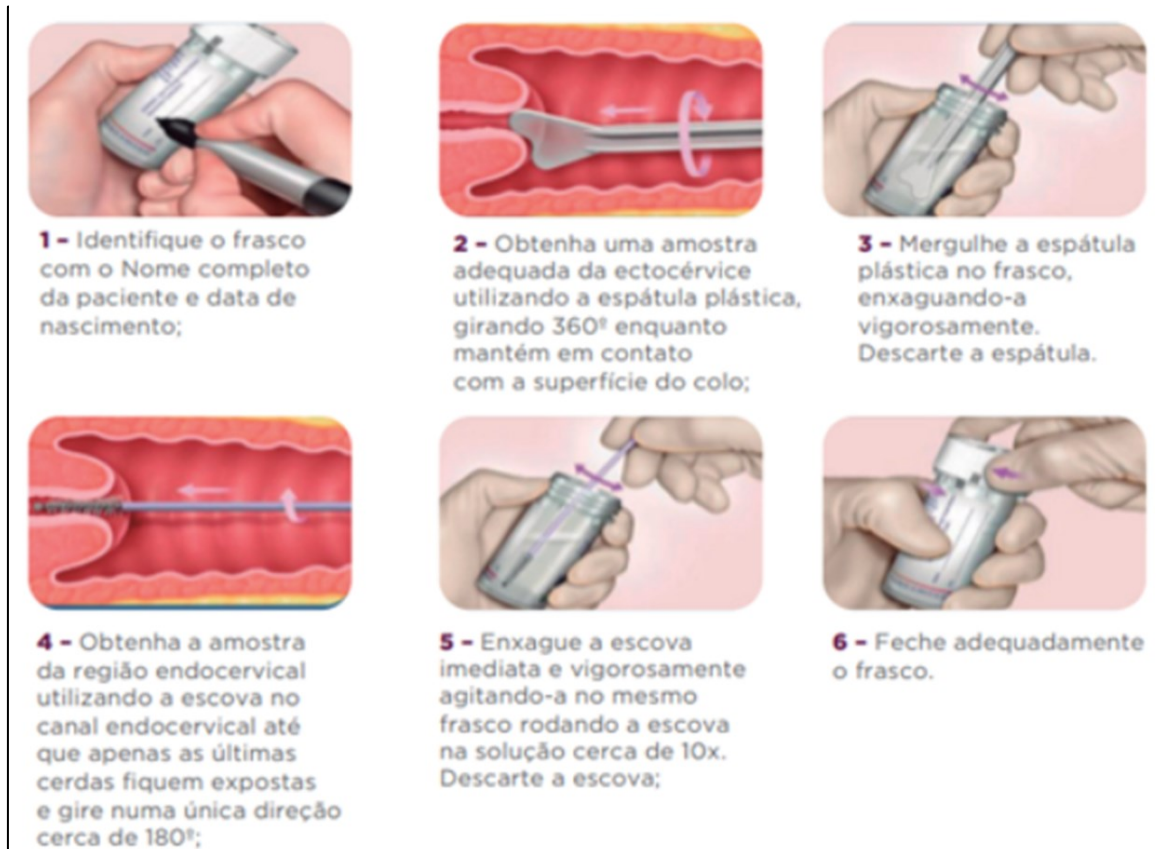
As células de ambos os epitélios são coletadas com equipamentos diferentes. A coleta do esfregaço ectocervical, com espátula de Ayre, na extremidade com duas curvaturas, onde a ponta mais longa no orifício externo do colo é girada em 360° para que toda a região seja raspada (Fiocruz, 2019).

A coleta do material endocervical é realizado com o auxílio da escova endocervical, permitindo adentrar o canal cervical, coletando células mais internas do colo do útero. Os materiais coletados nos dois epitélios são depositados na mesma lâmina, onde serão fixados e corados, para permitir a visualização e posterior análise morfológica (Fiocruz, 2019).

A figura 3 representa um esfregaço cérvico-vaginal, onde podem ser coletadas células em diferentes níveis de maturação. A ectocérvice apresenta apenas um tipo

de célula epitelial (células escamosas), porém podem ser diferenciadas em 4 tipos dependendo do nível de maturação. Em ordem crescente a nível de maturação: células basais, células parabasais, células intermediárias e células superficiais (Pereira, 2020).

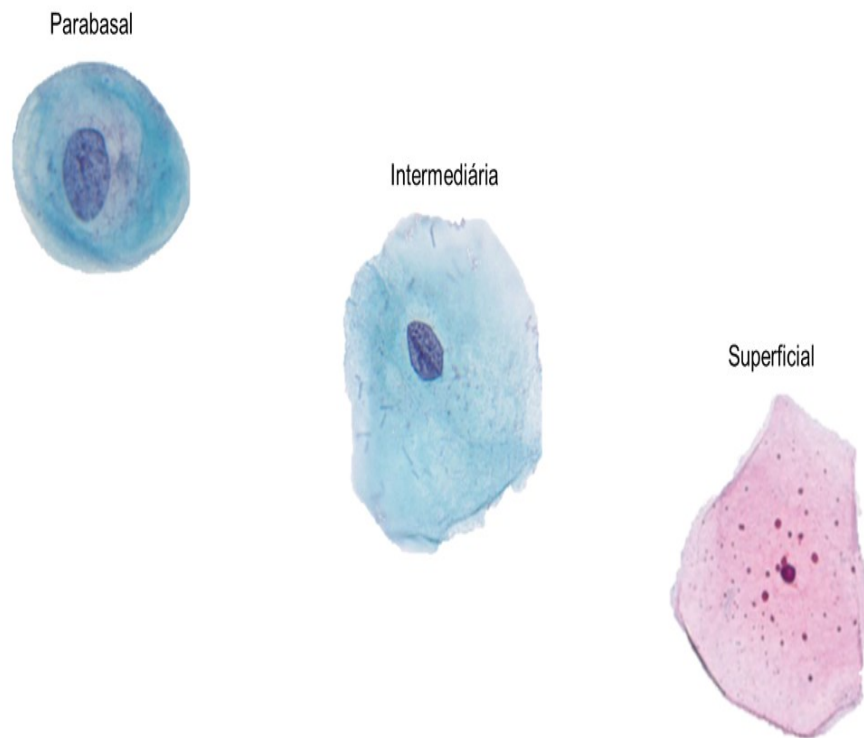
Figura 3 - Esfregaço cervicovaginal



Esquema relacionado ao passo a passo da coleta de células de diferentes epitélios realizados no exame Papanicolau (células endocervicais e ectocervicais) (Adaptado de Brasil, 2013).

A camada mais profunda da ectocérvice, é a camada basal, formada por células arredondadas, possui um citoplasma cianofílico e escasso; núcleo volumoso e centralizado, dificilmente encontradas no esfregaço cérvico-vaginal. É corado intensamente em azul ou verde. Essas células são encontradas nos esfregaços cervicovaginais quando as mulheres possuem atrofia acentuada (pós-menopausa) ou em casos de ulceração da mucosa (Lima, 2012).

Figura 4 – Células da ectocérvice



Diferentes níveis de maturação de células escamosas da ectocérvice (Adaptado de: BETHESDA, 2014).

A seguir é a camada parabasal, que geralmente é arredondada, com núcleo redondo, grande e centralizado, com citoplasma basofílico escasso. Sua cromatina é pouco corada e delicada. Logo acima, está a camada intermediária, contendo células poligonais bem maiores, com núcleos redondos vesiculares, citoplasma abundante, rico em glicogênio, poligonal e cianofílico, com uma coloração menos intensa do que a observada nas células parabasais (Lima, 2012).

Representando a última das camadas, a camada superficial possui células aplanadas de formato grande e poligonal, com citoplasma abundante e núcleos picnóticos (cromatina condensada), com membrana nuclear regular (Lima, 2012).

. O biomédico citopatologista irá realizar a análise desta amostra, onde levará em consideração diversos fatores como, tipo de amostra, adequação da amostra, alteração celulares reativas, achados não neoplásicos, organismos, padrão

inflamatório e a categorização geral, sendo este que informará se há presença de lesão intraepitelial ou malignidade (Lopes, 2014).

Figura 5 – Evolução das Nomeclaturas citopatológicas e histopatológicas

Papanicolaou (1941)	OMS (1952)	Richart (1967)	Brasil (2006)
Classe I	-	-	Normal
Classe II	-	-	Alterações benignas
-	-	-	Atipias de significado indeterminado*
Classe III	Displasia leve Displasia moderada Displasia acentuada	NIC I NIC II NIC III	LSIL HSIL HSIL
Classe IV	Carcinoma <i>in situ</i>	NIC III	HSIL Adenocarcinoma <i>in situ</i>
Classe V	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor

Nomenclaturas citopatológicas e histopatológicas utilizadas desde o início da realização do exame citopatológico para o diagnóstico das lesões cervicais escamosas (Adaptado de Lima, 2012).

Sabe-se que o exame preventivo é um método eficiente e muito utilizado para detectar as lesões precursoras do câncer do colo do útero, principalmente em fases iniciais, que aumentam as chances de regressão de lesões pré-neoplásicas, diminuindo assim a mortalidade por casos de câncer cervical. Essa avaliação é utilizada desde 2006 pela Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e assim preconizadas as condutas para todos possíveis resultados (Inca, 2006).

O profissional biomédico citopatologista tem um papel fundamental neste processo, já que atua na liberação de laudos citopatológicos, assim justificando a importante colaboração deste estudo para sinalizar as principais diferenças morfológicas associadas às lesões escamosas de baixo e alto grau.

Esta pesquisa bibliográfica surge com o objetivo de conhecer a importância dos diagnósticos diferenciais das lesões de baixo e alto grau, descrever as principais diferenças encontradas em células escamosas benignas e lesões pré-neoplásicas de baixo e alto grau, pontuando os critérios citomorfológicos para esse tipo de diferenciação.

2. METODOLOGIA

Nessa pesquisa, utilizou-se o método de pesquisa bibliográfica, realizada através de buscas nas bases de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e BVS (Biblioteca Virtual de Saúde), para a obtenção de artigos científicos, teses e dissertações disponíveis publicados na literatura no período de 2013 a 2023.

Foram selecionados 33 artigos com o tema relacionado ao assunto

Como critérios de inclusão, textos em versão na língua portuguesa ou inglesa, cuja a busca foi através dos descritores: “Câncer de Colo Uterino”, “Papanicolau”, “lesões escamosas de baixo e alto grau”. Os artigos que não atendem os critérios de inclusão ou não respondem aos objetivos dos trabalhos foram descartados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

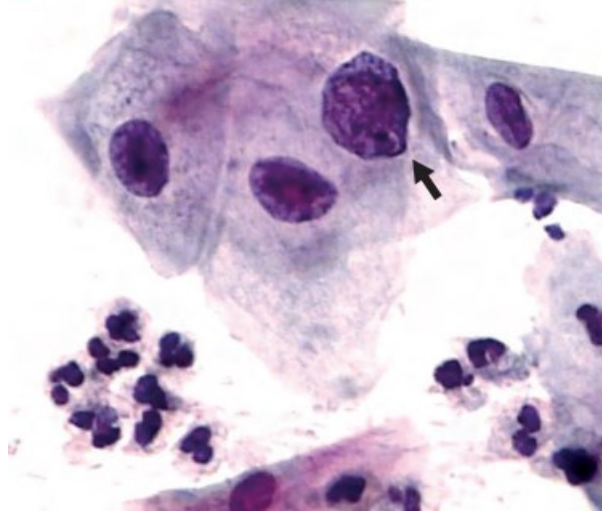
Ao analisar as amostras de um esfregaço, alguns elementos são considerados sinais para malignidade, anormalidades positivas em uma ou mais células que podem ser comparadas com a estrutura de células normais do mesmo meio (Lima, 2012).

Lesões simples, chamadas de lesões intraepiteliais de baixo grau (LSIL) espontaneamente podem regredir, ou induzidas pelo vírus, evoluir. Já as lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL) são de alto risco e conhecidas como as lesões precursoras do câncer de colo uterino (Melo, 2018).

3.1.1 Alterações do Núcleo

Sendo um dos principais critérios definidores para diagnóstico, é um tipo de achado muito relevante para a identificação de uma neoplasia maligna, que quando associada a outras anormalidades confirmam a análise (Lima, 2012). Na figura abaixo, é demonstrada uma Lesão Intraepitelial Escamosa de baixo grau (LSIL), com agrupamento de células intermediárias com aumento do volume nuclear, hipercromasia e leve irregularidade nuclear (pleomorfismo).

Figura 6 - Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL)

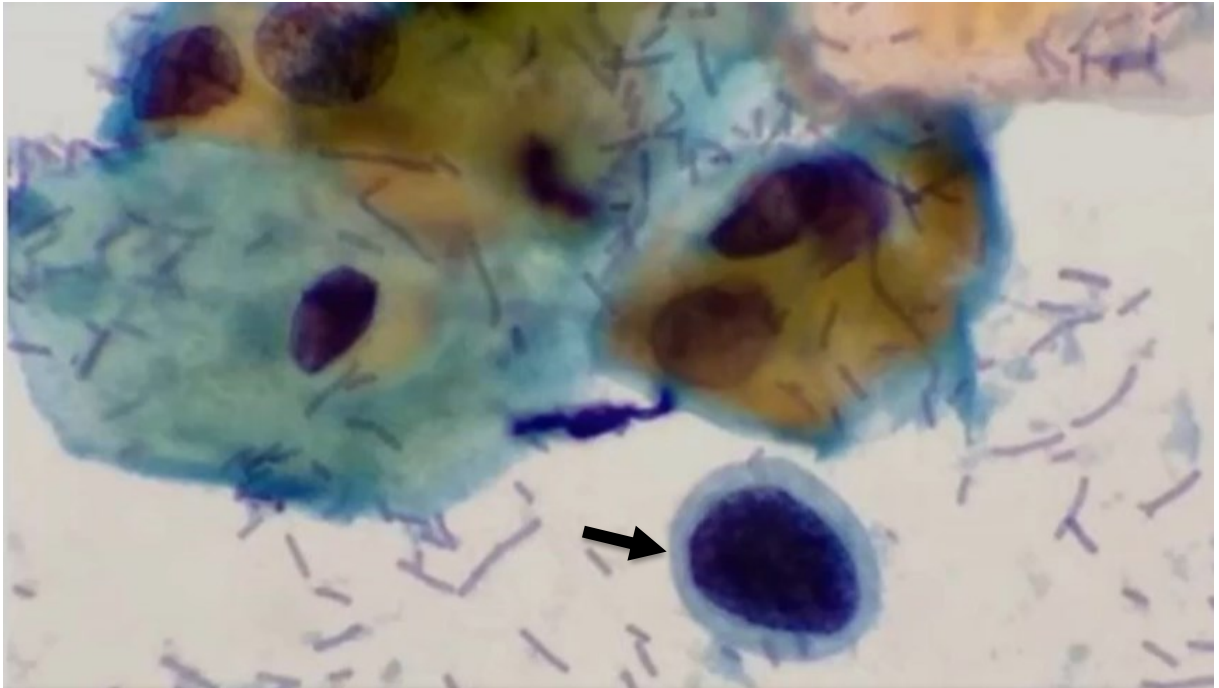


Aumento do volume do núcleo, hipercromasia com leve irregularidade de contorno nuclear. Moderada quantidade de polimorfonucleares na parte debaixo da imagem. Seta aponta irregularidade no contorno nuclear. (Aumento de 100x) (Adaptado de Lima, 2012).

3.1.2 Hipercromasia

Esta condição apresenta uma maior quantidade de DNA dos núcleos anormais, pelo aumento da síntese de material genético, tendo maior relevância quando associado a irregularidades da estrutura da cromatina e da borda nuclear. Geralmente não é relevante quando se trata de um achado isolado, pois podem estar presentes quando há falha na coloração ou até mesmo degeneração celular (Lima, 2012).

Figura 7 - Hiperchromasia

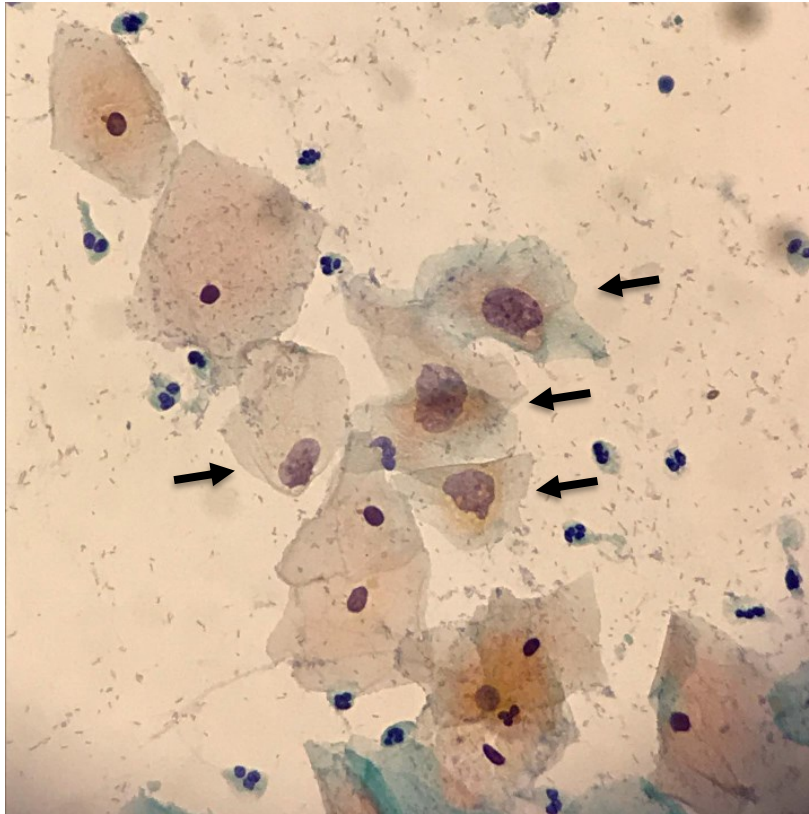


Seta aponta hiperchromasia e cariomegalia em uma célula parabasal (alta relação núcleo/citoplasma). Células intermediárias contendo glicogênio (coloração alaranjada no citoplasma), algumas delas com cariomegalia, além da presença de lactobacilos compondo o microbioma vaginal. Paciente diagnosticada com HSIL. (Aumento de 100x) (Adaptado de: Araújo, 2018).

3.1.3 Cariomegalia

É uma alteração bem característica da infecção pelo HPV, que causa um aumento nuclear acima do comum devido ao aumento da quantidade de DNA, com cromatina atípica. A cromatina pode ser visualizada com aspecto bem grosseiro, indicando malignidade (Lima, 2012).

Figura 8 - Cariomegalia

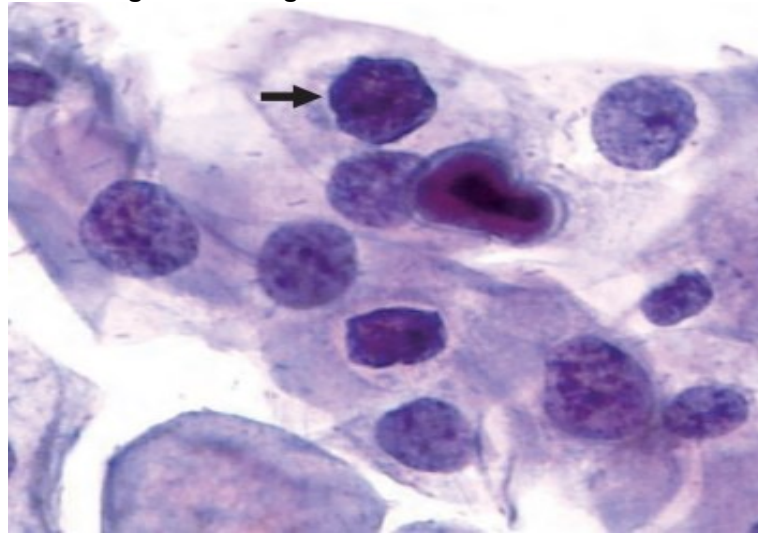


Setas apontam células intermediárias contendo cariomegalia (núcleo com aumento de 3-6 vezes o tamanho de uma célula intermediária normal). Presença de leucócitos e bactérias ao fundo da imagem. (Aumento de 40x) (Adaptado de: Araújo, 2019).

3.1.4 Irregularidade no contorno nuclear

Determinado por formatos nucleares bastante diversos. Essa característica pode ser observada em células cujo os núcleos não apresentam uma forma ou contorno regular, que podem ser achados importantes para avaliação de anormalidades celulares, o que pode ser um sinal de doenças ou condições diversas, incluindo câncer (Lima, 2012).

Figura 9 – Irregularidade no contorno nuclear

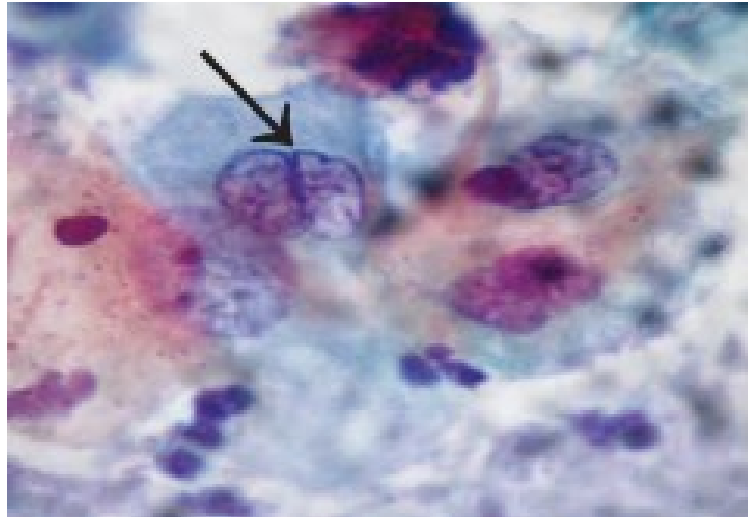


Agrupamento de células intermediárias com aumento do volume, hiperchromasia e leve irregularidade no contorno nuclear. Seta aponta irregularidade no contorno nuclear. Paciente diagnosticada com LSIL. (Aumento de 100x) (Adaptado de: Lima, 2012).

3.1.5 Binucleação

É uma alteração reativa celular associada a inflamação/infecção, resultando em uma divisão nuclear sem a simultânea divisão da célula, onde são formados dois núcleos na mesma célula escamosa. Esse achado é altamente característico, porém não definidor de infecção pelo HPV. Sua presença é bem frequente em casos em que não é possível confirmar totalmente a presença de malignidade, resultando em um laudo de células escamosas atípicas de significado indeterminado ASC-US (Gomes, 2017).

Figura 10 – Binucleação

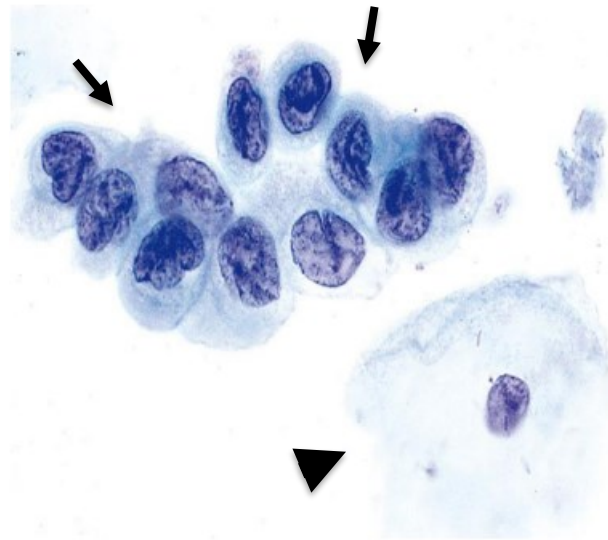


Seta aponta célula intermediária apresentando binucleação e cariomegalia, resultado de divisão nuclear sem a simultânea divisão da célula (Aumento de 100x) (Adaptado de: Brasil, (2012).

3.2.1 Aumento da relação núcleo/citoplasma

O aumento na relação nucleocitoplasmática é um fator muito importante para avaliar a malignidade de muitos tumores, onde geralmente lesões avançadas acometem células mais imaturas, que naturalmente apresentam baixa quantidade citoplasmática. A baixa quantidade citoplasmática de células imaturas somada à infecção por HPV, influencia diretamente na relação núcleo-citoplasma dessas células, onde o DNA viral replica-se juntamente com o DNA celular, causando um aumento do núcleo em um citoplasma previamente escasso, sendo possível observar células quase totalmente preenchidas por material genético (Lima, 2012).

Figura 11 – Aumento da relação núcleo/citoplasma



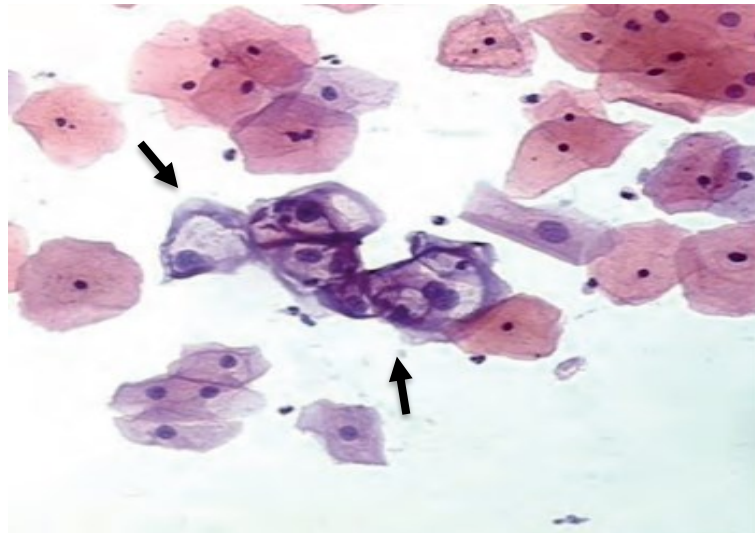
Setas apontam agrupamento de células parabasais com alta relação núcleo/citoplasma. Ponta de seta sinaliza uma célula intermediária benigna. Paciente diagnosticada com HSIL. (Aumento de 40x) (Adaptado de: Hunter, 2008).

3.2.2 Coilocitose

É uma característica específica na infecção causada pelo HPV, onde são visualizadas células com grande halo perinuclear ou coilocitóticas, nas camadas diferenciadas do epitélio escamoso.

Esse achado é encontrado em células escamosas intermediárias ou superficiais, apresentando uma cavitação perinuclear bem demarcada (halo perinuclear) com condensação periférica do citoplasma. Tem uma aparência de desbotamento (ou de halo) em torno do núcleo displásico. É mais comum em LSIL, mas pode ser encontrada no HSIL, sendo seu maior indício a presença de membrana plasmática totalmente irregular (Arruda, 2021).

Figura 52 – Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) I



Setas apontam a presença de agrupamento de células intermediárias contendo coilocitose. Também é possível observar a presença de células benignas (intermediárias e superficiais) ao redor. (Aumento de 20x) (Adaptado de Lima, 2012).

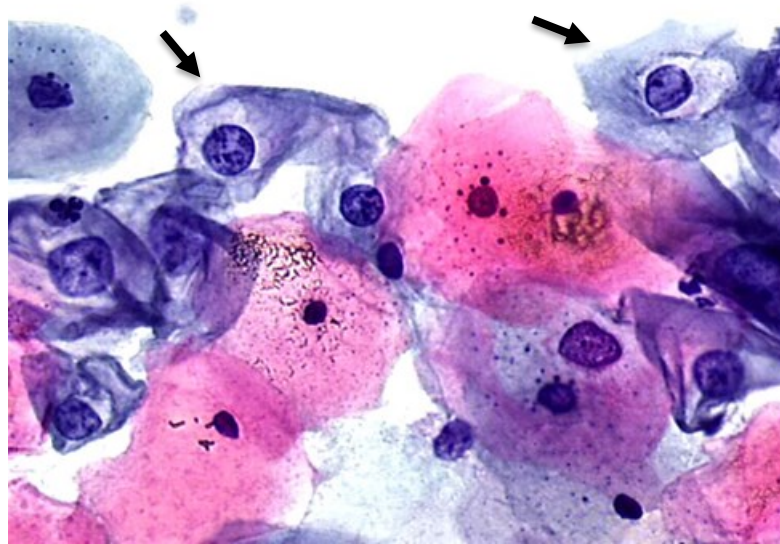
Para configurar se os achados morfológicos são característicos de uma LSIL ou HSIL são analisadas as seguintes informações descritas na tabela 2,3 e 4.

3.3 Resultados alterações citológicas (LSIL)

Ao analisar a tabela 2, é possível confrontar os critérios morfológicos com as imagens (figuras 12, 13 e 14) de esfregaços cervicais, onde é possível localizar:

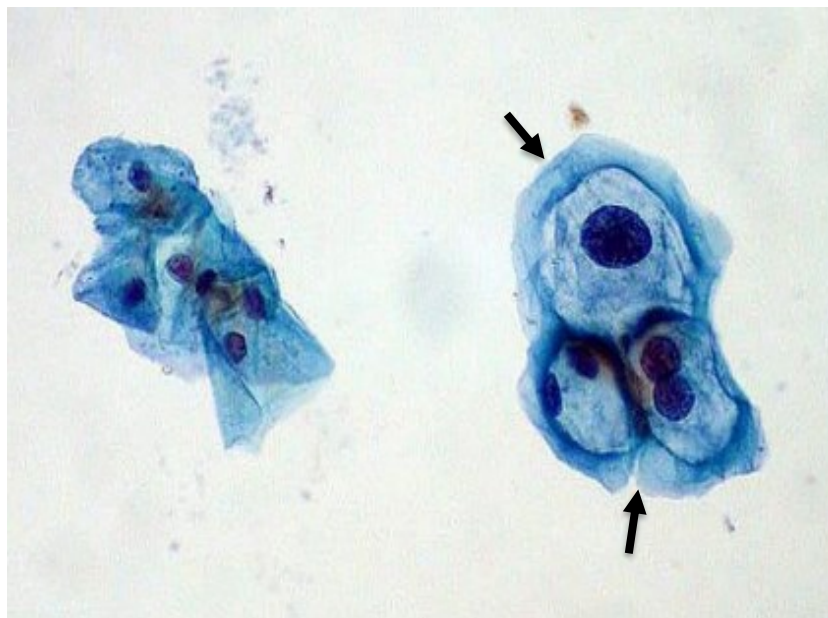
- Células do tipo superficial e intermediário isoladas ou dispostas em pequenos agrupamentos;
- Núcleos aumentados;
- Relação nucleocitoplasmática conservada ou levemente alterada;
- Hiperchromasia e leve irregularidade da borda nuclear;
- Cromatina finamente granular, ou em alguns casos grosseira;
- Binucleação ou multinucleação;
- Coilocitose;

Figura 13 - Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) II



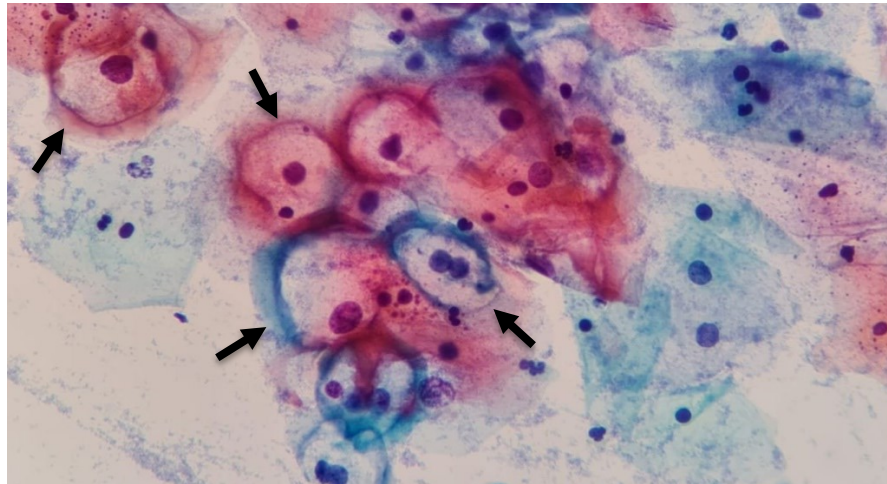
Setas apontam a presença de coilócitos em células intermediárias. Também é possível encontrar a presença de células intermediárias e superficiais benignas ao redor. (Aumento de 100x) (Adaptado de: Who, 2015).

Figura 14 - Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) III



As setas sinalizam um agrupamento de células intermediárias contendo coilocitose, cariomegalia, hipercromasia e binucleação, indicando LSIL. À esquerda, grupamento de células intermediárias normais, servindo como comparativo. (Aumento de 40x) (Adaptado de: Portal EBC, 2014).

Figura 15 – Agrupamento de células contendo características de LSIL



Setas indicam a presença de células escamosas com hiper cromasia, binucleação cariomegalia e coilocitose, indicando LSIL. Paciente diagnosticada com LSIL (Imagem do autor, 2023).

Na figura 16, é demonstrado um esfregaço cervical, onde é possível identificar uma Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau com coilocitos no centro da figura (A) em comparação com um esfregaço apresentando células escamosas intermediárias e superficiais normais da Ectocérvice (B). O mesmo pode ser visualizado na figura 17, onde (A) demonstra uma LSIL e (B) uma Ectocérvice normal.

Figura 16 – LSIL x Ectocérvice normal I

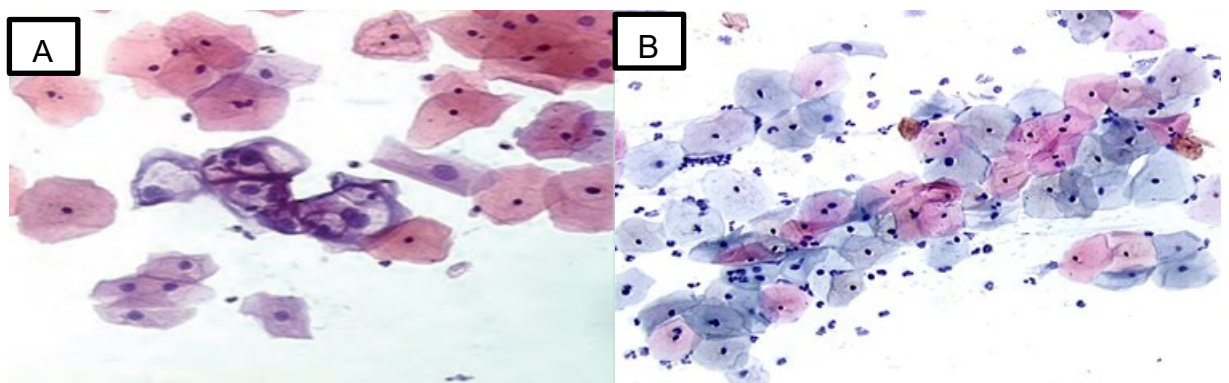


Figura (A): Células apresentando características definidoras de LSIL (cariomegalia, binucleação, coilocitose e hiper cromasia) (Adaptado de: Lima, 2012). Figura (B): células do epitélio escamoso (ectocérvice) sem atipia. (Adaptado de: Lima, 2012).

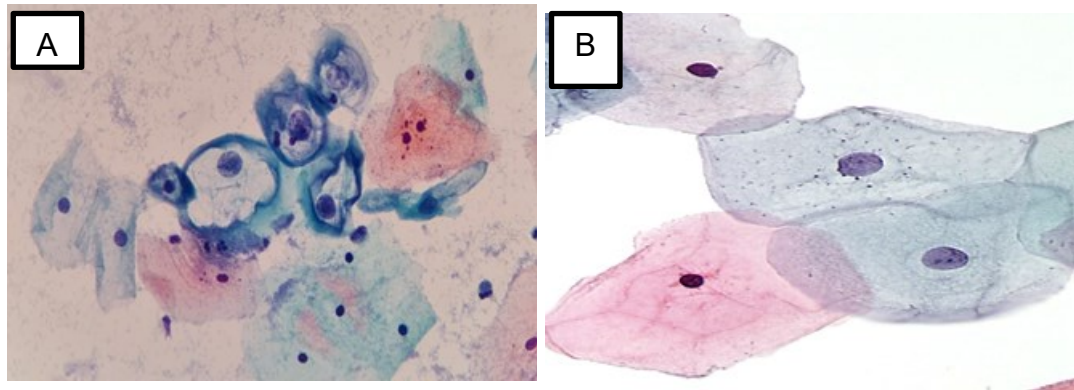
Figura 17 - LSIL x Ectocérvice normal II

Figura (A): Células apresentando características definidoras de LSIL (cariomegalia, hipercromasia e coilocitose) (Imagem do Autor). Figura (B): células do epitélio escamoso sem atipia (Adaptado de: Who, 2018).

Figura 18 - Critérios morfológicos (LSIL)

Critérios morfológicos	Células Benignas	LSIL
Cromatina	Cromatina fina, clara e uniforme	Cromatina granular hipercromática, ou em alguns casos grosseira
Relação núcleo-citoplasma	Normal	Elevada
Coilocitose	Ausente	Presente
Borda nuclear	Contorno regular	Contorno irregular
Binucleação	Raramente presente	Presente
Tipo de células afetadas	-	Superficiais e Intermediárias
Coloração da cromatina	Clara	Hipercromática

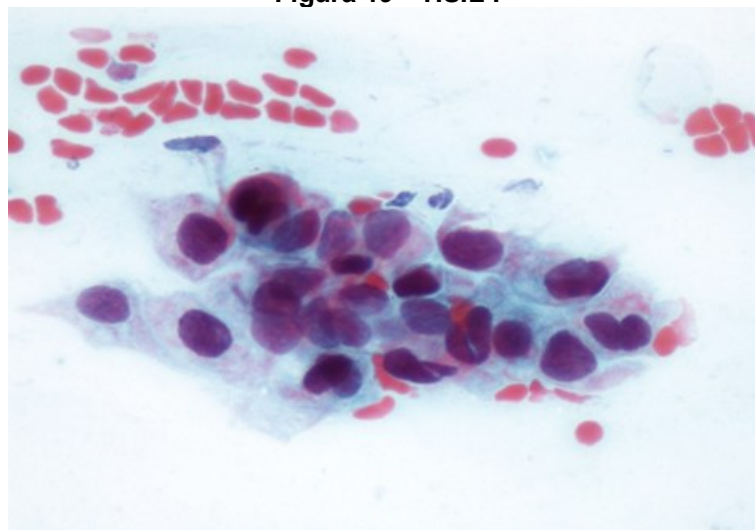
Critérios morfológicos para diferenciação de células benignas e lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL) (Adaptado de Liu; Sigel; Gaisa, 2018).

3.4 Resultados alterações citológicas (HSIL)

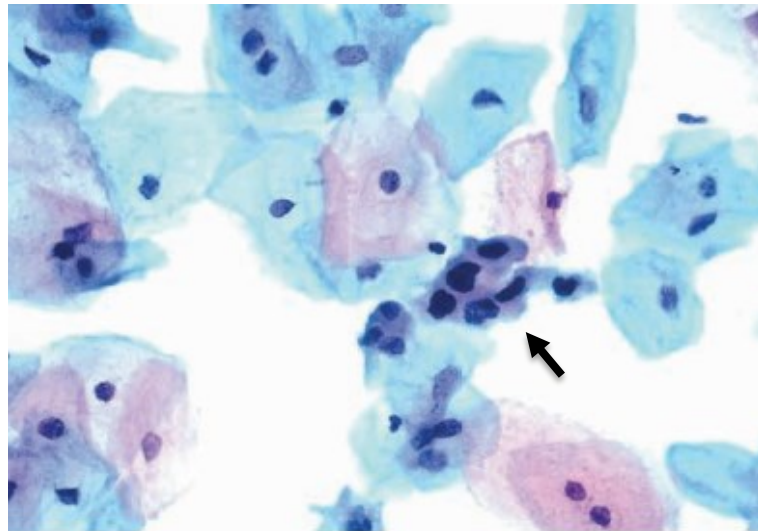
As células alteradas podem ser apresentadas de forma isolada, em grupos ou em agregados. Lesões queratinizantes com diferença do epitélio escamoso, lesões de células médias a grandes e lesões de células pequenas, essenciais para fechamento do diagnóstico. Porém, pacientes com resultado de HSIL são encaminhadas para realização da colposcopia com biópsia para confirmar a lesão de alto grau, caso não seja identificado, um novo exame citológico deve ser realizado (Inca, 2006). Os demais achados sugestivos de HSIL são:

- Células redondas ou ovais;
- Citoplasma delicado, denso ou queratinizado;
- Aumento do volume nuclear, resultando em cariomegalia;
- Elevada relação nucleocitoplasmática, ocasionalmente afetando células mais imaturas (parabasais);
- Irregularidades da borda nuclear;
- Células isoladas, em agrupamentos planos ou dispostas em agrupamentos agrupados;
- Alterações acometem um número mais extenso de células do que no LSIL.

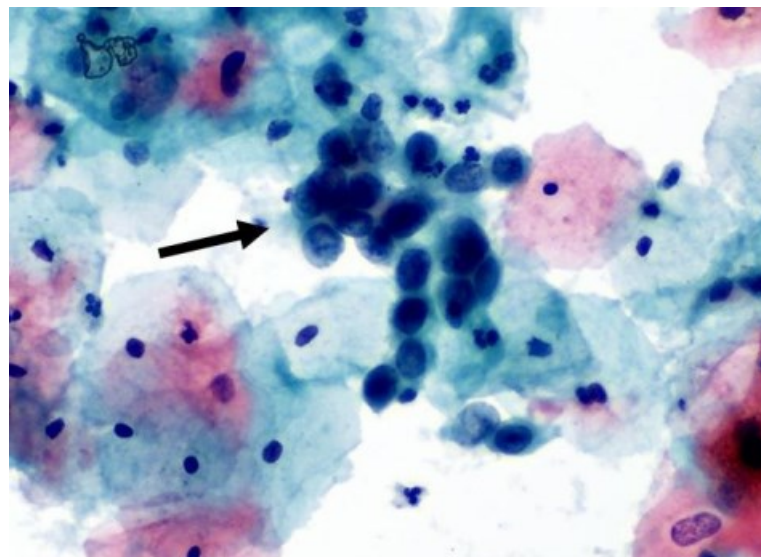
Figura 19 – HSIL I



Amostra de esfregaço cérvico-vaginal com presença de lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) (alta relação núcleo/citoplasma, hiper Cromasia, cariomegalia e binucleação). Ao fundo da imagem, é possível observar a presença de hemácias coradas em rosa avermelhado. (Aumento de 40x) (Adaptado de: Medina, 2013).

Figura 20 – HSIL II

Amostra de esfregaço cérvico-vaginal com presença de lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL). Seta aponta agrupamento contendo alta relação núcleo/citoplasma, cariomegalia, hipercromasia e irregularidade no contorno nuclear. (Aumento de 40x) (Adaptado de: Febrasgo, 2021).

Figura 21 – HSIL III

Células destacadas pela seta apresentam alta relação nucleocitoplasmática, hipercromasia e cariomegalia, indicando HSIL. (Aumento de 40x) (Adaptado de: Degasper, 2019).

Na figura 22, é possível comparar uma análise cervical, onde a figura (A) representa HSIL e na figura (B) é demonstrado uma ectocérvice normal.

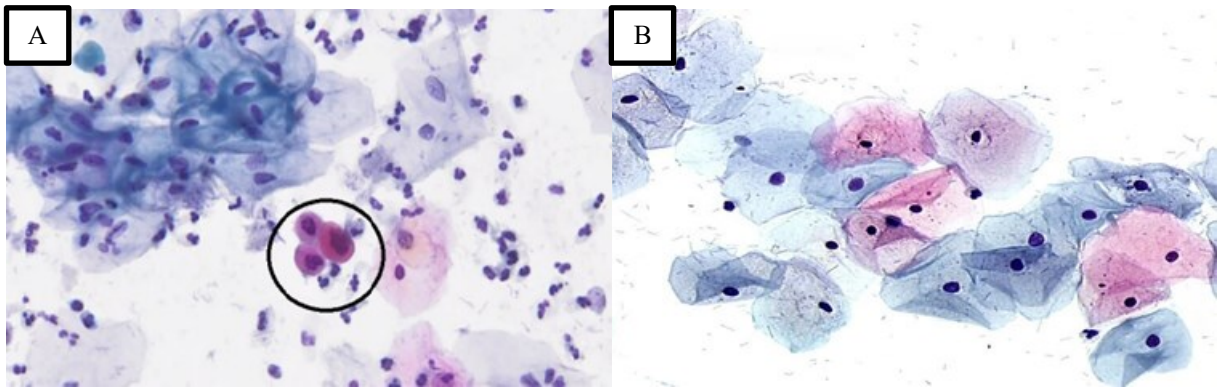
Figura 22 – HSIL x Ectocérvice normal

Figura (A): Células circuladas apresentando características de HSIL (alta relação núcleo/citoplasma, cariomegalia e hiper cromasia), com citoplasma queratinizado (Adaptado de: Jacinto, 2020). Figura (B): células do epitélio escamoso (ectocérvice sem atipia). (Adaptado de: Adaptado de: Who, 2018).

Figura 23 - Critérios morfológicos HSIL

Critérios morfológicos	Células Benignas	HSIL
Cromatina	Cromatina fina, clara e uniforme	Densa, grosseira e irregular
Relação núcleo-citoplasma	Normal	Aumentada
Citoplasma	Abundante e uniforme	Escasso
Borda nuclear	Contorno regular	Contorno irregular com pleomorfismo
Binucleação	Raramente presente	Presente
Invasão tecidual	Ausente	Ausente

Critérios morfológicos para a diferenciação de células benignas e lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL). (Adaptado de: Degasper, 2019).

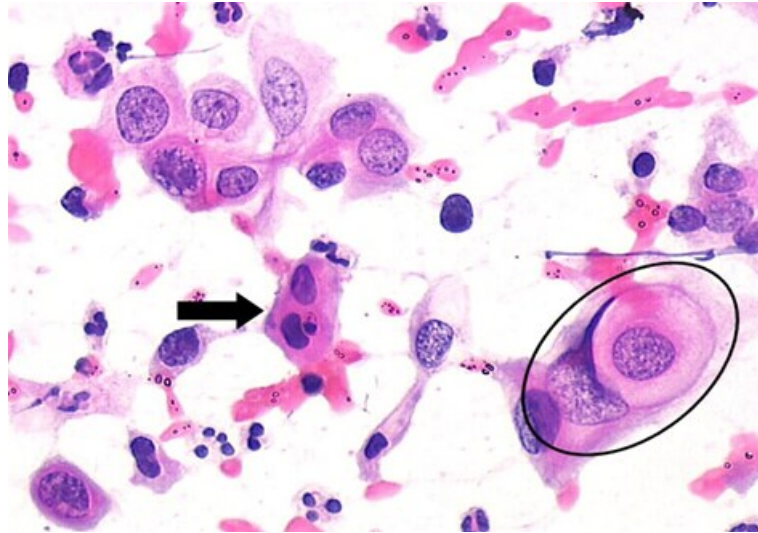
3.5 Alterações citológicas relacionadas ao carcinoma de células escamosas

É considerado um problema de saúde pública, pois se trata de um tumor maligno, com invasão tecidual. Qualquer tumor cervical que tenha ultrapassado a membrana basal e invade estroma adjacente, é considerado carcinoma invasivo (Inca, 2006).

Algumas alterações citológicas presentes na amostra de Carcinoma, podem ser:

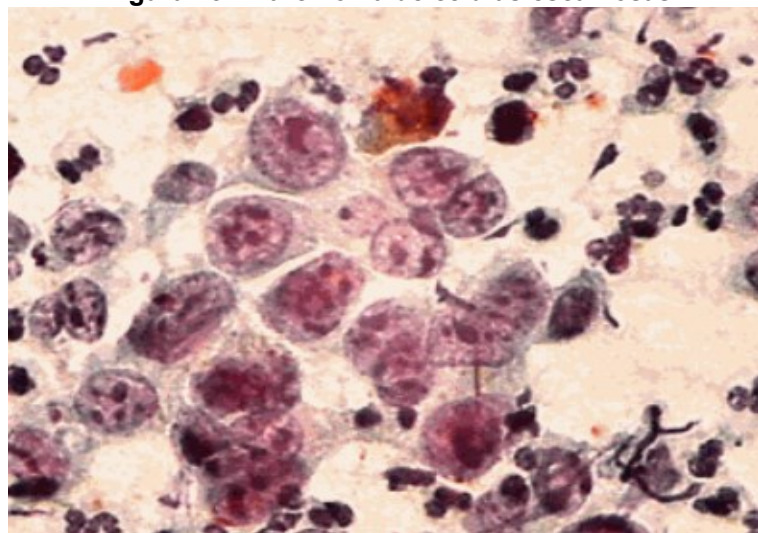
- **Estratificação:** As células cancerosas tendem a se acumular em camadas, formando estruturas tridimensionais
- **Células escamosas atípicas:** As células cancerosas frequentemente assumem uma aparência achatada e poligonal
- **Queratinização:** Algumas vezes, o carcinoma de células escamosas pode mostrar sinais de queratinização, formando pérolas de queratina (pérola córnea maligna)
- **Pleomorfismo nuclear:** Variação no tamanho e na forma dos núcleos celulares é comum, com núcleos hipercromáticos (escuras/cromatina condensada)
- **Invasão local:** O carcinoma de células escamosas frequentemente invade tecidos circundantes, demonstrando bordas irregulares e destruição dos tecidos normais
- **Diátese tumoral:** Sangue, hemólise, necrose celular, precipitado de proteínas.
- **Lesões intraepiteliais escamosas de alto grau próximas a se tornarem um carcinoma de células escamosas** podem apresentar agrupamento de células alteradas morfolologicamente em “fila indiana”.

Figura 24 - Carcinoma de células escamosas



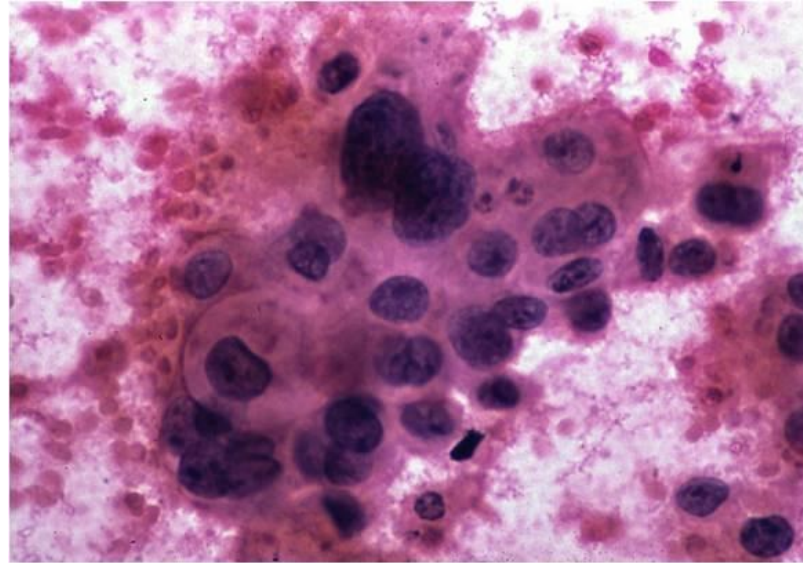
A seta aponta a presença de células malignas pleomórficas, agrupadas e ocasionalmente queratinizadas. No círculo é possível observar a presença de canibalismo (esse mecanismo ainda não foi completamente elucidado, mas acredita-se que tumores malignos podem apresentar canibalismo celular, onde as células perdem sua função e digerem células vizinhas) (Aumento de 40x) (Adaptado de Adaptado de: Who, 2018).

Figura 25 - Carcinoma de células escamosas



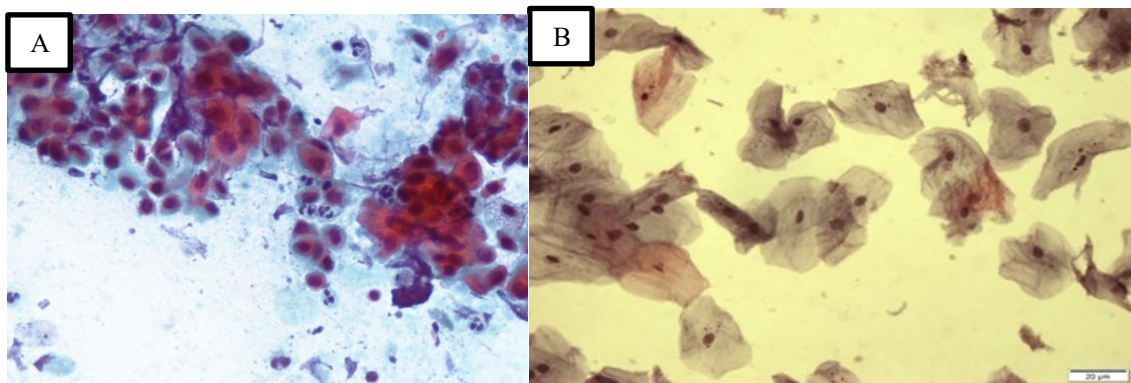
É possível observar a presença de células imaturas com cromatina grosseira, alta relação núcleo/citoplasma, nucléolos evidentes, múltiplos e irregulares, achados que se repetem em toda a lâmina, indicando carcinoma de células escamosas. (Aumento de 100x) (Adaptado de: ProCelula, 1999).

Figura 26 - Carcinoma de células escamosas



Esfregaço cérvico-vaginal contendo a presença de pleomorfismo nuclear, cariomegalia, binucleação, hipercromasia e diátese tumoral, indicando carcinoma de células escamosas (Aumento de 100x) (Adaptado de: Polonio, 2018).

Figura 27 - Carcinoma de células escamosas x Ectocérvice normal



Comparação entre uma análise cervical, onde (A) apresenta Carcinoma de células escamosas e (B) células escamosas intermediárias e superficiais normais da Ectocérvice (Adaptado de: Pantelis , 2015).

Figura 28 - Critérios morfológicos Carcinoma

Critérios morfológicos	Células Benignas	Carcinoma
Cromatina	Cromatina fina, clara e uniforme	Densa, grosseira e irregular
Relação núcleo-citoplasma	Normal	Aumentada
Citoplasma	Abundante e uniforme	Escasso
Borda nuclear	Contorno regular	Contorno irregular com pleomorfismo
Binucleação	Raramente presente	Presente
Invasão tecidual	Ausente	Invasão em tecidos adjacentes
Diátese tumoral	Ausente	Presente

Critérios morfológicos para diferenciação de células benignas e carcinoma de células escamosas. (Adaptado de: RBAC, 2019).

4 CONCLUSÃO

A identificação precoce de uma lesão cervical pré-neoplásica, juntamente com o rápido tratamento, aumenta consideravelmente a sobrevida de um paciente, podendo atingir 100% de cura da paciente, sem reincidências. O HPV é considerado um fator de risco determinante para o desenvolvimento dessa neoplasia, onde há uma relação descrita na literatura da relação entre os subtipos de HPV de alto risco e as lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo uterino.

Incentivo e campanhas de apoio para realização do exame papanicolau são fundamentais para aumentar a aderência ao cuidado preventivo à saúde da mulher e consequentemente na diminuição da mortalidade por câncer cervical. O Papanicolaou é um meio muito eficiente, de fácil coleta e baixo custo para o rastreamento do câncer de colo uterino.

O profissional biomédico está apto para realizar coleta cérvico-vaginal, assim como a análise da lâmina e a leitura citológica, assumindo responsabilidade técnica, assim como a liberação de laudos. Isso ressalta a importância da educação

continuada dos profissionais biomédicos para identificar as características celulares realizando uma melhor interpretação dos exames citopatológicos. Artigos contendo informações com relação a morfologia celular no Papanicolaou são escassos, apenas tendo como principal foco os laudos histológicos, que são padrão-ouro de diagnóstico na maioria dos cânceres, não dando ênfase em seu exame precursor, onde laudos como HSIL encaminham o paciente para biópsia para investigação do canal cervical, sendo indispensáveis no diagnóstico inicial. Apesar da baixa quantidade de artigos disponíveis sobre o tema, o estudo morfológico do exame citopatológico de colo de útero é extremamente importante para diagnóstico precoce de lesões precursoras de câncer de colo de útero, e o seu domínio partindo do profissional responsável pela análise do exame evita consideravelmente a possibilidade de liberação de laudos falso-negativos, potencializando o objetivo principal do exame, a prevenção do câncer de colo de útero.

5. REFERÊNCIAS

1. ARAÚJO, V.S. A IMPORTÂNCIA DO EXAME COLPOCITOLÓGICO (2022). Disponível em: <https://www.sbac.org.br/blog/2022/11/23/a-importancia-do-exame-colpocitologico/>. Acesso em 28 out 2023.
2. ARRUDA, E.F. Tópicos em análises clínicas e toxicologia [livro eletrônico]. Triunfo, PE: Omnis. Scientia, 2021. 58 p.
3. FOO, CC; LO, OSH; LAW, WL COLORECTAL Disease, v. 21, n. S3, p. 33–128, set. 2019.
4. CÂMARA, B. Como o HPV de alto risco deixa a célula imortal (2019). Disponível em: <https://www.biomedicinapadiao.com.br/2019/11/como-o-hpv-de-alto-risco-deixa-celula.html?>. Acesso em: 10 out 2023
5. BARROS, A.M. Novos critérios morfológicos em citologia oncológica em lesão de alto grau. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biomedicina) – Universidade Cruzeiro do Sul, São Paulo, 2019.
- 6 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde. - Rio de Janeiro: INCA, 2006. 65 p.

7. BRASIL (2012). Ministério da Saúde Divisão de Anatomia Patológica, Seção Integrada e Tecnológica em Citopatologia ; organização Simone Maia Evaristo. – Rio de Janeiro : Inca, 2012. 58 p
8. BRASIL (2016) Ministério da Saúde. Instituto Nacional De Câncer José Alencar Gomes Da Silva. Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero – 2. ed. rev. atual. – Rio de Janeiro: INCA, 2016, 114p.
9. BRASIL (2021a) Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Câncer do colo do útero – Fatores de Risco. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controlado-cancer-do-colo-doutero/fatores-de-risco> acessado em: 01 abr 2023.
10. BRASIL (2022) Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2022.
11. Brazilian Journal of Clinical Analyses. Volume 51 - Número 3 - 2019 Edição online - ISSN 2448-3877. Disponível em: <<https://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2019/12/RBAC-vol-51-3-2019-revista-completa.pdf>>. Acesso em: 1 nov. 2023
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Controle dos cânceres do colo do útero e da mama / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – 2. ed. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2013. 124 p.: il. (Cadernos de Atenção Básica, n. 13)
13. CAVALCANTE G.H.O. & REIS G.J. (2021) Avaliação do seguimento de lesões precursoras de câncer do colo do útero – uma revisão bibliográfica. Pesquisa e Ensino em Ciências Exatas e da Natureza, 5: e1741.
14. FEBRASGO - Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Colpocitologia oncológica no rastreamento do câncer de colo uterino. São Paulo: Febrasgo; 2021. (Protocolo Febrasgo Ginecologia, nº 34/Comissão Nacional Especializada em Trato Genital Inferior).
15. FIOCRUZ. Coleta e Indicações para o exame citopatológico do colo uterino. Portal de boas práticas, Fiocruz, 2019. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/coleta-e-indicacoes-para-o-exame-citopatologico-do-colo-uterino>. Acesso em: 13 abr 2023.
16. JACINTO. Citologia Clínica do Trato Genital Feminino. [s.l.] Thieme Revinter, 2020.
17. LIMA, D. N. DE O. Atlas de citopatologia ginecológica – Brasília: Ministério da Saúde; CEPESC: Rio de Janeiro, 2012. 204p. ; II.ISBN 978-85-324-0031-4

18. LIU, Y.; SIGEL, K.; GAISA, M. M. Human Papillomavirus Genotypes Predict Progression of Anal Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 218, n. 11, p. 1746–1752, 21 jul. 2018

19. LOPES, CB: O SISTEMA BETHESDA 2014 PARA RELATÓRIO DE CITOLOGIA CERVICAL. *Pathologika*, 2014. Disponível: <https://pathologika.com/citologia/citologia-cervico-vaginal/bethesda-2014/>. Acesso em: 14 jun 2023.

20. NEVES, T.S.P.C. Avaliação do efeito de polimorfismos sobre a atividade da LCR de diferentes variantes do papilomavirus humano tipo 16. 2021.

21. MEDINA, M. Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL). Células con elevada relación núcleo citoplasma, hipercromatismo, algunos alargados, agrupados (2013). Disponível em:
22. <https://www.flickr.com/photos/97815254@N06/9157741152/in/photostream/>. Acesso em: 15 out 2023.

23. MELO, P.S. Colo uterino - Câncer - Diagnóstico. 2. Sistema reprodutor feminino - Patologias. I. Melo, Patricia da Silva. II. Título. CDD 616.994 Londrina : Editora e Distribuidora Educacional S.A., 2018. 216 p. ISBN 978-85-522-0537-1 1.

24. PANTELIS V.R. Citopatologia. Disponível em: <http://patoestomatoufrgs.com.br/citopatologia/>. Acesso em 28 out 2023.

25. PROCELULA. ATLAS DIGITAL DE CITOPATOLOGIA E HISTOPATOLOGIA DO COLO UTERINO. Disponível em: <https://www.procelula.com.br/home/atlascitologico/atlas/digital/carcinoma-celul-escam.htm>. Acesso em 28 out 2023.

26. ROCHA, B.G. Desenvolvimento de metodologias para identificação molecular do HPV / Bruno Garcia Rocha. - São Carlos: UFSCar, 2016. 104 p.

27. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Citopatologia do colo uterino - atlas digital. Carcinoma de células escamosas. Disponível em: https://screening.iarc.fr/atlascyto_detail.php?Id=00019426&flag=0&cat=F1d&lang=4 . Acesso em 28 out 2023.

28. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (Low-grade squamous intraepithelial lesion - LSIL) Citopatologia do colo uterino – atlas. Disponível em: https://screening.iarc.fr/atlascyto_detail.php?Id=cyto6052&flag=1&cat=F1b&lang=4. Acesso em 28 out 2023.

29. Portal EBC Saiba o que é o HPV (2014). Disponível em: <https://memoria.ebc.com.br/noticias/saude/2014/01/saiba-o-que-e-o-hpv>. Acesso em: 25 out 2023.

30. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Citopatologia do colo uterino - atlas digital
31. Células escamosas normais Citopatologia do colo uterino – atlas. Disponível em:
https://screening.iarc.fr/atlascyto_detail.php?Id=cyto7459&flag=0&cat=D1&lang=4Acesso em 28 out 2023.
32. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Citopatologia do colo uterino - atlas digital. Carcinoma de células escamosas. Disponível em:
https://screening.iarc.fr/atlascyto_detail.php?flag=0&lang=4&Id=cyt10139&cat=F1d. Acesso em 28 out 2023.
33. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Citopatologia do colo uterino - atlas digital Disponível em:
https://screening.iarc.fr/atlascyto_detail.php?flag=0&lang=4&Id=cyto5950&cat=D1). Acesso em 28 out 2023.
34. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Citopatologia do colo uterino - atlas digital Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (Low-grade squamous intraepithelial lesion – LSIL Disponível em:
https://screening.iarc.fr/atlascyto_detail.php?Id=cyto6052&flag=1&cat=F1b&lang=4. Acesso em 28 out 2023.
35. ZIMMER, M.F; TONET, C; MEZZOMO, L.C2. Coilocitose Koilocytosis 1Curso de Pós-Graduação em Citopatologia Diagnóstica – Universidade Feevale. Novo Hamburgo-RS, Brasil RBAC. 2020;52(3):286-91
36. CÂMARA, B. Como o HPV de alto risco deixa a célula imortal (2019). Disponível em: <https://www.biomedicinapadiao.com.br/2019/11/como-o-hpv-de-alto-risco-deixa-celula.html?>. Acesso em: 10 out 2023