



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino/Área de Ensino Técnico
Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio
Curso de Educação Profissional Técnica de Nível
Médio Habilitação em Citopatologia



MÁRJORIE MOTA FIGUEIRA

A citologia e sua aplicação no diagnóstico de câncer endometrial

Rio de Janeiro

2024

MÁRJORIE MOTA FIGUEIRA

A citologia e sua aplicação no diagnóstico de câncer endometrial

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer como requisito parcial para a conclusão do Curso de Educação Profissional Técnica de Nível Médio Habilitação em Citopatologia, desenvolvido pelo Instituto Nacional de Câncer em convênio com a Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio.

Orientadora: Profa. Ma. Daniela Santana
Alves

Coorientadora: Profa. Esp. Fádía Carvalho
Pacheco

Rio de Janeiro

2024

MÁRJORIE MOTA FIGUEIRA

A citologia e sua aplicação no diagnóstico de câncer endometrial

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional do Câncer como requisito parcial para a conclusão do Curso de Educação Profissional Técnica de Nível Médio Habilitação em Citopatologia, desenvolvido pelo Instituto Nacional de Câncer em convênio com a Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio.

Avaliação em: 02/02/2024

Banca examinadora:

Profa. Ma. Daniela Santana Alves (Orientadora)
Instituto Nacional de Câncer

Profa. Esp. Fádía Carvalho Pacheco (Co-orientadora)
Instituto Nacional de Câncer

Prof. Dr. Leandro Medrado (Banca)
Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio

Prof. Me. Thiago de Souza Cruz (Banca)
Instituto Nacional de Câncer

Rio de Janeiro

2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Elaborado pela bibliotecária Izani Saldanha – CRB7 5372

F475c Figueira, Márjorie Mota.
A citologia e sua aplicação no diagnóstico de câncer endometrial / Márjorie Mota
Figueira. – Rio de Janeiro, 2024.
75 f.: il. color.

Trabalho de conclusão de curso (Nível Médio) – Instituto Nacional de Câncer, Escola
Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio/Fiocruz, Curso de Educação Profissional
Técnica de Nível Médio Habilitação em Citopatologia, Rio de Janeiro, 2024.

Orientadora: Daniela Alves Santana.
Coorientadora: Fátia Carvalho Pacheco.

1. Neoplasias do endométrio. 2. Citologia convencional. 3. Citologia em base líquida. I.
Santana, Daniela Alves. II. Pacheco, Fátia Carvalho. III. Instituto Nacional de Câncer.
IV. Título.

CDD 616.992 650 181

CDD edição 23ª

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta monografia/tese/dissertação,
desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Ministério da Saúde, à Escola Politécnica Joaquim Venâncio e ao Inca pela criação do Curso e todo suporte fornecido ao longo deste ano, permitindo que pessoas como eu, de outra região, terem a oportunidade de estudar este Curso tão importante para área da saúde, principalmente no que se refere ao rastreamento ao câncer.

Meus agradecimentos aos professores do Curso, em especial aos da DIPAT, que fizeram e ainda fazem o possível para ser O Curso.

Devo fazer um adendo para as professoras Daniela, Fádía e Elisa que também fizeram este trabalho acontecer: à Dani por, em meio ao caos, me receber de braços abertos como orientanda mesmo tendo que se equilibrar como coordenadora, doutoranda e orientadora (de mais três alunas, ainda). À Fádía pelo esforço descomunal, mesmo que abdicando dos seus momentos pessoais. À Elisa por ter se aventurado de cabeça comigo no início dessa jornada. Professoras, devo dizer que a dedicação, profissionalismo e zelo de vocês é um exemplo para mim, tanto como profissional quanto como mulher.

Agradeço também aos funcionários e alunos do alojamento, sobretudo ao Daniel, Thamyres e Luan, amigos do curso e de vida. O companheirismo, suporte, alegria e diversão que vocês trouxeram tornaram meu ano aqui no Rio maravilhoso com vocês por perto. Sou grata demais por ter conhecido vocês.

Agradeço também aos outros colegas da Turma de Cito 2023.

E, claro, meus agradecimentos aos meus vizinhos, amigos, parentes e família pelo apoio incondicional, principalmente a ela, minha mãe, que acreditou em mim desde o começo. Mãe, sua força e fé me estimula a cada vez mais a correr atrás dos meus sonhos. Se não fosse pelo seu amparo, eu não teria tido a oportunidade de conhecer essa cidade maravilhosa que é o Rio de Janeiro.

.
.
.

P.S.: Ao Universo/Multiverso/Deus/Buda/Jesus/Destino/O-que-quer-que-seja: Muito obrigada, de coração, por ter ouvido as minhas preces e ter me permitido chegar até aqui.

RESUMO

FIGUEIRA, Márjorie Mota. **A citologia e sua aplicação no diagnóstico de câncer endometrial**. Orientadores: Daniela Alves Santana e Fádía Carvalho Pacheco. 74f. Trabalho de Conclusão de Curso (Habilitação em Citopatologia). Rio de Janeiro: INCA, 2024.

Introdução: O câncer endometrial é uma neoplasia maligna que frequentemente acomete mulheres pós-menopausadas, causando sangramento vaginal pós-menopausa e tendo sua incidência intimamente atrelada a obesidade e exposição prolongada ao estrogênio. O diagnóstico envolve uma série de técnicas invasivas voltadas para mulheres sintomáticas. Embora não padronizada como método de detecção, a citologia tem-se destacado para o rastreamento de lesões neoplásicas endometriais, uma vez que é acessível e menos invasiva. **Objetivos:** Discutir a atuação da citologia como ferramenta de diagnóstico precoce de câncer de endométrio. **Metodologia:** Realizou-se uma revisão literária acerca do diagnóstico citológico no câncer de endométrio através da análise de artigos e capítulos de livros publicados dentro de um período de 20 anos. Os artigos foram coletados em base de pesquisa da área da saúde, usando mapeamento de termos por meio de vocabulário controlado das ciências da saúde internacional, empregando-se descritor na língua inglesa. Após a inspeção, os artigos foram submetidos ao software online *RayYan* para serem avaliados de acordo com os critérios pré-definidos. Foram encontrados 23.148 artigos, desses foram descartados 22.955 considerando os critérios de exclusão, resultando 32 artigos para análise. Capítulos de livros não entraram para a contabilização. **Referencial teórico:** Depois da triagem, foram apurados os principais autores de referência sobre citologia no diagnóstico de câncer endometrial, os princípios e critérios que regem o Sistema Bethesda e o Sistema Yokohama para ele aplicados, de modo a inferir qual metodologia adequada para auxiliar na detecção de estágios iniciais desse câncer. **Considerações finais:** A necessidade de técnicas para o rastreamento de câncer endometrial é de fundamental importância para minimizar seus impactos socioeconômicos na saúde pública, sendo assim a citologia pode ser um excelente método alternativo para o diagnóstico desse câncer.

Palavras-chave: câncer de endométrio; diagnóstico citológico; citologia convencional; citologia em base líquida.

ABSTRACT

FIGUEIRA, Márjorie Mota. **Cytology and its application in the diagnosis of endometrial cancer**. Advisors: Daniela Alves Santana and Fádía Carvalho Pacheco. 74p. Course Completion Work (Qualification in Cytopathology). Rio de Janeiro: INCA, 2024.

Introduction: Endometrial cancer is a malignant neoplasm that frequently affects postmenopausal women, causing postmenopausal vaginal bleeding and its incidence closely linked to obesity and prolonged exposure to estrogen. Diagnosis involves a series of invasive techniques aimed at symptomatic women. Although not standardized as a detection method, cytology has stood out for screening endometrial neoplastic lesions, as it is accessible and less invasive. **Objectives:** Discuss the role of cytology as an early diagnosis tool for endometrial cancer. **Methodology:** A literary review was carried out on the cytological diagnosis of endometrial cancer through the analysis of articles and book chapters published over a period of 20 years. The articles were collected from a research base in the health area, using term mapping through controlled vocabulary of international health sciences, using descriptors in the English language. After inspection, the articles were submitted to the RayYan online software to be evaluated according to pre-defined criteria. 23,148 articles were found, of which 22,955 were discarded considering the exclusion criteria, resulting in 32 articles for analysis. Book chapters were not included in the calculation. **Theoretical framework:** After the screening, the main reference authors on cytology in the diagnosis of endometrial cancer were identified, as well as the principles and criteria that govern the Bethesda System and the Yokohama System applied to it, in order to infer the appropriate methodology to assist in detection early stages of this cancer. **Final considerations:** The need for techniques for screening endometrial cancer is of fundamental importance to minimize its socioeconomic impacts on public health, therefore cytology can be an excellent alternative method for diagnosing this cancer.

Keywords: endometrial cancer; cytological diagnosis; conventional cytology; liquid-based cytology.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - O Sistema genital feminino e o colo do útero.....	18
Figura 2 - O colo do útero e seus componentes.....	19
Figura 3 - Coleta de amostras cervicais pela técnica de Papanicolaou.....	20
Figura 4 - Etapas do processamento da técnica de ThinPrep®.....	22
Figura 5 - Etapas do processamento da técnica de Surepath™.....	23
Figura 6 - Representação esquemática do endométrio na parede uterina.....	25
Figura 7 - Componentes e fases do ciclo menstrual.....	27
Figura 8 - Representação de avaliação endometrial por ultrassonografia vaginal...	29
Figura 9 - Representação ilustrativa do procedimento de dilatação e curetagem....	30
Figura 10 - Representação da avaliação endometrial por histeroscopia.....	30
Figura 11 - Representação de biópsia endometrial.....	31
Figura 12 - Êxodo endometrial.....	33
Figura 13 - Aglomerado endometrial benigno.....	34
Figura 14 - Fragmentos de endométrio e SUI.....	35
Figura 15 - Diagnóstico diferencial de células endometriais.....	35
Figura 16 - Núcleos atípicos em agrupamentos de células endometriais.....	37
Figura 17 - Células endometriais com atipias nucleares e vacúolos.....	38
Figura 18 - Adenocarcinoma endometrial de baixo grau.....	39
Figura 19 - Adenocarcinoma endometrial de alto grau.....	40
Figura 20 - Adenocarcinoma endometrial visualizado na CBL.....	41
Figura 21 - Coleta de escovado endometrial.....	43
Figura 22 - Glândulas tubulares presentes no EP.....	45
Figura 23 - Células estromais aderidas em arranjo tubular endometrial.....	46
Figura 24 - Vasos sanguíneos encontrados no EP.....	46
Figura 25 - Sobreposição nuclear presente no EP.....	47
Figura 26 - Arranjos endometriais típicos da fase secretória.....	48
Figura 27 - Vacúolos citoplasmáticos em células glândulares do ES.....	48
Figura 28 - Células endometriais em "favo de mel" e em formato denteado.....	49
Figura 29 - Arranjos endometriais em formato de acordeão.....	49
Figura 30 - Células endometriais no EM.....	50
Figura 31 - Arranjo endometrial padrão de EA.....	51
Figura 32 - Células endometriais no esfregaço atrófico.....	51

Figura 33 - Alterações reativas benignas devido ao uso de DIU.....	52
Figura 34 - Células endometriais após terapia com MPA.....	53
Figura 35 - Células endometriais após o uso de TAM em mulher atrofica.....	54
Figura 36 - Células endometriais definidas como ATEC-US após uso de TAM.....	55
Figura 37 - Alterações morfológicas em RAS.....	56
Figura 38 - Achados citomorfológicos sugestivos de ATEC-US.....	57
Figura 39 - Células estromais acopladas aos arranjos endometriais.....	58
Figura 40 - Hiperplasia Endometrial sem atipias.....	58
Figura 41 - Células endometriais sugestivas de ATEC-AE.....	59
Figura 42 - Arranjos endometriais sugestivos de ATEC-AE.....	60
Figura 43 - Hiperplasia Endometrial Atípica.....	61
Figura 44 - Células glandulares endometriais ciliadas com núcleos atípicos.....	61
Figura 45 - Carcinoma Endometriode Endometrial de baixo grau.....	62
Figura 46 - Carcinoma Endometriode Endometrial de alto grau.....	63
Figura 47 - Carcinoma seroso.....	64
Figura 48 - Carcinoma de células claras.....	65
Figura 49 - Esquematização da conduta clínica para rastreamento de CE.....	66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASC-H	Células escamosas atípicas, não se pode descartar uma lesão de alto grau.
ASC-US	Células escamosas atípicas de significado indeterminado
ASCCP	Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical
ATEC-AE	Células endometriais atípicas de significado indeterminado em que não pode ser excluído malignidade
ATEC-US	Células endometriais atípicas de significado indeterminado
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CC	Citologia convencional
CCC	Carcinoma de células claras
CS	Carcinoma seroso
CEE	Carcinoma endometriode endometrial
CBL	Citologia em base líquida
CE	Câncer de Endométrio
DECS	Descritores em Ciências da Saúde
DIU	Dispositivo intrauterino
EA	Endométrio atrófico
EM	Endométrio menstrual
EP	Endométrio proliferativo
ES	Endométrio secretor
FDA	Administração de Medicamentos e Alimentos
HEA	Hiperplasia Endometrial Atípica
HE	Hiperplasia Endometrial sem atipia
LH	Hormônio Luteinizante

JEC	Junção escamocolunar
MPA	Medroxiprogesterona
Medline	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MesH	<i>Medical Subject Headings</i>
MSI	Instabilidade de microssatélite
NIE	Neoplasia Intraepitelial endometriode
NSMP	Perfil molecular não específico
OMS	Organização Mundial da Saúde
p53abn	Expressão anormal da p53
POLE mut	Mutação somática no domínio da exonuclease da polimerase no gene epsilon da DNA polimerase
RAS	Reação de Arias-Stellas
SUI	Segmento uterino inferior
TSY 1	Negativo para malignidade
TSY 2	Células endometriais atípicas de significado indeterminado
TSY 3	Hiperplasia endometrial
TSY 4	Células endometriais atípicas de significado indeterminado em que não pode ser excluído malignidade
TSY 5	Hiperplasia endometrial atípica
TSY 6	Positivo para malignidade
TAM	Tamoxifeno
TCGA	<i>The Cancer Genome Atlas</i>
USTV	Ultrassonografia transvaginal

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
1.1	Objetivo geral.....	14
1.2	Objetivos específicos.....	14
1.3	Metodologia.....	14
2	DESENVOLVIMENTO.....	16
2.1	Perspectiva histórica da citologia.....	16
2.2	Técnicas citológicas.....	17
2.2.1	Citologia convencional (CC).....	17
2.2.2	Citologia em base líquida (CBL).....	20
2.3	Sistemas de padronização.....	23
2.4	A citologia e o endométrio.....	24
2.4.1	O endométrio.....	25
2.4.2	O câncer de endométrio (CE).....	27
2.4.3	Diagnóstico citológico do CE.....	31
2.4.3.1	<i>Sistema Bethesda e a citologia endometrial.....</i>	31
2.4.3.1.1	<i>Critérios citomorfológicos benignos.....</i>	<i>32</i>
2.4.3.1.2	<i>Critérios citomorfológicos atípicos.....</i>	<i>36</i>
2.4.3.1.3	<i>Critérios citomorfológicos malignos.....</i>	<i>38</i>
2.4.3.1.4	<i>Conduta clínica.....</i>	<i>41</i>
2.4.3.2	<i>Sistema Yokohama e a citologia endometrial.....</i>	42
2.4.3.2.1	<i>Negativo para malignidade.....</i>	<i>44</i>
2.4.3.2.2	<i>Células atípicas de significado indeterminado.....</i>	<i>56</i>
2.4.3.2.3	<i>Hiperplasia endometrial.....</i>	<i>57</i>
2.4.3.2.4	<i>Células atípicas de significado indeterminado não excluindo malignidade.....</i>	<i>59</i>
2.4.3.2.5	<i>Hiperplasia endometrial atípica.....</i>	<i>60</i>
2.4.3.2.6	<i>Positivo para malignidade.....</i>	<i>62</i>
2.4.3.4.7	<i>Conduta clínica.....</i>	<i>65</i>
2.4.3.3	<i>A CC e CBL no câncer de endométrio.....</i>	66
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	68
	REFERÊNCIAS.....	69

1 INTRODUÇÃO

O câncer de endométrio (CE), também denominado de câncer endometrial e, por vezes, amplamente de câncer do corpo do útero, é visto como uma das neoplasias ginecológicas mais comuns no mundo todo. Em 2020, foi considerado como o sexto câncer mais frequente em mulheres, cuja incidência estimou-se em torno de 417.000 novos casos (WCRF, 2022).

Normalmente, o CE atinge mulheres pós-menopausadas cuja média de idade se dá por volta de 61 anos. O seu aparecimento está frequentemente atrelado à exposição prolongada ao estrogênio, idade avançada e obesidade, causando como sintoma mais comum o sangramento vaginal pós-menopausa (Crosbie *et al.*, 2022; Makker *et al.*, 2021; PDQ, 2023; Sorosky, 2012).

O diagnóstico de CE é aplicado a partir do aparecimento de sintomas e consiste na ultrassonografia transvaginal (USTV) e da retirada de amostra do tecido lesionado por meio das técnicas de dilatação e curetagem, biópsia endometrial e histeroscopia. Quanto ao rastreamento de CE em mulheres assintomáticas, sabe-se que este é limitado, já que não há métodos efetivos para a detecção precoce desse câncer (Braun; Overbeek-Wager; Grumbo, 2016; NIH, 2020).

Contudo, apesar de ser usualmente praticada para o rastreamento de câncer cervical, a citologia tem se tornado esporadicamente uma ferramenta alternativa para o diagnóstico precoce de CE, visto que ela não só permite a avaliação de alterações neoplásicas cervicais, mas também de origem endometriais (Costas *et al.*, 2019; Jones *et al.*, 2021).

Dos métodos citológicos disponíveis, tem-se a citologia convencional (CC), técnica que possibilita a visualização microscópica de células descamadas provenientes da superfície do epitélio cervical. É um teste simples, rápido, pouco invasivo e de baixo custo (Nambiar *et al.*, 2016).

Outra técnica citológica que se tem destacado é a chamada citologia em base líquida (CBL), ferramenta variante da CC, mas que cujas células coletadas são suspensas em solução, homogeneizadas e depois filtradas e transferidas a uma lâmina de vidro para serem enfim analisadas. A vantagem da CBL sobre a CC é o fornecimento de esfregaços viáveis e satisfatórios, maior aproveitamento dos

espécimes, os quais podem ser submetidos a diferentes testes, como os de biologia molecular (Itonaga; Ashida; Kitano, 2022).

O sucesso da citologia como método de diagnóstico permitiu a implementação de normas de padronização para a detecção dessas neoplasias. Dentre as normas, o sistema Bethesda é o que mais se destaca ao fornecer princípios, critérios e orientações de identificação de alterações neoplásicas de origem cervicais. Apesar de ser voltado a detecção desses achados, este sistema também define especificações para os do tipo endometriais (Pangarkar, 2022; Moyer; El-Zaatari; Thrall, 2018).

Ademais, outro sistema recentemente preconizado é o de Yokohama que, diferentemente do Bethesda, apresenta normativas especificamente para achados citomorfológicos endometriais. Contudo, a aplicação deste Sistema se restringe somente ao Japão, enquanto o Bethesda é estabelecido em diversos países, inclusive no Brasil (Fulcitini *et al.*, 2018; Inca, 2012).

Diante da progressão de casos de CE no mundo, tem-se a necessidade de implementar técnicas para o rastreamento e monitoramento de CE (Shen *et al.*, 2023). No Brasil, ainda que as taxas de incidências sejam menores quando comparados aos cânceres de colo de útero e de ovário, o CE, ainda que apontado como a sétima neoplasia mais frequente em mulheres brasileiras, pode-se observar que houve um discreto aumento em sua incidência, que se estima para o triênio de 2023 a 2025 em torno de 7840 casos (Inca, 2022).

Esse diminuto progresso atrelado ao envelhecimento populacional, tal qual as elevadas taxas de sobrepeso e obesidade em mulheres, o CE pode se tornar um grande problema futuro para a saúde pública brasileira (Paulino *et al.*, 2018).

Portanto, a implementação de uma ferramenta de diagnóstico para melhor investigação do CE é de extrema importância. Afinal, a partir da identificação dos estágios iniciais do câncer, poderá ser permitido conter avanço da malignidade para todo o organismo, facilitar o tratamento e, assim, as chances de cura podem se tornar, de fato, realizáveis.

1.1 Objetivo geral

Discutir a atuação da citologia como ferramenta de diagnóstico precoce no CE.

1.2 Objetivos específicos

- Apresentar o papel da citologia no diagnóstico laboratorial de CE;
- Descrever os critérios citomorfológicos das alterações endometriais benignas e malignas com base nos sistemas padronizados;
- Comparar o uso da CBL e CC no diagnóstico de CE.

1.3 Metodologia

Realizou-se uma revisão narrativa, descritiva e comparativa sobre o diagnóstico citológico de CE por meio da coleta de artigos científicos publicados nos últimos 20 anos.

Esses artigos foram colhidos através do banco de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*, o (Medline) via Pubmed. Para as buscas, foi feito um mapeamento de termos fazendo-se uso de vocabulários controlados pelo descritor *Medical Subject Headings* (MeSH) em língua inglesa, como preconizado pela instituição responsável. Os termos empregados foram associados ao diagnóstico citológico de CE (Quadro 1).

Da coleta realizada, 23.148 artigos foram encontrados dentre o período estipulado para esta revisão. Desses, 22.955 artigos foram descartados de acordo com os critérios estabelecidos, resultando em 32 artigos. Os capítulos dos livros não foram contabilizados na contagem, uma vez que nem todos estavam disponíveis no banco de dados.

Quadro 1 - Mapeamento de conceitos, Rio de Janeiro, 2023.

MAPEAMENTO DE CONCEITOS	TERMOS
"Endometrial Neoplasm" OR "Endometrial Carcinoma" OR "Endometrial Carcinomas" OR "Endometrial Cancer" OR "Endometrial Cancers" OR "Endometrium Cancer" OR "Cancer of the Endometrium" OR "Carcinoma of Endometrium" OR "Endometrium Carcinoma" OR "Endometrium Carcinomas" OR "Cancer of Endometrium" OR "Endometrium Cancers"	Vocabulário controlado MeSH
"Papanicolaou Test" OR "Pap Test" OR "Pap Smear" OR "Papanicolaou Smear"	Vocabulário controlado MeSH
"Cytological Techniques" OR "Cytologic Technic" OR "Cytologic Technics" OR "Cytological Technic" OR "Cytological Technics" OR "Cytological Technique"	Vocabulário controlado MeSH
"Liquid based cytology" OR "liquid-based cytology"	Termo livre
"Exfoliative cytology"	
"Endometrial cytology"	
"Gynecological cytology"	

Fonte: A autora, 2023.

2 DESENVOLVIMENTO

Após a triagem, foram apurados os principais autores de referência sobre o CE e a atuação da citologia no diagnóstico de CE com a finalidade de inferir qual metodologia adequada para auxiliar na detecção de estágios iniciais do CE.

Dos autores citados, tem-se Makker *et al.* 2021, PDQ (2023), Sorosky 2012, Stenberg (2021) que apresentam pequenas revisões acerca do CE. Conceitos sobre o endométrio e ciclo menstrual, encontrou-se os seguintes autores: Stenberg *et al.* 2021, Critcheley *et al.* 2020.

Além dos artigos mencionados, foram utilizados capítulos de livros que narrassem e descrevessem conceitos e processos técnicos. Dentre esses, destacam-se Cibas *et al.* (2018) que atribuíam definições e critérios citomorfológicos para células glandulares endometriais benignas e Wilbur *et al.* (2018) no que concerne às atípicas e adenocarcinoma endometrial, ambos representando o Sistema Bethesda.

Para a CBL, usou-se o livro *Diagnostic Liquid-Based Cytology* por Hoda, Vandebussche; Hoda (2017) e sobre a história da citologia foram empregados os autores Bibbo; Wilbur (2014) e Durdu (2019).

Em relação ao Sistema Yokohama, diversos autores foram citados nesta revisão, como Yanoh (2022) que apresentou a classificação geral e critérios de rejeição de amostras. Assim como Yanho (2022), Norimatus *et al.*, 2022 descreveu critérios citomorfológicos gerais, focando nas categorias TSY 1 e TSY3, bem como descrevendo processos de coleta e instrumentação. Além dos autores, Hira *et al.* (2022) e Maeda *et al.* (2022) para as classificações TSY 2, TSY4, TSY 5 e TYS 6.

2.1 Perspectiva histórica da citologia

A citologia é um dos ramos mais antigos da ciência e tem como definição a investigação microscópica de alterações morfológicas de diferentes tipos celulares (Durdu, 2019).

O seu trajeto ao longo da história científica tem sido marcado por diversas descobertas significativas, no entanto, como modalidade diagnóstica, apenas expandiu-se fortemente a partir de 1920, depois dos estudos realizados por George

Papanicolaou e Babes, os quais a associaram à detecção de anormalidades e malignidades das células, em especial as do trato genital feminino (Bibbo; Wilbur, 2014).

Atualmente, a citologia é adotada nos mais diversos campos para além do ginecológico e a sua utilização nesta área ainda é comum devido a popularização do teste de Papanicolaou, uma ferramenta de diagnóstico que possibilita a visualização microscópica de células descamadas provenientes de camada epitelial (Bibbo; Wilbur, 2014).

A criação e aprimoramento dessa técnica por George Papanicolaou permitiu que a incidência de casos de câncer de colo de útero fosse minimizada e o sucesso por ela gerado a proporcionou ser implantada como principal exame citológico de rastreamento de câncer de colo de útero e, com isso, uma grande referência metodológica de combate ao câncer (Bibbo; Wilbur, 2014).

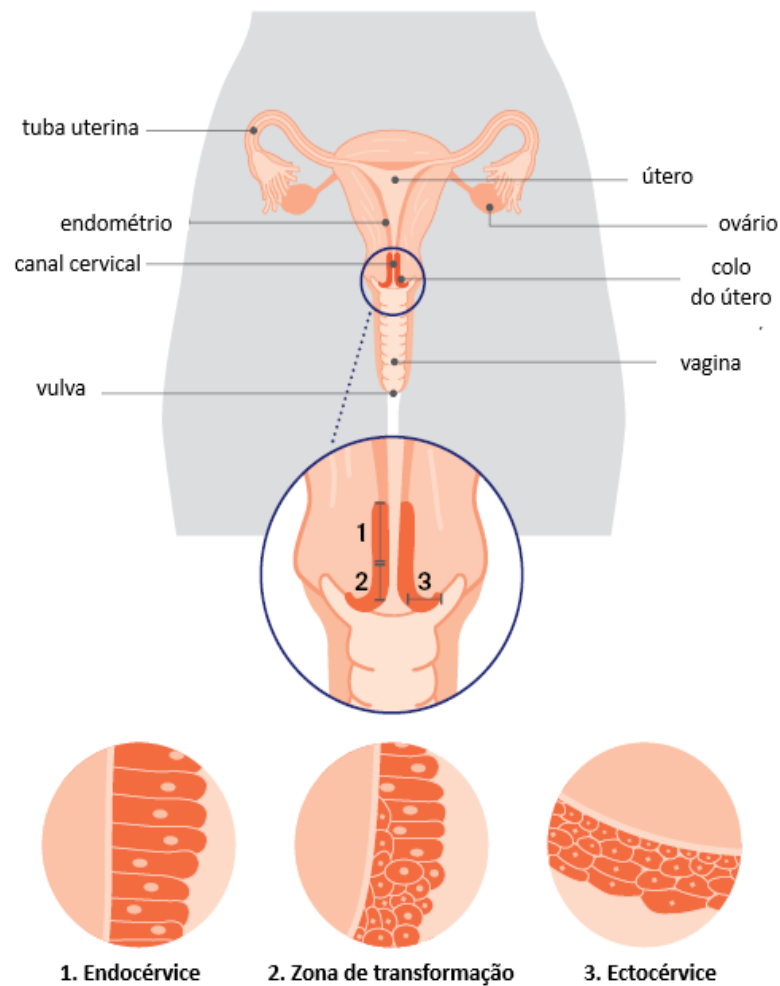
2.2 Técnicas citológicas

A citologia engloba uma série de técnicas de coleta e preparação de esfregaço e as que mais se destacam na rotina laboratorial são a citologia convencional e de base líquida. A compreensão dos seus processos são substanciais para o entendimento da aplicabilidade da citologia como ferramenta diagnóstica, como será observado nos próximos tópicos.

2.2.1 Citologia convencional (CC)

A CC, também conhecida como teste de Papanicolaou ou citologia esfoliativa, é uma técnica que tem como princípio a detecção de lesões intra-epiteliais pré-neoplásicas de células esfoliadas provenientes do colo do útero ou cérvix, a porção fibromuscular inferior do útero que o interliga com a parte superior da vagina (Figura 1) (Paintal; Nayar, 2014).

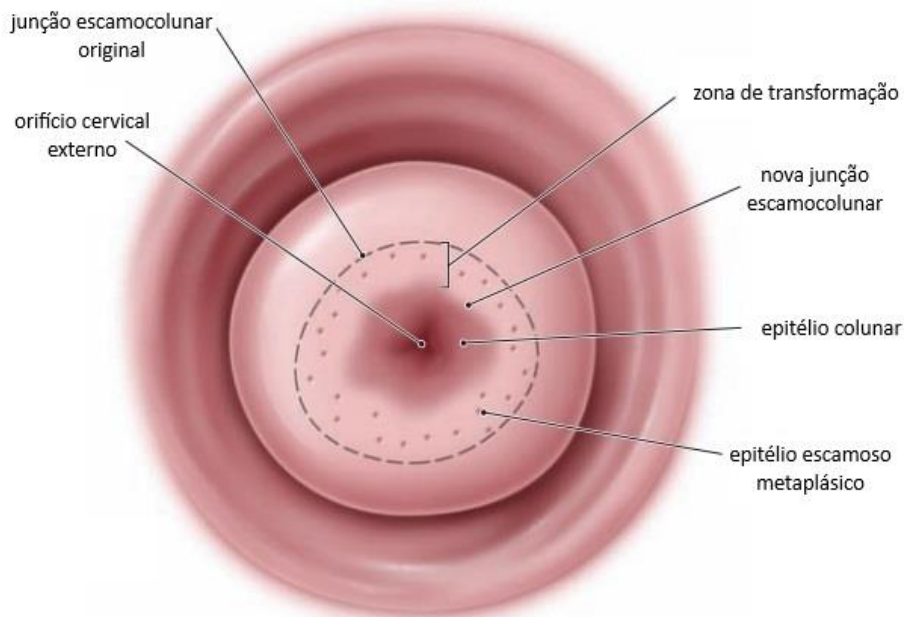
Figura 1 - O sistema genital feminino e o colo do útero.



Fonte: Adaptado de Cancer Council NSW, 2021.

Essa interligação do final do útero à vagina desemboca em um orifício chamado orifício cervical externo, sendo a porção do colo distal ao orifício denominada de ectocérvice e a proximal endocérvice, ambas compostas, respectivamente, pelos epitélios escamoso e colunar (glandular), que se encontram na junção escamocolunar (JEC) (Figura 2) (Sellors; Sankaranarayanan, 2003).

Figura 2 - O colo do útero e seus componentes.



Fonte: Adaptado de Berek, 2007.

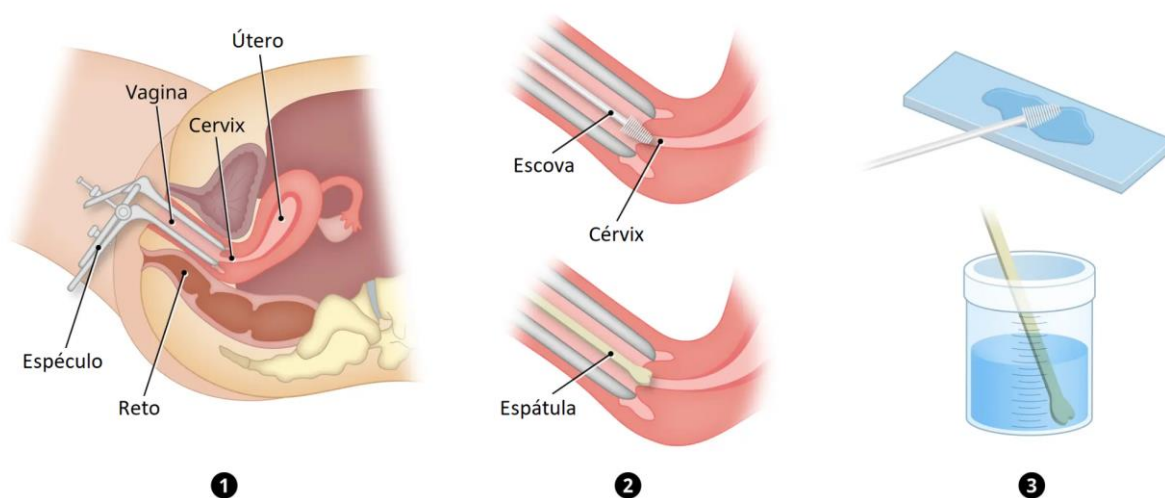
O CC busca identificar lesões localizadas no sítio de maior incidência neoplásica, a zona de transformação (ZT) (Figura 2), uma região epitelial onde as células glandulares da endocérvice iniciam o processo de substituição para célula escamosa metaplásica que, por sua vez, irão compor a camada epitelial da ectocérvice (Sellors; Sankaranarayanan, 2003).

No colo do útero, a ZT compreende a área entre a primeira JEC formada até a JEC recente, esta mais próxima ao orifício cervical externo enquanto a primeira localizada mais distante. É comum que a ZT se modifique de acordo com o pH vaginal, alterações hormonais associadas à fase reprodutiva, gravidez e terapia hormonal. No caso de mulheres pré-menopausadas, a ZT se encontra totalmente na ectocérvice, já em pós-menopausadas ou em mulheres que receberam radioterapia, a ZT é raramente visível e geralmente se interioriza ao canal cervical (Sellors; Sankaranarayanan, 2003; Jacome *et al*, 2018).

A fim de realizar a análise celular, a CC deve atingir a região e obter a amostra cervical. Para isso, insere-se o espéculo na vagina para a visualização do colo (Figura 3-1) e com uma espátula de madeira ou plástico (Figura 3-2), se raspa a região de ectocérvice (Figura 1-3), girando-a de modo a alcançar a completamente a camada para coletar as células superficiais que a compõem. Logo após, introduz-se

no orifício cervical externo uma escova (Figura 3-2) para atingir a endocérvice. As amostras coletadas são depositadas em uma lâmina devidamente identificada (Figura 3-3), sendo logo submetidas a uma substância fixadora, geralmente etanol a 95%, para serem posteriormente coradas (Dasgupta, 2023; Paintal; Nayar, 2014).

Figura 3 - Coleta de amostras cervicais pela técnica de Papanicolaou.



Fonte: Adaptado de Parkway East, 2023.

A CC é um teste simples, seguro, de baixo custo, o que proporcionou a diminuição de casos de câncer cervical desde que foi estabelecida como técnica de diagnóstico na década de 60. Contudo, apesar dessas vantagens, sabe-se que há limitações, como presença de detritos, muco, aglomerado celular e obscurecimento por sangue, fatores esses que contribuem para análise celular incorreta. Apesar disso, a fácil implantação por fator econômico ainda a torna indispensável ao rastreamento de neoplasias cervicais até os dias de hoje, principalmente no que concerne à países em desenvolvimento (Hashmi *et al.*, 2020; Nambiar *et al.*, 2016; Rezende; Bianchi; Carneiro, 2021).

2.2.2 Citologia em base líquida (CBL)

Desenvolvida pela primeira vez em meados da década de 90, a CBL é um método de preparação citológico semiautomatizado criado para solucionar os

problemas gerados pela CC. Diferente da CC, na CBL as amostras coletadas são diretamente submetidas a um líquido fixador em suspensão, seguido pela deposição celular automática em uma lâmina ao invés delas serem espalhadas diretamente nela (Rozemeijer *et al.*, 2016).

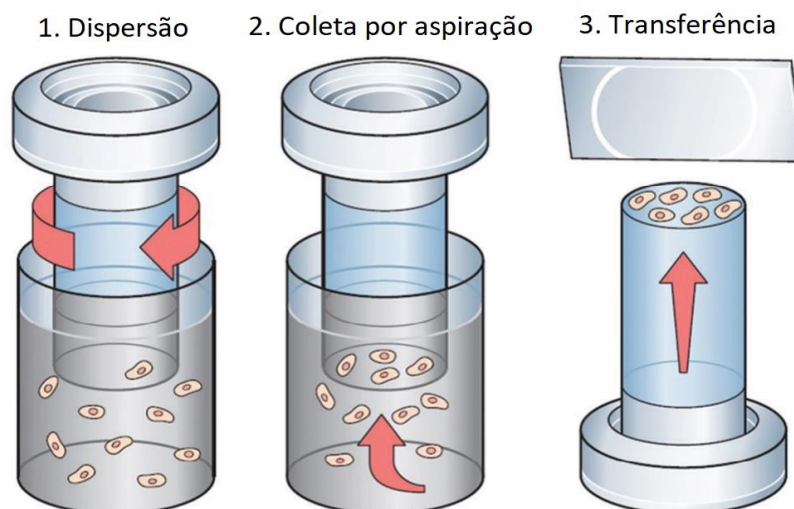
A primeira CBL foi a *ThinPrep*® (Hologic, Marlborough, MA, EUA), aprovada pela Administração de Medicamentos e Alimentos (em inglês *Food and Drug Administration* – FDA) em 1996. A técnica tem como princípio a preparação da lâmina por concentração celular baseado na filtragem. O processo engloba três etapas: a dispersão, coleta por aspiração e transferência (Figura 4) (Hoda, 2017; Makde; Sathawane, 2022).

A dispersão inicia com a introdução de um tubo contendo filtros de policarbonato no frasco. Esses filtros estão fixados em um suporte e os seus poros possuem tamanhos que irão depender do tipo de amostra, sendo 8 µm para espécimes de origem ginecológica e 5,5 µm para não ginecológicas. O tubo realiza movimentos giratórios no intuito de dispersar a amostra, criando uma corrente que decompõem muco, sangue e outros detritos a fim de deixá-la homogênea (Figura 4-1) (Hoda, 2017).

Após a dispersão, um jato de vácuo é aplicado ao tubo que, por sua vez, aspira as células pelos filtros, que se fixam à sua superfície externa enquanto os detritos a ultrapassam. É a partir dos filtros que o instrumento monitora a densidade celular, fazendo com que a taxa de fluxo se encerre quando as células se distribuem uniformemente no filtro (Figura 4-2) (Hoda, 2017).

Assim que finalizada a aspiração, as células captadas pelo filtro são transferidas por pressão a uma lâmina carregada positivamente pelo tubo após este se retirar da amostra e realizar um movimento giratório invertido de 180°. O resultado gerado consiste em um esfregaço circular de 20 mm com distribuição celular uniforme com baixa sobreposição que, posteriormente, poderá ser submetido ao processo de coloração (Figura 4-3) (Hoda, 2017).

Figura 4 - Etapas do processamento da técnica de *ThinPrep*®.



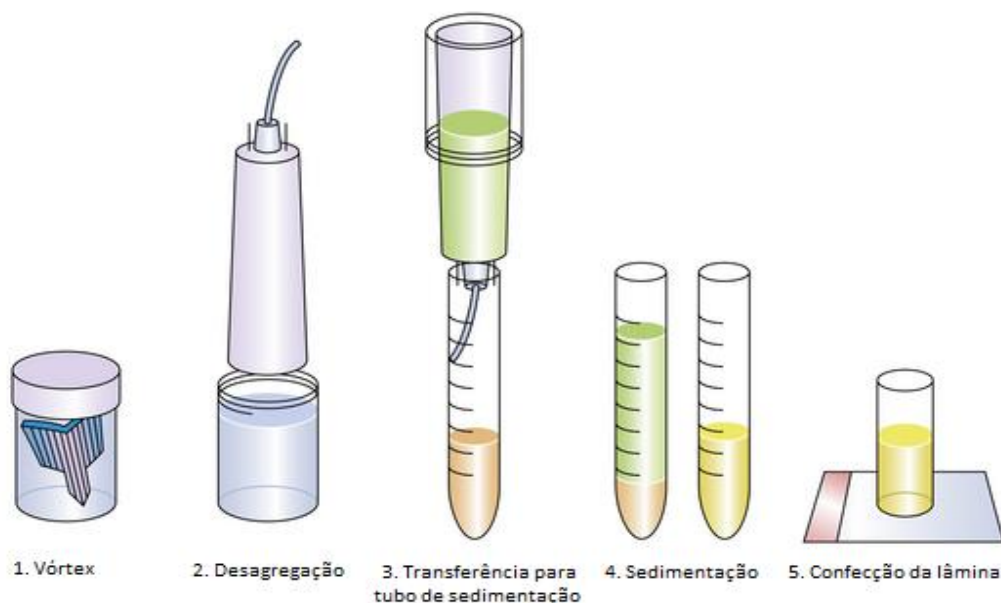
Fonte: Adaptado de Makde e Sathawane, 2022.

A segunda técnica de CBL desenvolvida foi a *BD Surepath*™ (Beckton Dickinson Diagnostics, Burlington, NC, EUA). Diferente da *ThinPrep*®, a *BD Surepath*™ busca realizar a concentração celular por sedimentação através de gradiente de densidade (Figura 5) (Makde; Sathawane, 2022).

Na *Surepath*™, um dispositivo patenteado utilizado para coletar a amostra é diretamente imerso ao *CytoRich*®, um líquido fixador, também patenteado, à base de etanol. Esse líquido juntamente com o dispositivo são inicialmente agitados em vórtex (Figura 5-1) (Hoda, 2017; Makde; Sathawane, 2022).

Logo após a homogeneização, o conteúdo da amostra é desagregado por uma seringa (Figura 5-2) para ser depois disperso em uma solução polissacarídica que atua como gradiente de densidade, onde irá reter detritos e outras pequenas partículas (Figura 5-3). Depois, a amostra é centrifugada e o sedimento gerado é ressuspenso (Figura 5-4) para que o processador de lâminas *PrepStain*™ transfira o líquido para uma câmara de decantação a fim de realizar o esfregaço e coloração (Figura 5-5) (Hoda, 2017; Makde; Sathawane, 2022).

Figura 5 - Etapas do processamento da técnica de *Surepath™*.



Fonte: Adaptado de Chaudhari e Gore, 2018.

A CBL traz inúmeras vantagens: menor tempo de triagem; fundo limpo; preparação celular em monocamada, com baixa sobreposição celular; fixação imediata; melhor preservação celular e pouca presença de artefatos; permite a preparação de vários esfregaços a partir de uma única amostra; alta celularidade; utilização da amostra para biologia molecular. No entanto, o alto custo da técnica e a necessidade de qualificação profissional podem ser fatores limitantes para sua implementação na rotina laboratorial (Dey, 2018).

2.3 Sistemas de padronização

A fim de que os resultados gerados por métodos diagnósticos sejam confiáveis, necessita-se que esses sejam submetidos a processos de regularização e standardização com intuito de fornecer informações corretas, claras e úteis para que os clínicos prestem melhor atendimento ao paciente (Mezei, 2021).

Portanto, diversos sistemas de padronização foram implementados no diagnóstico citológico. Esses sistemas foram construídos com base em evidências recolhidas e interpretadas por diferentes profissionais e representantes de agências governamentais do mundo todo, fornecendo assim laudos robustos e de grande relevância clínica (Mezei, 2021).

No geral, os sistemas englobam critérios de adequação de amostras, categorias diagnósticas com risco de malignidade associado e notas adicionais. A sua implementação deve incluir diretrizes capazes de transmitir informações laboratoriais clinicamente relevantes para os clínicos, ser uniforme, reproduzível e considerar dados mais atuais da patologia a que se pretende diagnosticar (Mezei, 2021).

Dentre os sistemas de padronização tem-se o Sistema Bethesda, criado em 1988 e sendo direcionado primeiramente à citologia ginecológica, especificamente cervical. Seu surgimento está atrelado às falhas de esfregaços cérvico-vaginais e uso de termos ambíguos logo após o reconhecimento e aceitação generalizada da CC como método de diagnóstico para prevenção de colo do útero (Mezei, 2021).

A partir do Sistema Bethesda foi possível que outros Sistemas de Padronização fossem desenvolvidos. Hoje, o Sistema Bethesda não somente inclui diretrizes direcionadas para citologia cérvico-uterina, mas também para não-ginecológica, com foco em citologia de tireoide (Mezei, 2021).

Além do Sistema Bethesda, há o Sistema de Yokohama formado em 2016, no Japão. Esse sistema define critérios e diretrizes para relato de biópsias aspirativas de citologia mamária e de CBL aplicado para citologia endometrial (Fulciniti *et al.*, 2018; Mezei, 2021)

Outros disponíveis são: o Sistema de Padronização de Paris para Notificação de Citologia Urinária, Sistema de Padronização de Milão de Citopatologia de Glândulas Salivares, Sistema Internacional para Relato Citopatológico de Líquido Seroso e Sistema de Citopatologia da Sociedade Papanicolaou para Citologia Pulmonar e Pancreatobiliar (Mezei, 2021).

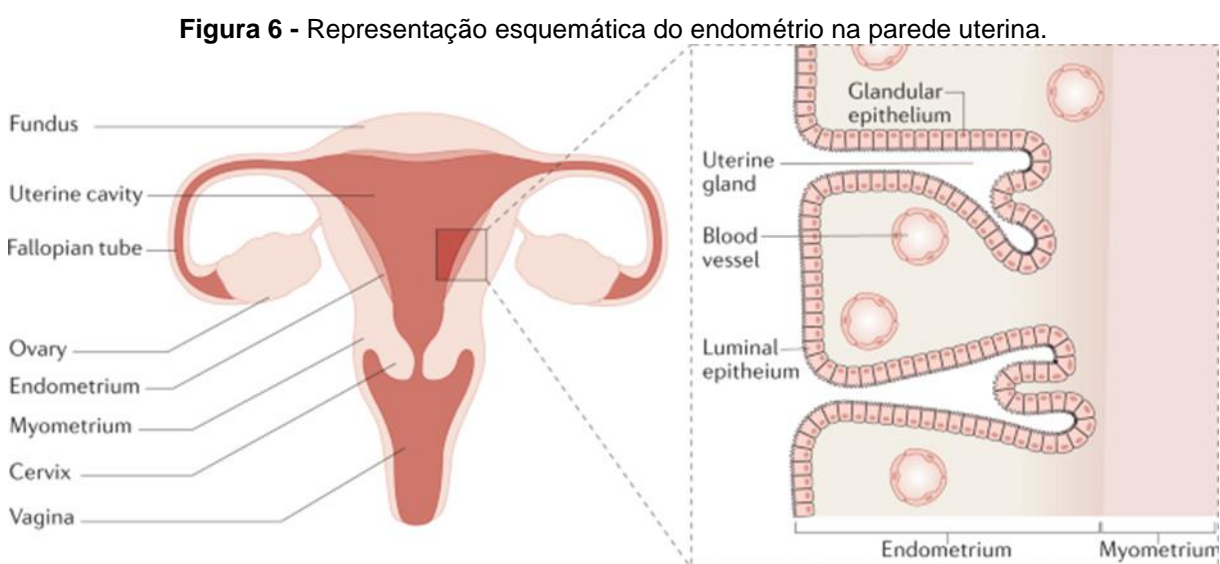
2.4 A citologia e o endométrio

Apesar da citologia ser muito bem estabelecida como técnica de rastreamento de câncer de colo de útero, sabe-se que ela pode ser empregada para o diagnóstico de diversos outros cânceres. Desta forma, os tópicos seguintes destinam-se a apresentar a citologia aplicada na detecção de CE e, para isso, entender o que é o endométrio, o CE e conhecer os diagnósticos disponíveis são de fundamental

importância para a melhor compreensão do papel e a relevância da citologia como ferramenta de diagnóstico de CE.

2.4.1 O endométrio

O endométrio consiste em um tecido epitelial que reveste a camada mais interna da parede do útero (Figura 6). Ele tem como função a preparação da implantação embrionária, preservação e manutenção da gravidez. Caso esta não se desenvolva, ele se auto elimina e se autorrepara, processo esse denominado de menstruação (Jain *et al.*, 2022; Sternberg *et al.*, 2021).



Fonte: Makker *et al.*, 2021.

Para desempenhar a sua função, o endométrio está sujeito a influências hormonais de forma cíclica, em média a cada 28 dias. Com isso, ele sofre repetitivos ciclos fisiológicos de lesão e reparo, porém sem perda de função ou cicatrizes residuais (Jain *et al.*, 2022; Sternberg *et al.*, 2021).

Diante disso, se diz que o endométrio apresenta duas camadas: a funcional e basal, localizadas, respectivamente, na parte superior e inferior, esta última adjacente ao miométrio. A camada funcional é constituída pelo epitélio colunar simples, que recobre um estroma rico em tecido conjuntivo, células estromais, vasos sanguíneos e leucócitos. É essa camada que sofre descamação, sendo

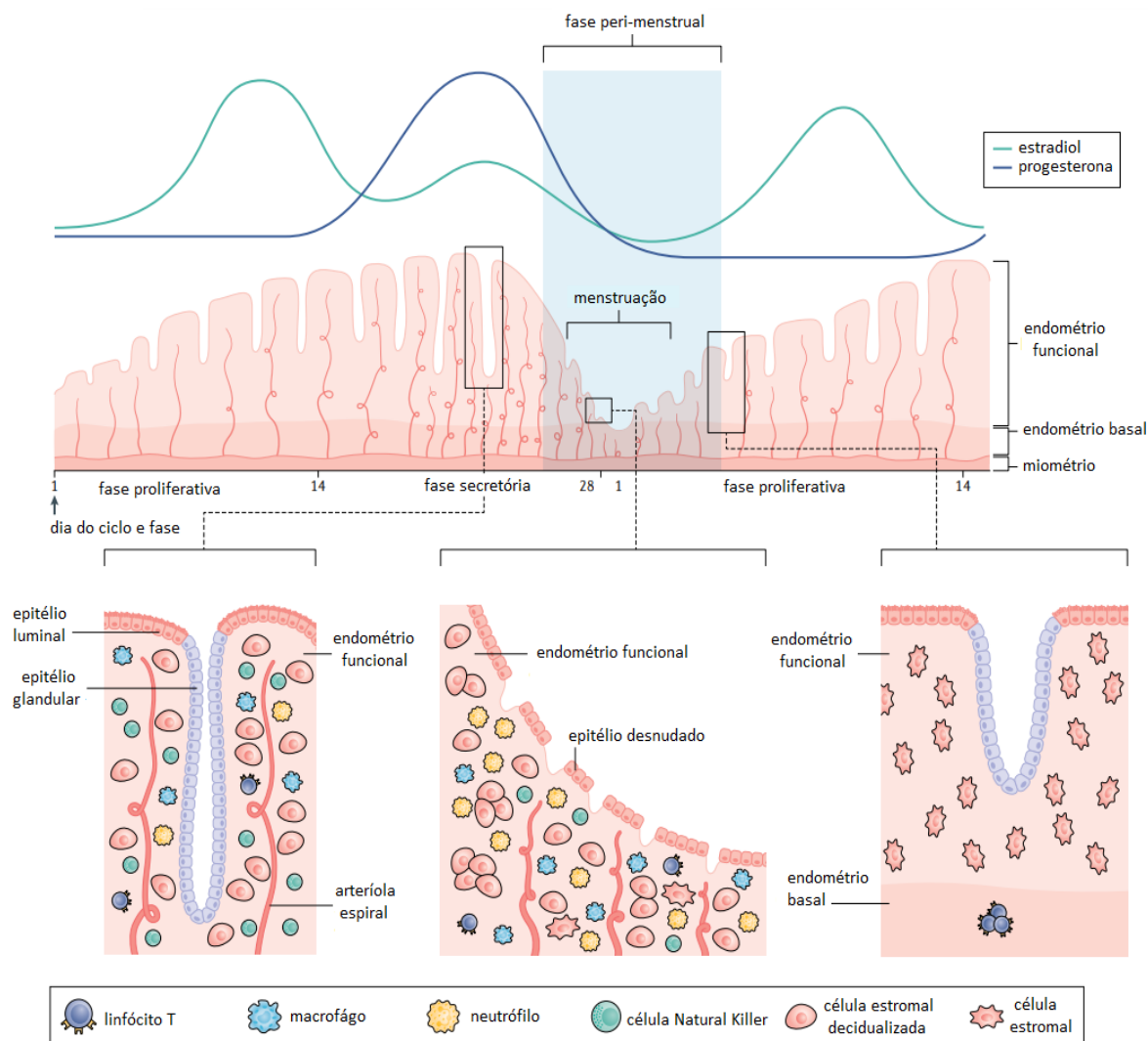
completamente eliminada durante a menstruação, diferente da camada basal que não se desprende (Jain *et al.*, 2022).

O ciclo menstrual inclui três fases: proliferativa ou folicular, secretora ou lútea e menstrual (Figura 6). A fase proliferativa ocorre do primeiro ao 14º dia do ciclo. Nela, o endométrio sofre influência hormonal do estrogênio, especificamente o estradiol, que estimula as células glandulares endometriais e as células que compõem os tecidos vasculares a se multiplicarem, tornando o endométrio mais espesso. Esse hormônio também estimula a hipófise a produzir o hormônio luteinizante (LH) que induz o ovário a realizar o processo de ovulação, o que gera a produção do corpo lúteo e este, por sua vez, produz um outro hormônio: a progesterona (Critchley *et al.*, 2020; Sternberg *et al.*, 2021; Thiyagarajan; Basit; Jeanmonod, 2022).

A fase secretora se inicia do 14º até o 28º e é caracterizada pela alta expressão da progesterona, que influencia o endométrio a retardar a sua proliferação e deixá-lo decidualizado, levando-o a secretar glicogênio e muco, tudo para torná-lo receptivo a fecundação. Quando esta não ocorre, as artérias sofrem vasoconstrição, ocorre a involução endometrial e o corpo lúteo regride, diminuindo os níveis de expressão de progesterona e estradiol (Critchley *et al.*, 2020; Sternberg *et al.*, 2021; Thiyagarajan; Basit; Jeanmonod, 2022)

Com a diminuição hormonal, a camada endometrial produzida não consegue ser mantida e sofre descamação, o que sinaliza o começo da fase menstrual, que compreende entre o primeiro até o 7º dia do ciclo. O intervalo entre o início da diminuição hormonal até a descamação é dito como fase peri-menstrual (Critchley *et al.*, 2020; Thiyagarajan; Basit; Jeanmonod, 2022).

Figura 7 – Componentes e fases do ciclo menstrual.



Fonte: Adaptado de Jain *et al.*, 2022.

2.4.2 O câncer de endométrio (CE)

O CE é uma neoplasia maligna que se desenvolve a partir do epitélio glandular endometrial e o seu surgimento está intimamente ligado a diversos fatores, como o uso de terapias hormonais, em especial aquelas que concedem a exposição prolongada de estrogênio; etnia, sendo pessoas negras mais propícias a desenvolver câncer de alto grau; fatores reprodutivos, como nuliparidade, menarca precoce, menopausa tardia, síndrome dos ovários policísticos; genéticos, como a síndrome de Lynch, além de síndromes metabólicas, destacando-se a obesidade e diabetes (Makker, 2021; PDQ, 2023; Sorosky, 2012).

Outro fator de risco ao aparecimento do CE é a idade avançada. Estima-se que cerca de 15% das mulheres são diagnosticadas antes da menopausa e 5% são acometidas com menos de 40 anos, mas no geral a incidência é mais comum em mulheres a partir dos 61 anos (Crosbie *et al.*, 2022; Makker, 2021).

Ao desenvolverem o CE, é comum que sintomas hemorrágicos sejam manifestados. O sangramento pós-menopausa é frequentemente associado ao CE, contudo o corrimento vaginal anormal prolongado, distensão abdominal, dor e pressão na região pélvica, sangramento menstrual prolongado ou intermenstrual persistente em mulheres pré-menopausadas também podem ser relatados, embora com pouca frequência (Beavis *et al.*, 2020; Cheewakriangkrai *et al.*, 2020).

O CE é classificado em três diferentes formas: a primeira faz parte da antiga classificação sugerida por Bokhman, na qual é baseada em características clínicas e endócrinas, subdividindo o câncer em tipo I e II. O tipo I é definido como tumores estrogênio-dependentes, usualmente relacionado à obesidade e ao bom prognóstico, já que podem ser moderadamente a altamente diferenciados. De maneira oposta, o tipo II é estrógenos-independente e não está interligado às doenças de origem metabólica, exibem baixa diferenciação e, com isso, mau prognóstico (Murali; Soslow; Weigelt, 2014; Yen *et al.*, 2020).

Quanto à segunda classificação, esta foi proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que agrupou os tumores de acordo com as origens histológicas: epiteliais, mesenquimais e mista (epitelial e mesenquimal). Os tumores epiteliais são os mais relatados e, dentre eles, englobam-se o carcinoma endometrióide endometrial, no qual corresponde ao tipo I da classificação de Bokhman, os carcinomas serosos e de células claras são os segundo e terceiro, respectivamente, mais frequentes e ambos considerados como tipo II; ao passo que os de origem mesenquimais e misto, tal qual o carcinosarcoma, são vistos como raros (Murali; Soslow; Weigelt, 2014; Yen *et al.*, 2020).

A terceira classificação foi estabelecida por *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) e esta se baseia em aspectos moleculares. A TCGA definiu o CE em quatro categorias: mutações somáticas no domínio da exonuclease da polimerase no gene epsilon da DNA polimerase (POLE mut), instabilidade de microssatélites (MSI), perfil molecular não específico (NSMP) e expressão anormal da p53 (p53 abnl) (Fremond *et al.*, 2022). Desses, o POLE mut é o mais comum, uma vez que é encontrado em

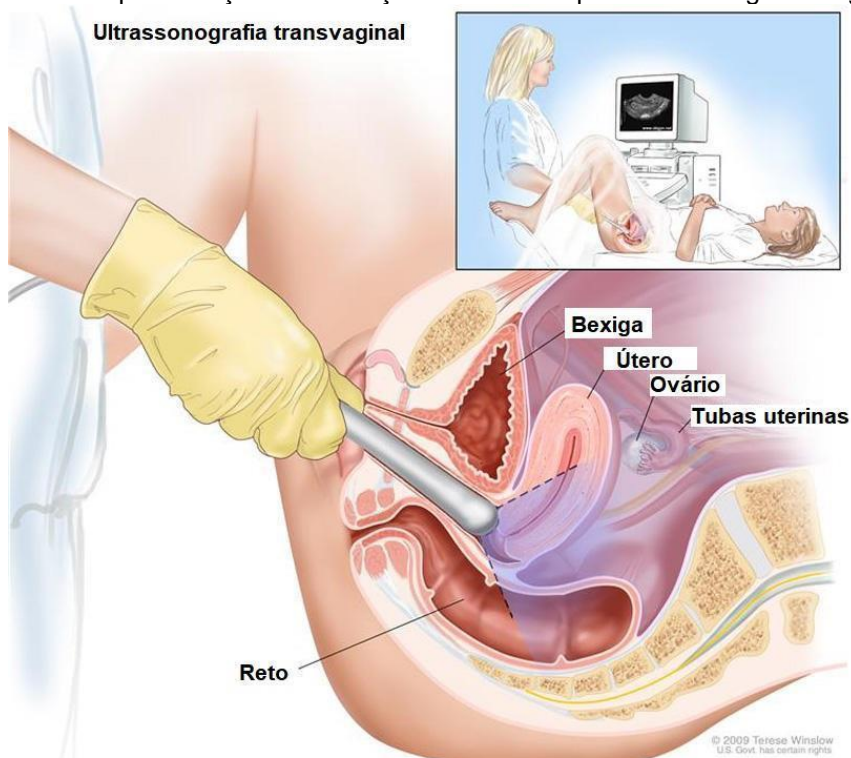
carcinoma endometriode, característica histológica associada ao CE de maior prevalência, constituindo aproximadamente 80% dos casos (Feinberg *et al.*, 2019; Hashmi *et al.*, 2020; Watkins *et al.*, 2021).

O diagnóstico laboratorial é aplicado a partir da presença de sinais e sintomas. Das técnicas usadas para a investigação do CE, tem-se a USTV, dilatação e curetagem, histeroscopia e biópsia endometrial (NIH, 2020).

A USTV consiste na avaliação da espessura do endométrio (Figura 8), já a dilatação e curetagem é uma técnica em que cérvix é dilatada e uma cureta é inserida na cavidade uterina para se realizar a remoção do tecido (Figura 9) (NIH, 2020).

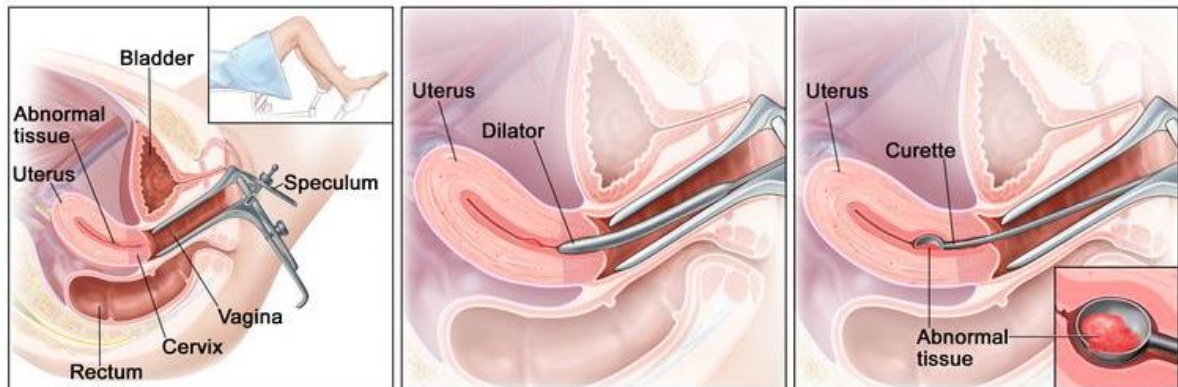
Com relação a histeroscopia, esta permite avaliar a cavidade uterina por meio do histeroscópio, sendo muitas acompanhada por algum instrumento cirúrgico para a retirada da lesão (Figura 10) (Carnide, 2020). Por fim, na biópsia se faz a remoção do tecido por meio da introdução de um tubo flexível através do útero que, por sua vez, realiza a raspagem do tecido (Figura 11) (NIH, 2020).

Figura 8 - Representação de avaliação endometrial por ultrassonografia vaginal.



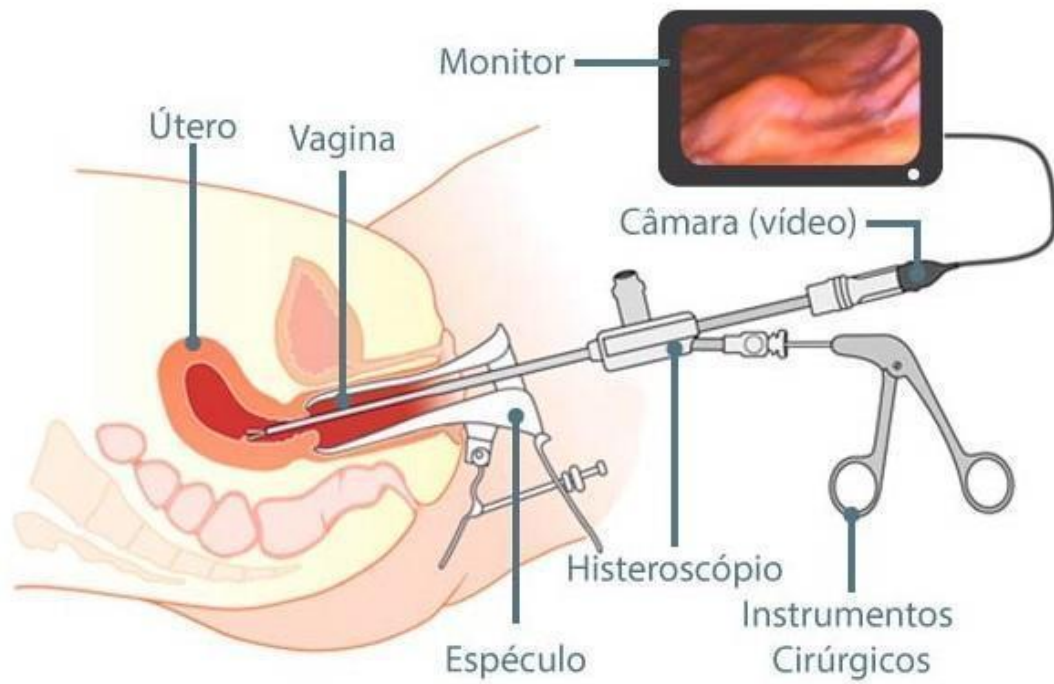
Fonte: Adaptado de NIH, 2020.

Figura 9 - Representação ilustrativa do procedimento de dilatação e curetagem.



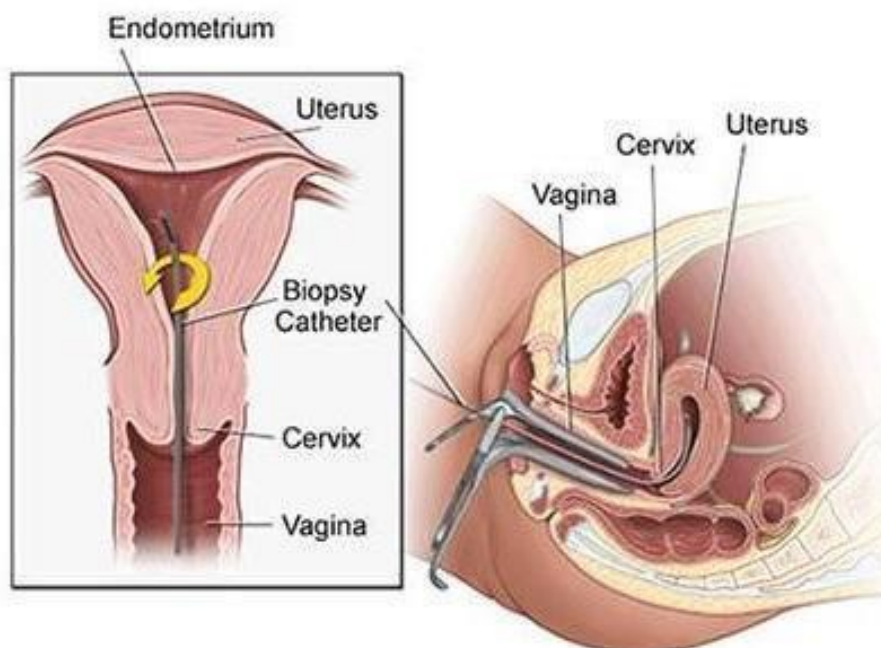
Fonte: NIH, 2020.

Figura 10 - Representação da avaliação endometrial por histeroscopia.



Fonte: Carnide, 2020.

Figura 11 - Representação de biópsia endometrial.



Fonte: NIH, 2020.

2.4.3 Diagnóstico citológico do CE

Devido os casos envolvendo o CE estarem cada vez mais recorrentes, a necessidade de uma metodologia que permita a identificação precoce dessas lesões é primordial para a minimização da incidência e melhor manejo clínico (Hirai e Watanabe, 2022).

Ainda que a citologia não seja considerada como método padrão-ouro, sabe-se que ela pode fornecer informações relevantes capazes de auxiliar a conduta clínica (Hirai e Watanabe, 2022).

À vista disso, os próximos tópicos tratam da atuação da citologia na identificação de achados citomorfológicos endometriais levando em consideração os Sistemas de Padronização preconizado que os incluem.

2.4.3.1 Sistema Bethesda e a citologia endometrial

Ainda que a avaliação das células cervicais sejam o principal foco da CC, sabe-se que algumas células glândulas endometriais podem sofrer esfoliação e, com isso, aparecer no esfregaço cérvico-uterino (Cibas *et al.*, 2018).

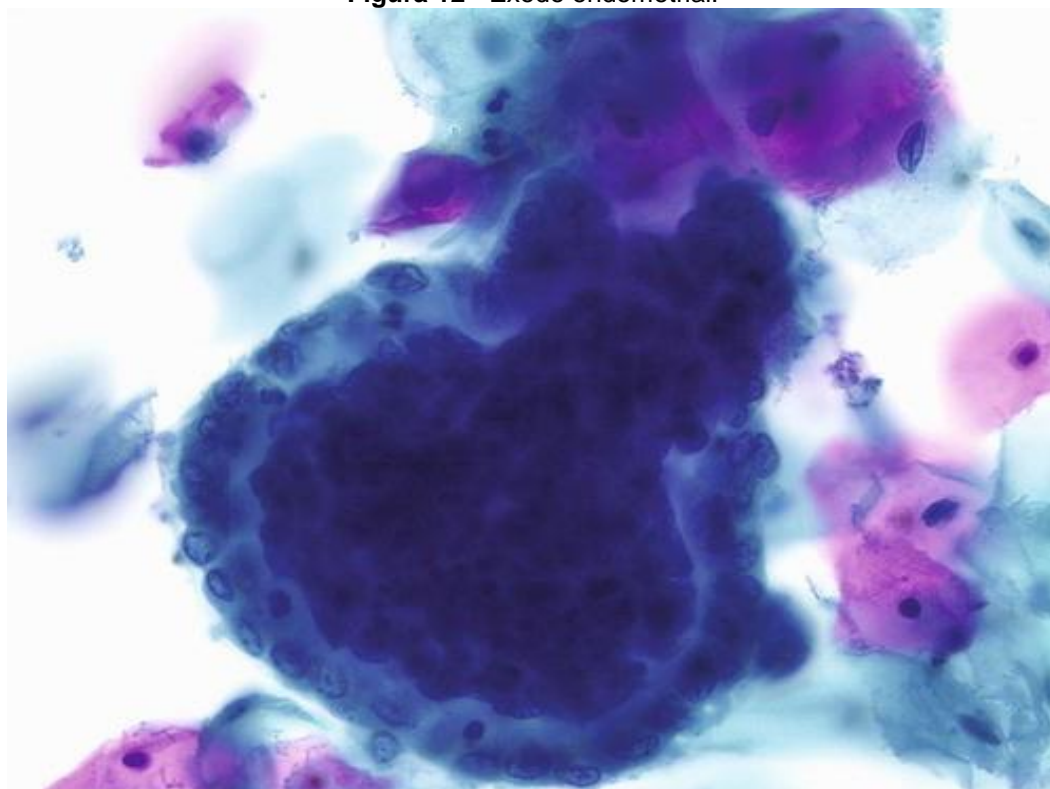
Segundo Cibas *et al.* (2018), o aparecimento dessas células pode ser considerado como achados normais em mulheres com idade reprodutiva. Contudo, em pós-menopausadas sua presença pode ser indicativa de neoplasia do endométrio. Ainda que o CE cause sintomas hemorrágicos, ele também pode ser assintomático e o aparecimento dessas células pode ser a única evidência anormal (Cibas *et al.*, 2018).

Diante disso, em 1991 o Sistema Bethesda recomendou que as células endometriais benignas em mulheres pós-menopausadas fossem relatadas, mas perante esse estado ser impreciso, a recomendação inicial ser tornou um empecilho aos laboratórios, fazendo com que em 2001 o Sistema preconizasse que achados de células endometriais em mulheres com mais de 40 anos fossem comunicados (Cibas *et al.*, 2018).

A fim de evitar possíveis incompreensões, a Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical (ASCCP) recomendou em 2012 que a avaliação histológica do endométrio só deve ser realizada se confirmado a menopausa. Dito isso, no intuito de melhorar ainda mais o valor preditivo das células, os critérios de recomendações foram atualizados em 2014 e atualmente é sugerido que células endometriais com características benignas devem ser reportadas em mulheres com idade igual ou superior a 45 anos e caso sejam visualizadas em mulheres com idade inferior ao estipulado, fora do período menstrual, como na fase lútea, não precisa ser reportado, já que possui pouco valor preditivo para CE (Cibas *et al.*, 2018).

2.4.3.1.1 Critérios citomorfológicos benignos

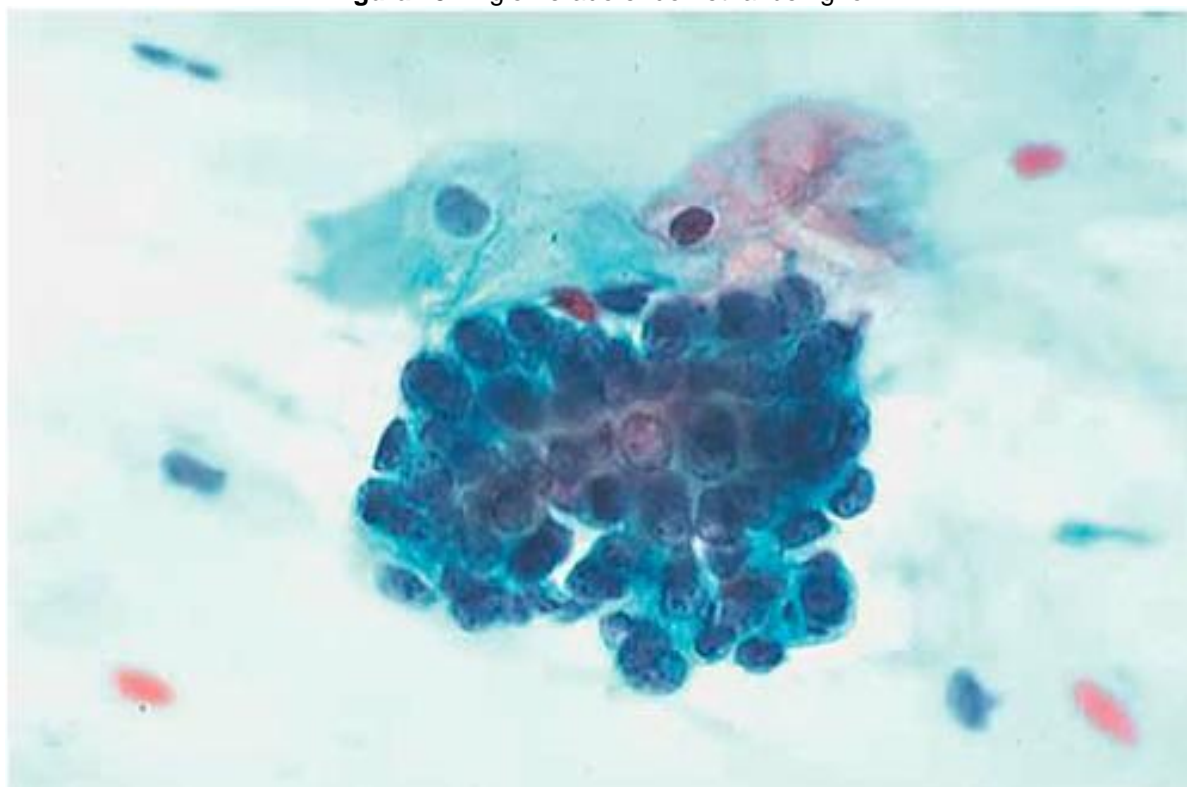
De acordo com Cibas *et al.* 2018, quando presentes em amostras cervicais, as células glandulares endometriais são observadas frequentemente durante a menstruação e na fase proliferativa do ciclo menstrual, especialmente entre 1º ao 12º dia, sendo comum se apresentar em um padrão denominado de “êxodo”, um arranjo tridimensional de formato oval ou redondo, com contorno duplo, onde as células endometriais benignas encontram-se mais externamente, envolvendo células estromais pequenas que se dispõem na região central, exibindo coloração mais densa e escura (Figura 12) (Cibas *et al.*, 2018).

Figura 12 - Êxodo endometrial.

Fonte: Cibas *et al.*, 2018.

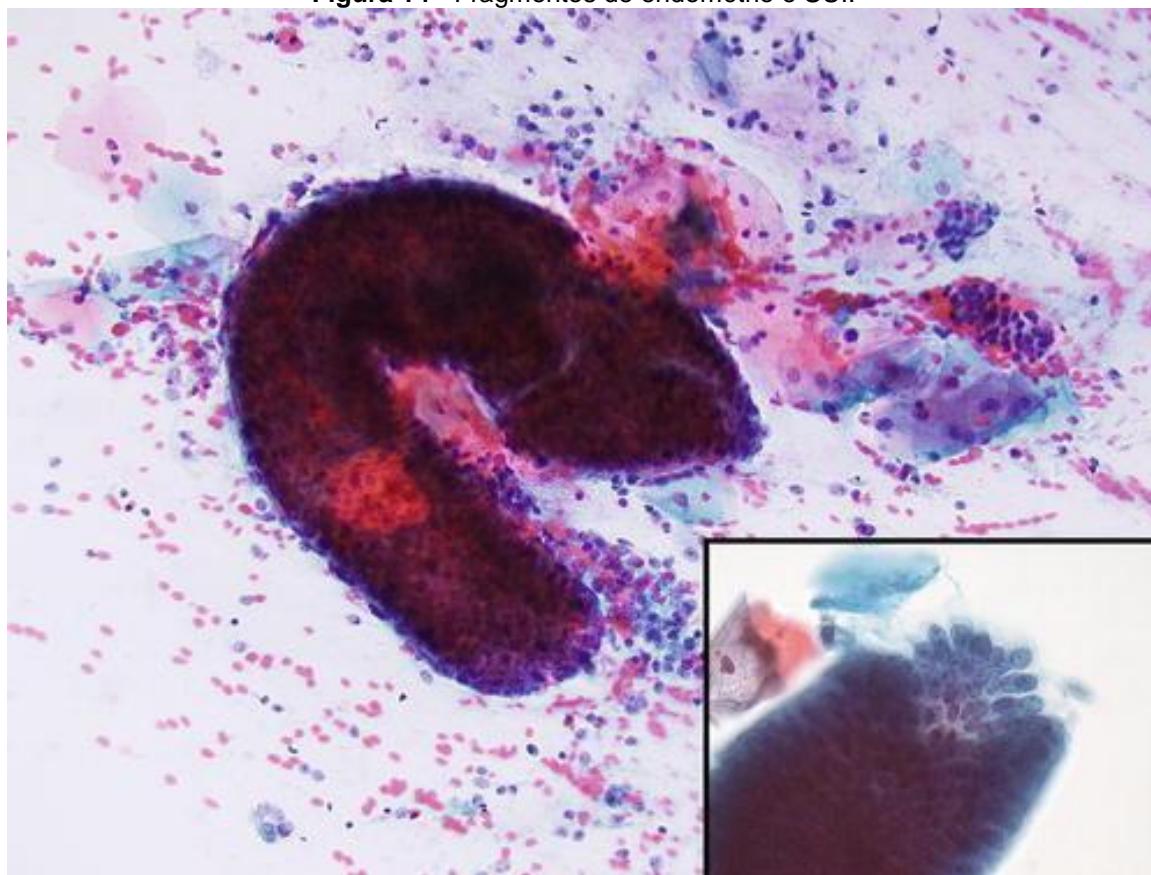
Quando não encontrada em êxodo, aparecem dispostas em aglomerados bem unidos, por vezes tridimensionais, em formato arredondado, raramente de forma isolada. As células são pequenas, contendo citoplasma escasso e ocasionalmente vacuolado, com núcleos escuros e pequenos, de características similares em área a núcleos de células escamosas intermediárias normais. Os nucléolos não são visíveis e figuras de mitoses estão ausentes. Ademais, devido à sobreposição, as bordas das células são pouco definidas e eventualmente é possível observar presença de cariorrexe (Figura 13), porém no que se refere à CBL, as células endometriais podem se dispor um pouco maior daqueles presentes na CC, com nucléolo e cromatina em realce (Cibas *et al.*, 2018).

Figura 13 - Aglomerado endometrial benigno.



Fonte: Cibas *et al.*, 2018

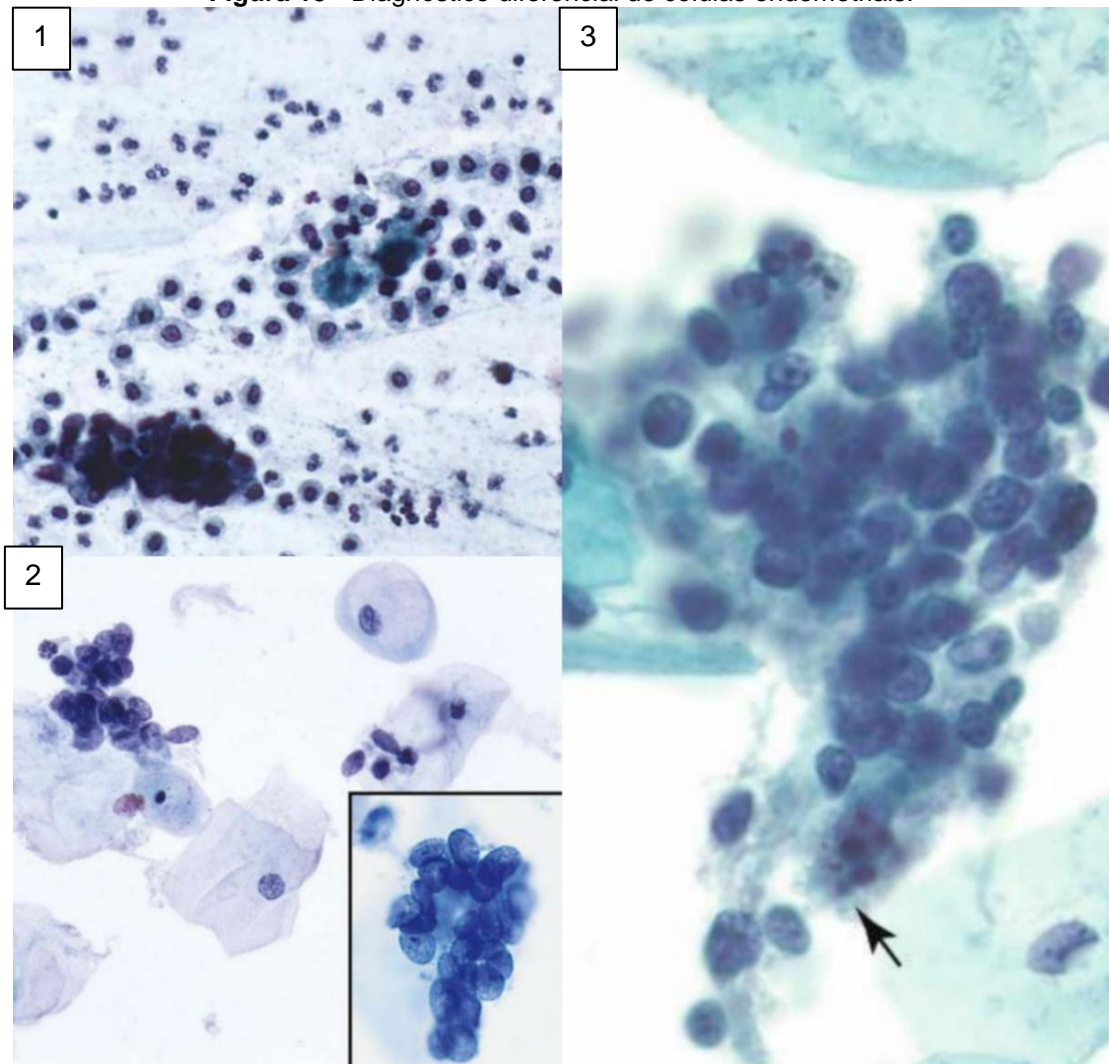
Em coletas abrasivas ou em mulheres submetidas à excisão cervical, é possível constatar fragmentos do endométrio e segmento uterino inferior (SUI), no entanto ambos não estão associados ao risco de CE. No geral, essas amostras se caracterizam por fragmentos de tecido bifásicos, com componentes estromais denso, compostos por células de aspectos fusiformes, esporadicamente com componente glandular bem definido e vasos visíveis (Figura 14) (Cibas *et al.*, 2018).

Figura 14 - Fragmentos de endométrio e SUI.

Fonte: Kurtycz *et al.*, 2018.

As células endometriais fazem diagnóstico diferencial com histiócitos (Figura 15-1), núcleos nus (Figura 15-2) e cervicite linfocítica (Figura 15-3), podendo ser facilmente confundidas com esses achados, dado que exibem tamanhos similares. Todavia, sabe-se que histiócitos são comumente encontrados como células isoladas, com citoplasma vacuolizado e núcleo dobrado, reniforme ou sulcado; enquanto a cervicite, esta geralmente se dispõe em aglomerados mais soltos, acompanhados de macrófagos de corpos tingíveis e linfócitos com cromatina mais grosseira quando comparado aos de células endometriais benignas (Cibas *et al.*, 2018).

Figura 15 - Diagnóstico diferencial de células endometriais.



Fonte: Adaptado de Cibas *et al.*, 2018.

2.4.3.1.2 Critérios citomorfológicos atípicos

Na possível presença de coleta vigorosa, efeitos de radiação ionizante, bem como surgimentos de processos benignos no canal endometrial, como pólipos endometrial, endometrite crônica, hiperplasia endometrial, as células endometriais podem exibir uma gama de alterações celulares que geralmente são inespecíficas para qualquer entidade particular (Wilbur *et al.*, 2018).

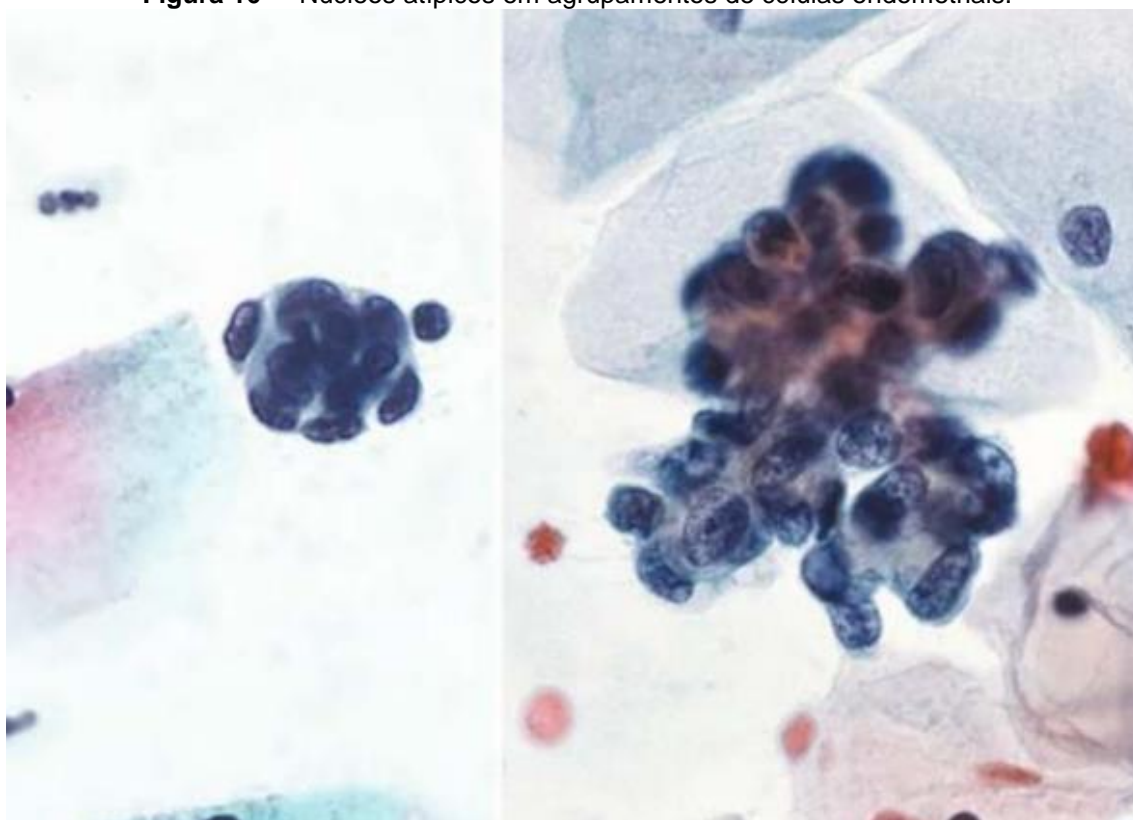
Muitas dessas alterações são de extrema importância, pois mimetizam aspectos neoplásicos, o que leva a dificuldade na interpretação morfológica dessas células. Desta forma, houve-se a necessidade de implementar na classificação

células glandulares endometriais atípicas, cuja distinção principal se baseia no critério do aumento do tamanho do núcleo (Wilbur *et al.*, 2018).

Diferente da classificação sugerida para células glandulares atípicas de origem endocervicais, as células endometriais atípicas não foram qualificadas como favorecendo neoplasia devido a difícil distinção e baixa reprodução. No entanto, é sugerido que, caso esteja disponível a história clínica do paciente, recomenda-se anexar observações específicas (Wilbur *et al.*, 2018).

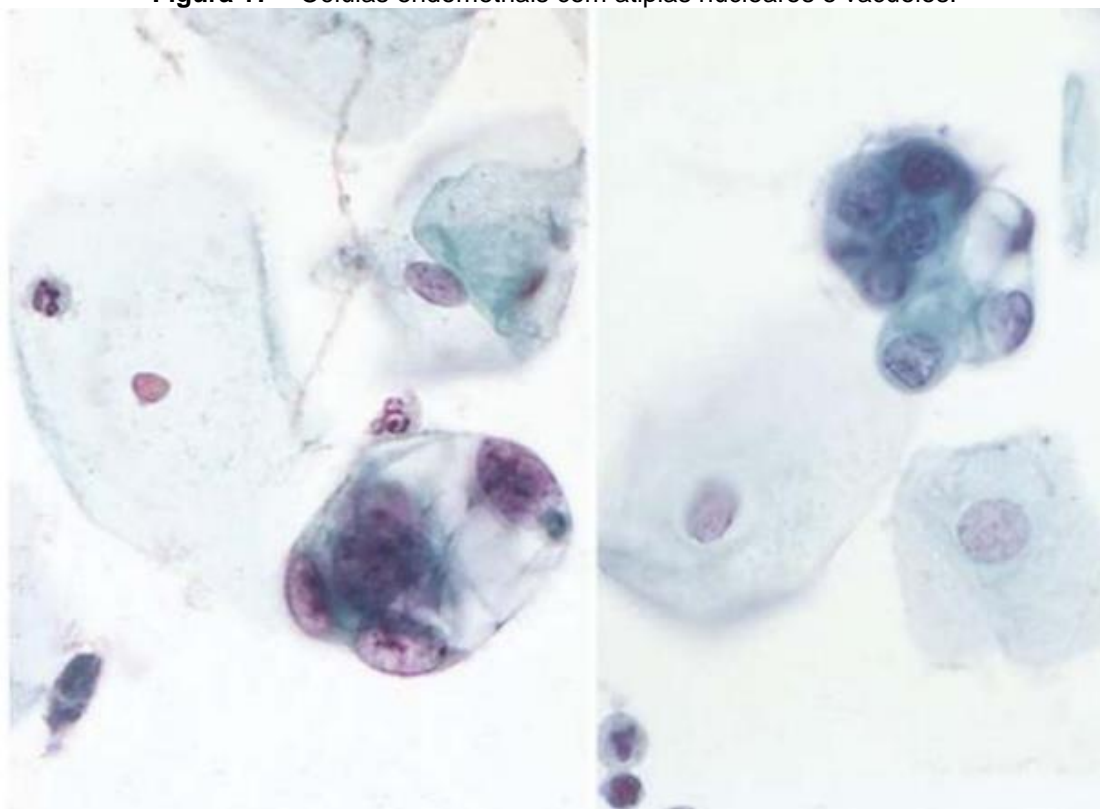
À vista disso, como critérios, é estabelecido que as células endometriais atípicas aparecem em pequenos grupos, geralmente contendo 5 a 10 células por agrupamento. Os núcleos são moderadamente aumentados quando comparados aos de endometriais normais, apresentando hiper cromasia leve, heterogeneidade da cromatina e pequenos nucléolos ocasionais (Figura 16). Quanto ao citoplasma, ele ainda é escasso, exibindo, às vezes, vacúolos e bordas celulares mal definidas (Figura 17) (Wilbur *et al.*, 2018).

Figura 16 — Núcleos atípicos em agrupamentos de células endometriais.



Fonte: Adaptado de Wilbur *et al.*, 2018.

Figura 17 – Células endometriais com atipias nucleares e vacúolos.

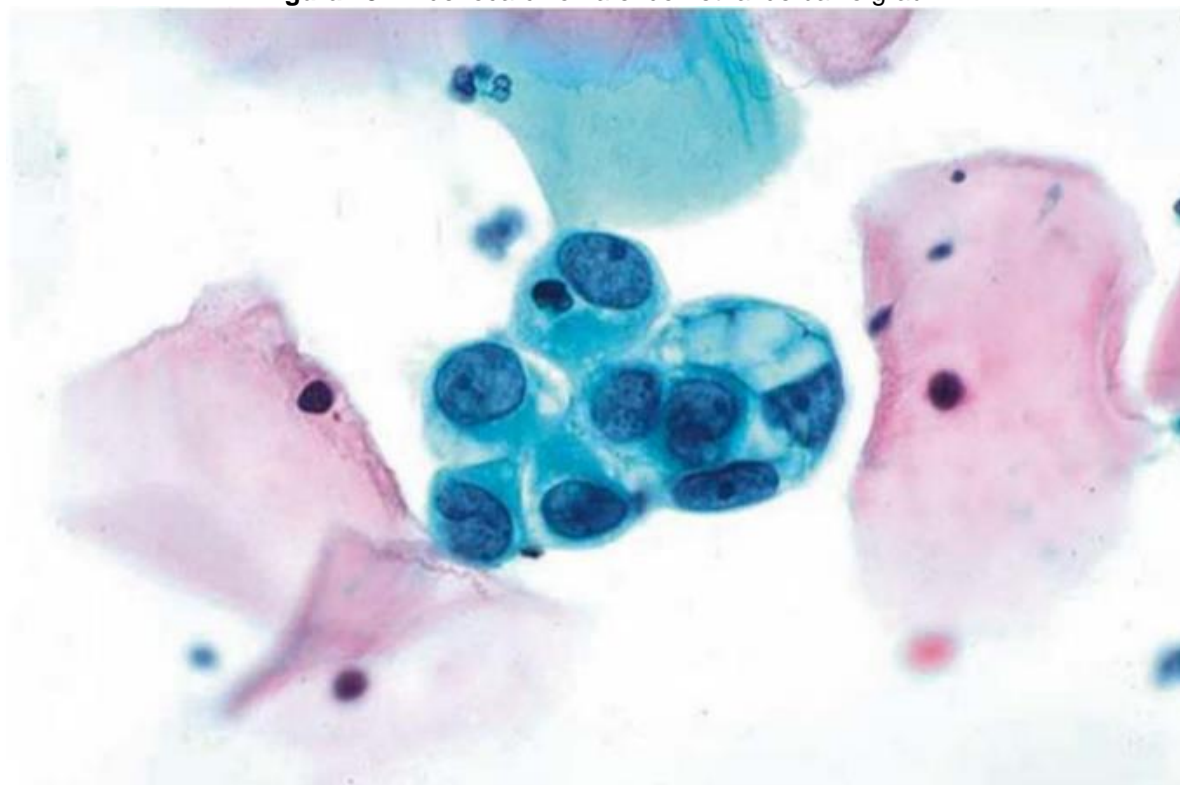


Fonte: Adaptado de Wilbur *et al.*, 2018.

2.4.3.1.3 Critérios citomorfológicos malignos

Em relação às células endometriais malignas, Wilbur *et al.*, 2018 as englobam em uma única classificação denominada de adenocarcinoma endometrial e os achados dependem do grau de diferenciação do tumor. No caso dos tumores de baixo grau (Figura 18), estes possuem pouca descamação de células malignas e elas geralmente apresentam atipias sutis, mas no geral grande parte dos achados de adenocarcinoma são similares morfológicamente aos de origem ovariana, dispondo-se em fragmentos papilares e muitas vezes limitados e dependente da amostra coletada, sendo frequente o aparecimento de pequenas quantidades de células anormais, que nem sempre descamam em arranjo preservado, possuindo poucas alterações distinguíveis. A diátese tumoral, achado citológico importante em neoplasias malignas, se dispõem finamente granular no plano de fundo (Wilbur *et al.*, 2018).

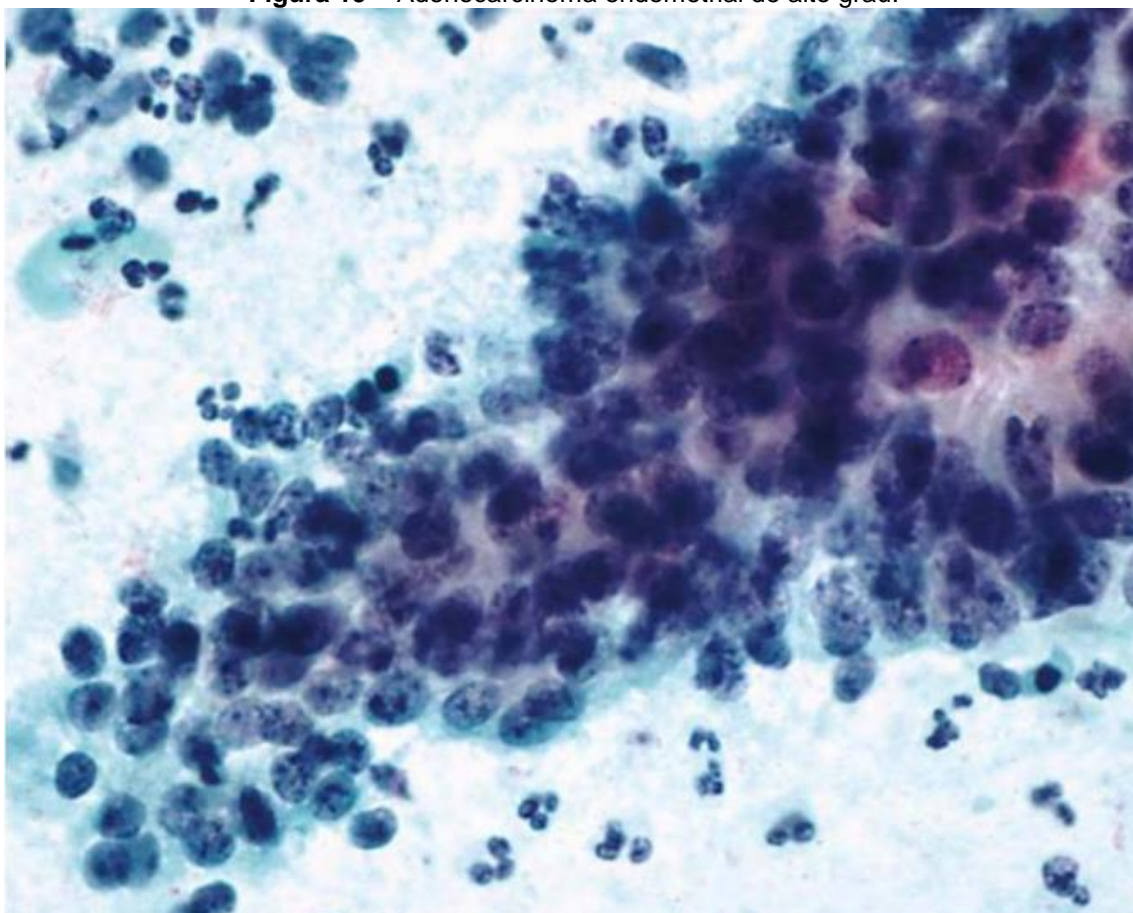
Figura 18 – Adenocarcinoma endometrial de baixo grau.



Fonte: Wilbur *et al.*, 2018.

De modo geral, Wilbur *et al.*, 2018 define como critérios para adenocarcinoma endometrial a presença de células isoladas ou pequenos agrupamentos compactos e hiper Cromáticos, com anisocariose e perda de polaridade nuclear. O citoplasma é, na maioria das vezes, escasso e comumente vacuolado, ocasionalmente cheio de neutrófilos, fazendo com que sejam referenciados como “saco plástico”. Os núcleos geralmente estão distribuídos de forma irregular, apresentando tamanho maior, clareamento da cromatina e nucléolos proeminentes à medida que o grau do tumor aumenta (Figura 19) (Wilbur *et al.*, 2018).

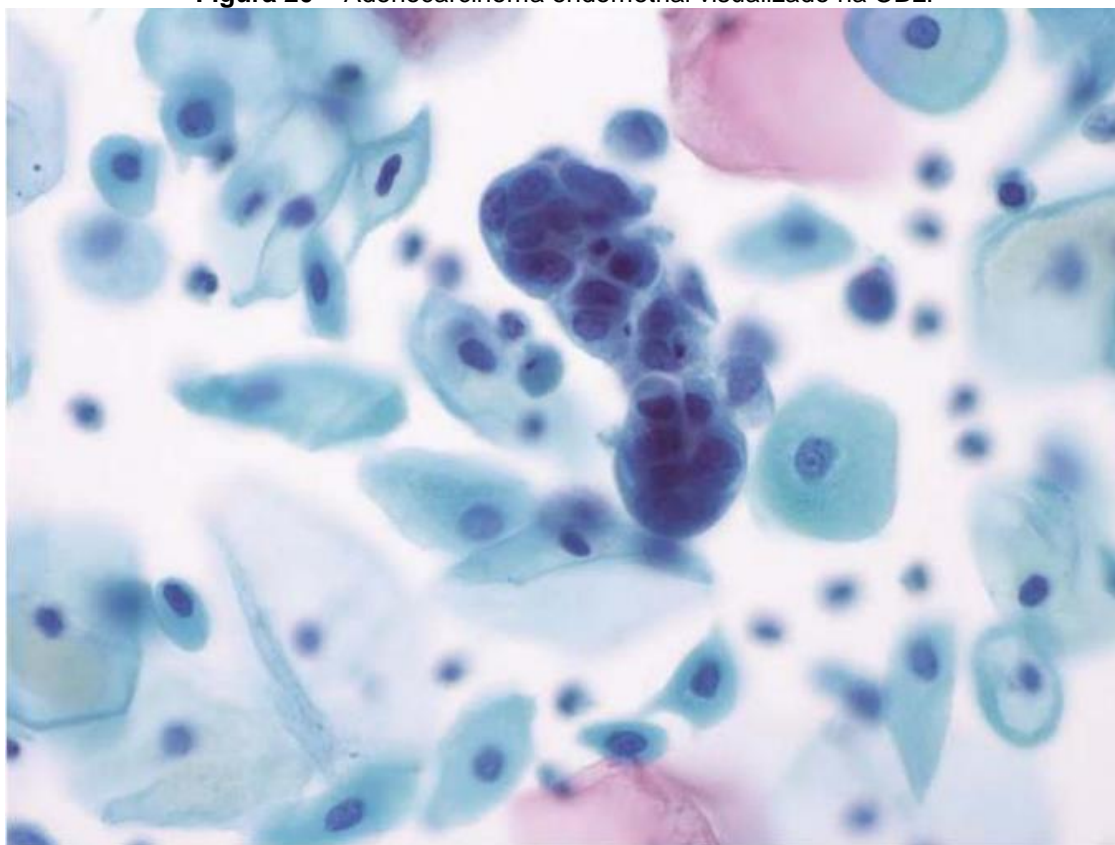
Figura 19 – Adenocarcinoma endometrial de alto grau.



Fonte: Wilbur *et al.*, 2018.

Na CBL, os agrupamentos se distribuem de forma tridimensional, frequentemente em configurações papilares, com núcleos maiores, apresentando cromatina finamente granular. Devido ao seu processamento técnico, a diátese tumoral na CBL é vista de forma diferente da CC, sendo pouco proeminente e de aspecto finamente granular, geralmente observada como detritos coagulados que se acoplam à periferia dos arranjos endometriais (Figura 20) (Wilbur *et al.*, 2018).

Figura 20 – Adenocarcinoma endometrial visualizado na CBL.



Fonte: Wilbur *et al.*, 2018.

2.4.3.1.4 Conduta clínica

Em razão do Sistema Bethesda ser direcionado a citologia cervical, as recomendações de manejo clínico são voltadas para o rastreamento de câncer de colo do útero, fazendo que as diretrizes disponibilizadas sejam frequentemente focadas nos critérios envolvendo alterações de células escamosas superficiais e glandulares endocervicais (Wentzensen *et al.*, 2018).

Em referência aos critérios para células endometriais atípicas e com suspeita de malignidade, recomenda-se o acompanhamento imediato de um clínico e evitar a realização de colposcopia, sugerindo coleta de amostras endometriais para biópsia, além de USTV para avaliação da espessura do endométrio quando suspeito para adenocarcinoma. A repetição do exame também não deve ser considerada, visto que alterações glandulares possuem alto risco para o desenvolvimento de neoplasias (Arshi e Farci, 2022).

2.4.3.2 Sistema Yokohama e a citologia endometrial

Com a necessidade de que neoplasias malignas endometriais fossem detectadas precocemente, vários profissionais da saúde se reuniram em Yokohama, Japão, no ano de 2016, com intuito de aplicar um sistema padronizado para o diagnóstico citológicos de amostras endometriais, o qual foi inspirado no Sistema Bethesda e na classificação histológica definida pela OMS (Yanoh, 2022).

A partir dessa reunião, esses profissionais conseguiram estabelecer o tipo de coleta endometrial necessária e definir seis categorias citomorfológicas, como visualizado no Quadro 2 (Yanoh, 2022).

Quadro 2– Categorias para citologia endometrial segundo o Sistema Yokohama.

TYS 0	Insatisfatória para avaliação
TYS 1	Negativo para malignidade (Endométrio em fase proliferativa, secretora, menstrual, atrófica, alterações reativas benignas, pólipos endometrial, reação Aria-Stella)
TYS 2	Células endometriais atípicas de significado indeterminado (ATEC-US)
TYS 3	Hiperplasia endometrial sem atipia (HE)
TYS 4	Células endometriais atípicas de significado indeterminado em que não pode ser excluído malignidade (ATEC-AE)
TYS 5	Hiperplasia endometrial atípica/Neoplasia Intraepitelial Endometrial (HEA/NIE)
TYS 6	Positivo para malignidade (Carcinoma endometriode, carcinoma de células claras, carcinoma indiferenciado e desdiferenciado, carcinoma misto, carcinoma mesonéfrico, carcinoma de células escamosas, carcinoma mucinoso do tipo gástrico, carcinossarcoma, leiomiossarcoma, sarcoma estromal endometrial, sarcoma uterino indiferenciado, adenossarcoma e tumores extrauterinos).

Fonte: Adaptado de Hirai e Watanabe, 2022.

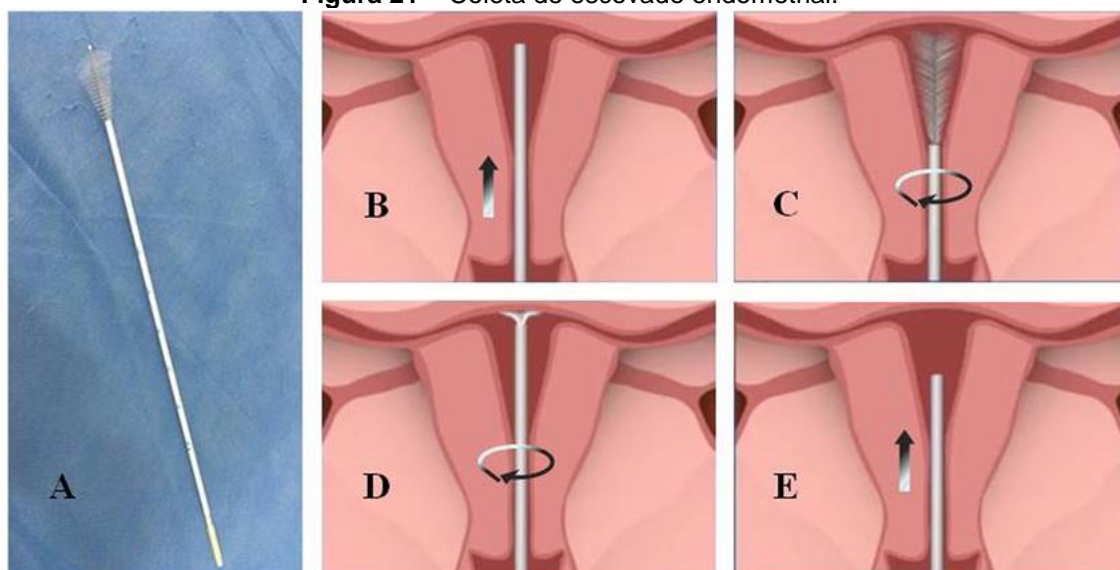
A coleta sugerida para avaliação endometrial determinada pelo Sistema Yokohama surgiu diante das dificuldades observadas nos esfregaços convencionais, em que a presença excessiva de sangue, sobreposição e distorção celular eram fatores frequentemente encontrados durante a investigação de neoplasias endometriais, fatores esses que até hoje complexifica a adoção da citologia como técnica de rastreamento de CE (Norimatsu *et al.*, 2022).

Posto isto, a reunião levou aos profissionais estabelecerem como espécimes aspirados e escovados endometriais e a CBL como técnica de processamento devido as suas vantagens, principalmente no que se refere à redução de excesso de contaminação sanguínea, revelando ser uma ferramenta importantíssima no

diagnóstico citológico de CE, já que este causa constantemente sintomas hemorrágicos (Yanoh, 2022).

A técnica para obter escovados e aspirados endometriais envolve uma série de instrumentos empregados para a realização da coleta. Existem várias escovas disponíveis no mercado como a *Tao Brush™*, *Endobrush®*, *Endopap®* e *Endocyte™*. Mas no geral, o procedimento do escovado se baseia na inserção da escova no canal uterino em um ângulo de 60° a 90°, realizando movimentos suaves de cima para baixo, de modo a coletar as células presentes na parede uterina (Figura 21). Após a coleta, a amostra é diretamente mergulhada em um frasco contendo fixador. Quando comparados ao aspirado, os escovados são mais recomendados, pois são menos invasivos e dolorosos (Kurokawa *et al.*, 2022).

Figura 21 – Coleta de escovado endometrial.



Fonte: Han *et al.*, 2019.

Em relação às categorias, a primeira estabelecida pelo Sistema Yokohama destina-se à avaliação da qualidade da amostra coletada. Como visualizado no Quadro 3, existem vários fatores que implicam o descarte e a rejeição de amostras. Dentre esses fatores, Hirai *et al.*, 2022b reforça que o objetivo da citologia endometrial é analisar células endometriais e estromais, com isso a presença dessas células no esfregaço é de extrema importância para o melhor diagnóstico. Ademais, diante da influência hormonal no endométrio, é essencial que dados

clínicos acerca do estado hormonal sejam informados, bem como uso de medicamentos, visto que alguns destes podem alterar a morfologia celular (Hirai *et al.*, 2022b).

Ademais, o Sistema Yokohama estabeleceu duas categorias, a ATEC-US e a ATEC-AE, que correspondem, respectivamente, ao ASC-US e ASC-H utilizado no Sistema Bethesda para achados citológicos insuficientes de células escamosas de critérios baixa e alta malignidade, mas que, neste Sistema, se direciona a achados endometriais (Yanoh, 2022a).

Quadro 3 – Critérios de adequação de amostras endometriais.

Satisfatório
Amostra rejeitada
Etiquetas desgastadas ou ausentes
Frasco quebrado
Ausência de registro de recebimento
Incompatibilidade entre os dados do registro de recebimento e da amostra
Insatisfatório
Amostras mal fixadas, mal coradas e mal preservadas
Fundo hemorrágico significativo
Distorção de células ou de agrupamento de células
Alteração inflamatória acentuada
Dessecamento
Ausência de informação clínica
Volume celular insuficiente

Fonte: Adaptado de Hirai *et al.*, 2022.

2.4.3.2.1 Negativo para malignidade

A categoria “negativo para malignidade” ou TSY1 é definida para achados endometriais onde características associadas a malignidades estão ausentes. Essa categoria inclui critérios para os possíveis padrões morfológicos: endométrio proliferativo (EP), endométrio secretor (ES), endométrio menstrual (EM), endométrio atrófico (EA) e alterações reativas benignas (Norimatsu *et al.*, 2022b).

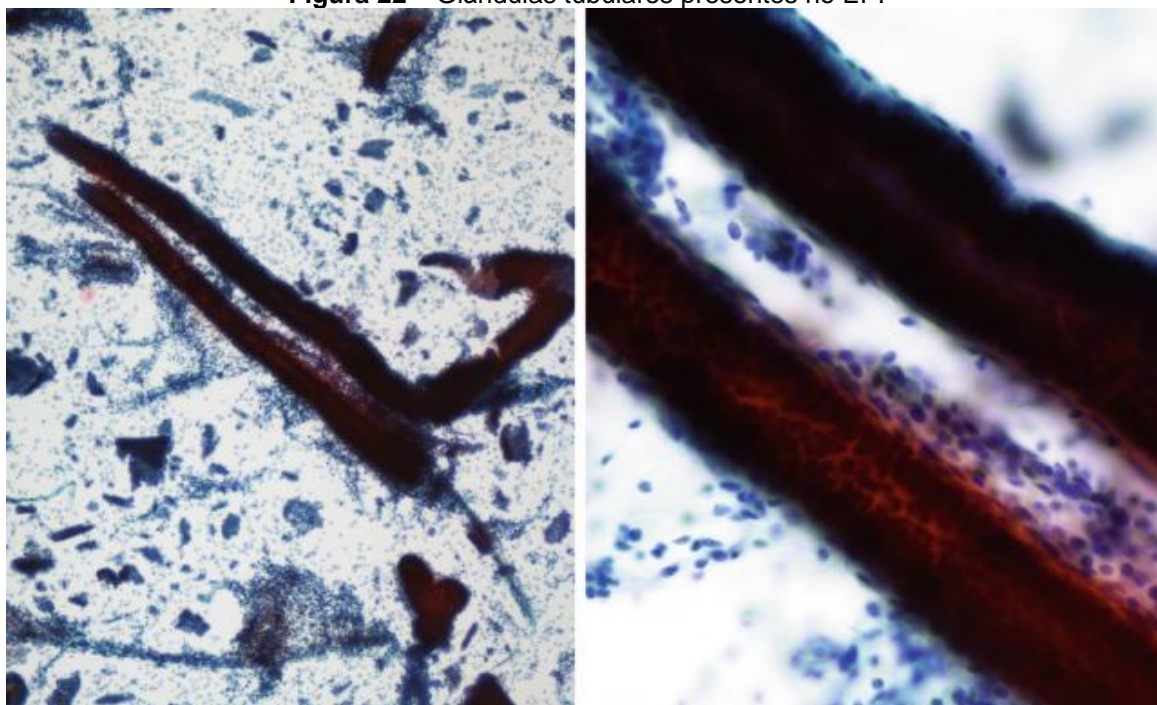
Os aspectos que refletem o endométrio na fase proliferativa consistem em células glandulares endometriais de formato tubular (Figura 22), por vezes retas ou ligeiramente curvilíneas, de largura uniforme. As células estromais se encontram

coesas e nas margens das glândulas (Figura 23). Se porventura há o rompimento ou a abertura dessas estruturas, as glândulas se abrem e formam um padrão de “lâmina” (Figura 25), mostrando-se em uma superfície epitelial, enquanto as células estromais se aderem ao epitélio (Norimatsu *et al.*, 2022b).

Normalmente os núcleos das glândulas em estrutura epitelial estão compactados, com contornos suaves, em formato de charutos ou ovais, com alta relação núcleo-citoplasma. A cromatina é uniformemente dispersa, ao passo que os nucléolos são pequenos (Norimatsu *et al.*, 2022b).

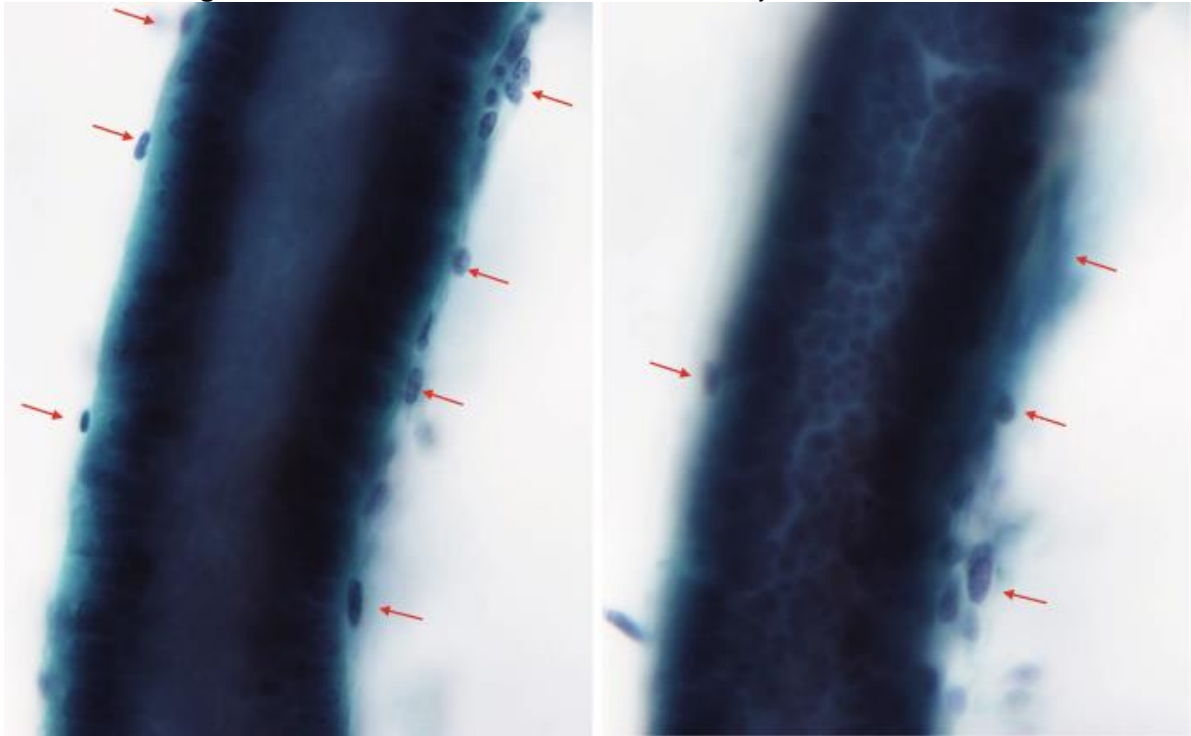
Além do mais, pode ser constatado mitoses e vasos sanguíneos ao fundo (Figura 24), com artérias em espirais, compostas por células endoteliais em feixes alongados (Norimatsu *et al.*, 2022b).

Figura 22 – Glândulas tubulares presentes no EP.



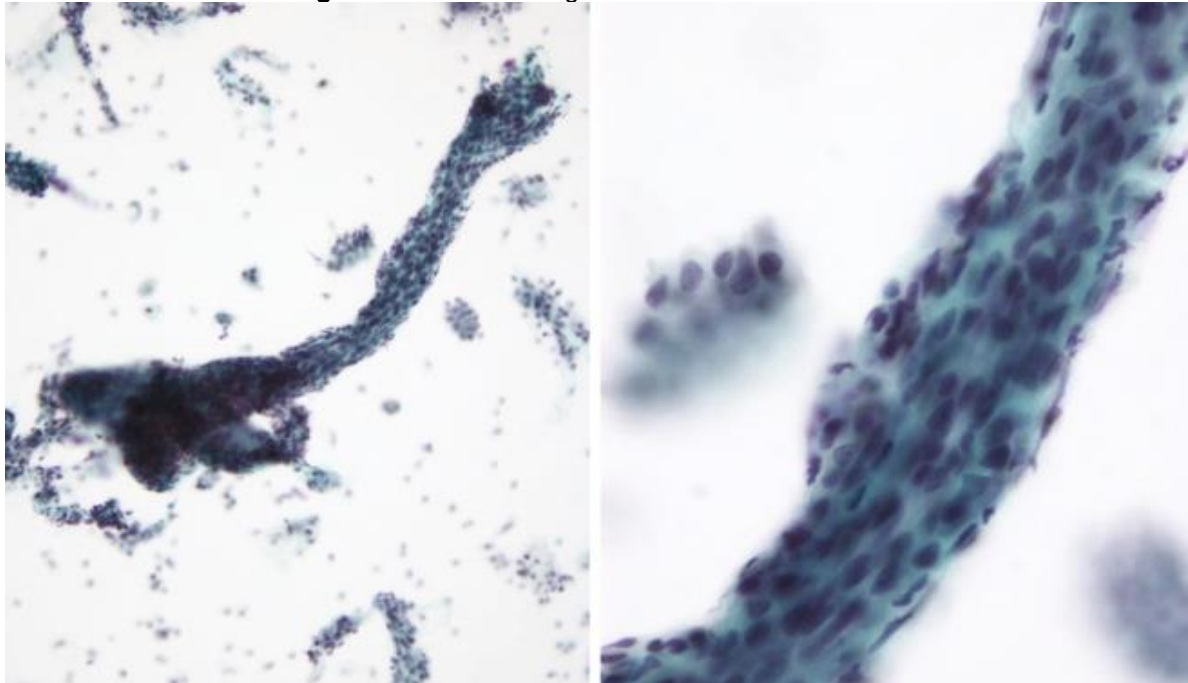
Fonte: Adaptado de Norimatsu *et al.*, 2022b.

Figura 23 – Células estromais aderidas em arranjo tubular endometrial.



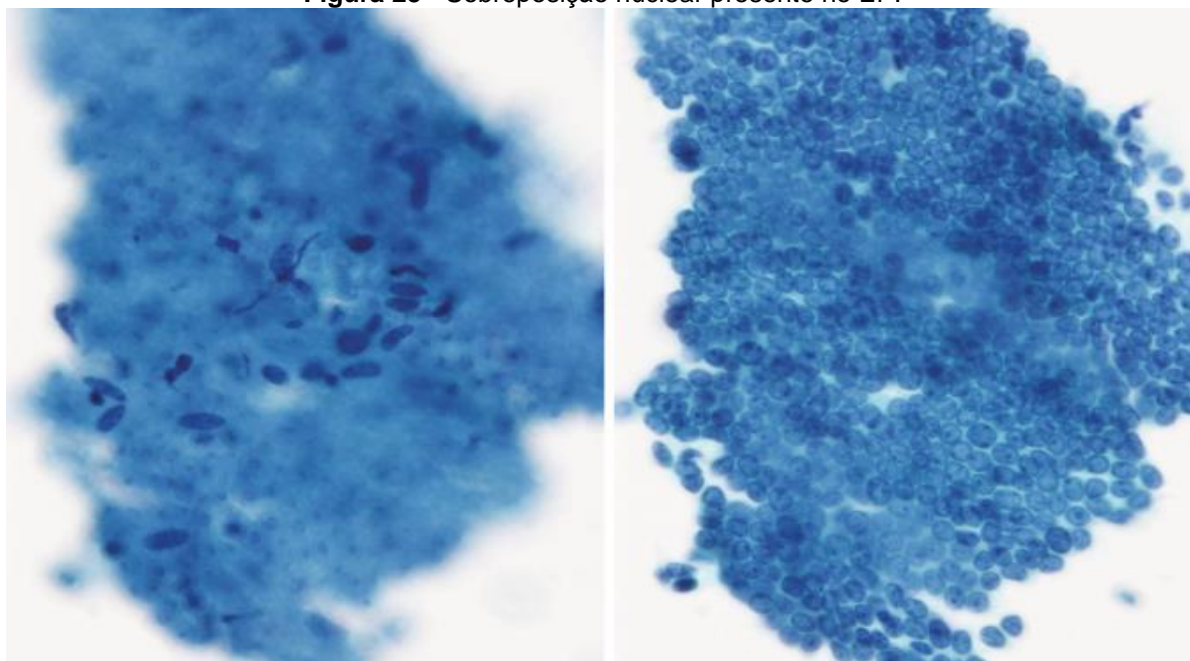
Fonte: Adaptado de Norimatsu *et al.*, 2022b.

Figura 24 – Vasos sanguíneos encontrados no EP.



Fonte: Adaptado de Norimatsu *et al.*, 2022a.

Figura 25 - Sobreposição nuclear presente no EP.

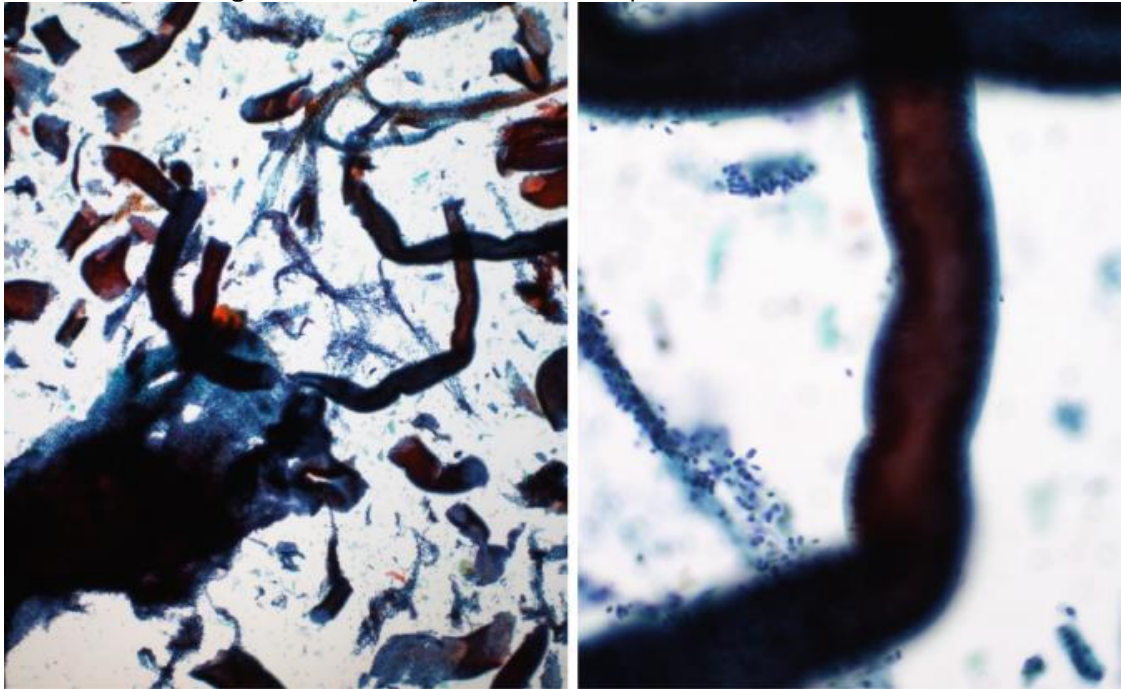


Fonte: Adaptado de Norimatsu *et al.*, 2022a.

Em relação ao ES, este possui características citomorfológicas similares ao do EP (Figura 26), porém no ES as células endometriais se estabelecem em arranjos similares a “favos de mel” (Figura 28-1), com presença de vacúolos citoplasmáticos subnucleares (Figura 27) com espaços vazios perinucleares, células estromais às margens desses arranjos (Figura 28-1) e vasos sanguíneos no plano de fundo (Norimatsu *et al.*, 2022b).

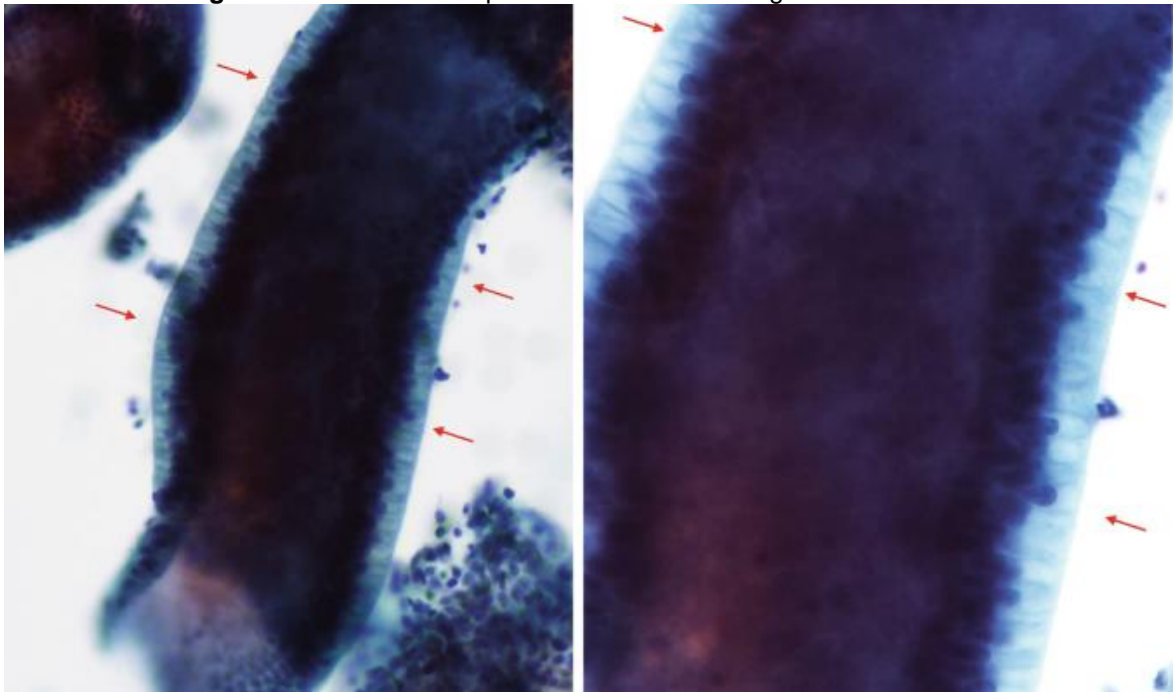
Quanto às células, estas exibem uma relação núcleo-citoplasma menor quando comparada ao EP, com raras figuras mitóticas e nucléolos pequenos e, às vezes, imperceptíveis. Na fase secretora média, elas se tornam maiores, com núcleos mais dilatados e de cromatina fina, em um contorno ondulado; enquanto na fase secretora tardia, elas se configuram de modo tridimensional plissado, com pregas em arranjos similares a um acordeão (Figura 28-2, 28-3 e 29) (Norimatsu *et al.*, 2022b).

Figura 26 - Arranjos endometriais típicos da fase secretória.



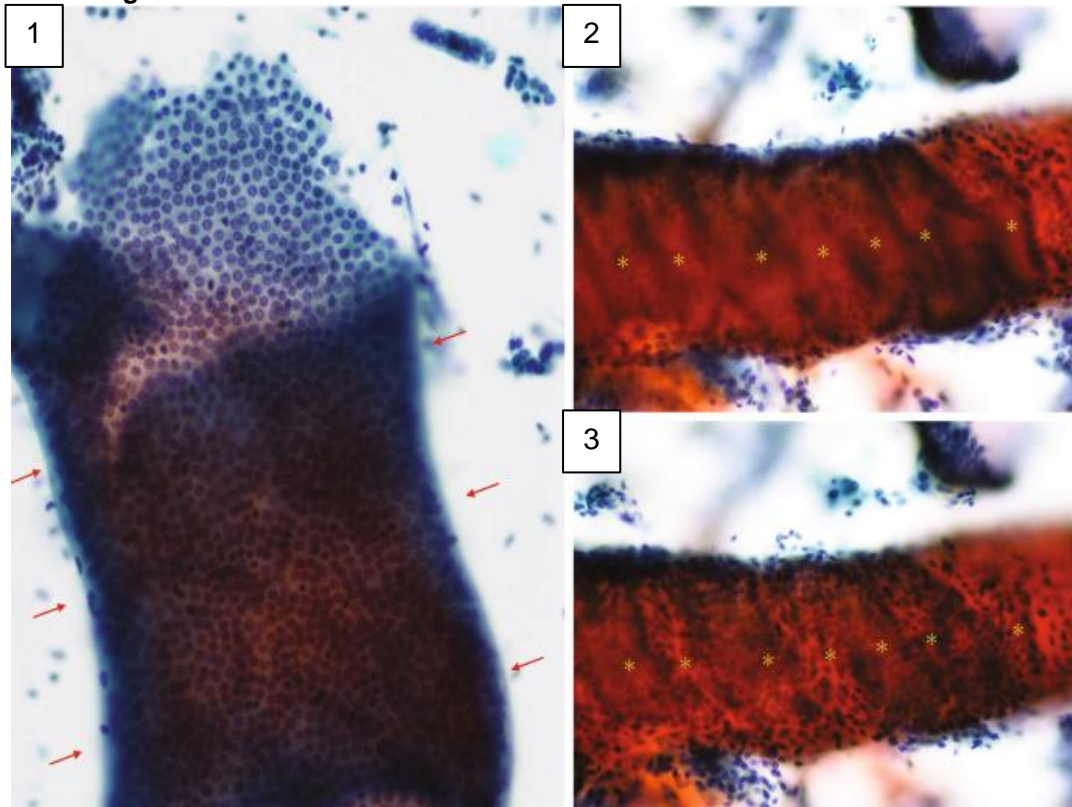
Fonte: Adaptado de Norimatsu *et al.*, 2022b.

Figura 27 - Vacúolos citoplasmáticos em células glândulares do ES.



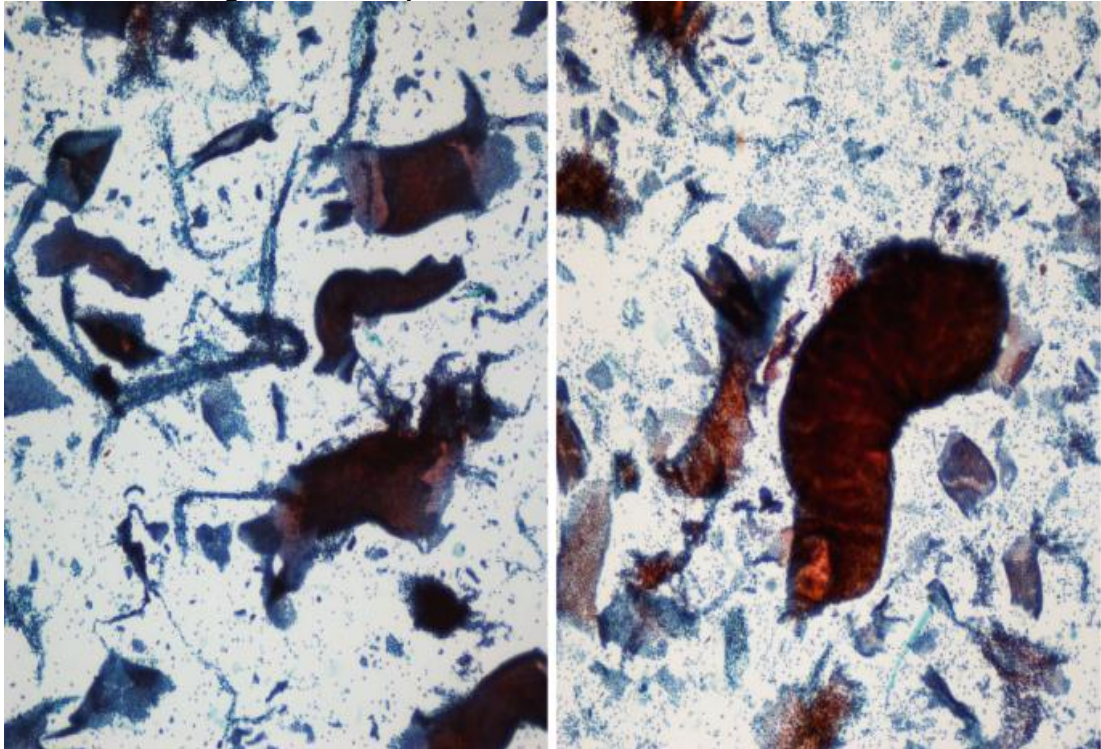
Fonte: Adaptado de Norimatsu *et al.*, 2022b.

Figura 28 - Células endometriais em "favo de mel" e em formato denteado.



Fonte: Adaptado de Norimatsu *et al.*, 2022a.

Figura 29 - Arranjos endometriais em formato de acordeão.

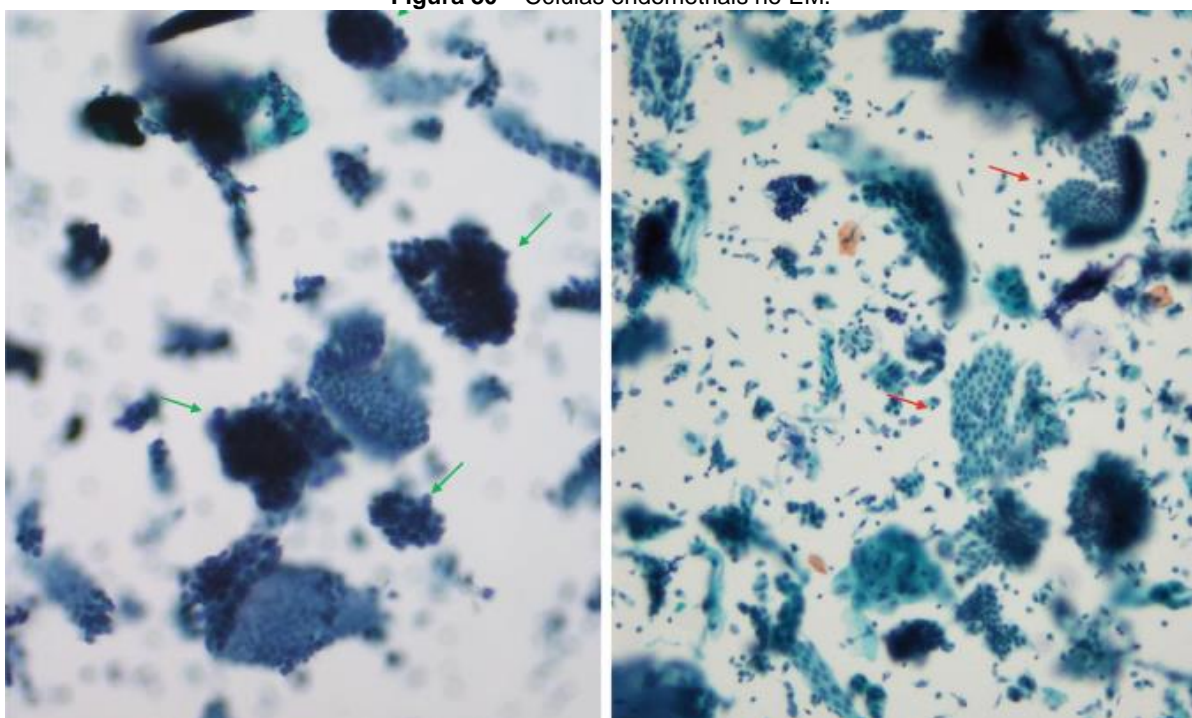


Fonte: Adaptado de Norimatsu *et al.*, 2022b.

Na fase menstrual do ciclo, as células endometriais exibem grande polimorfismo estrutural, mas geralmente elas se mostram de modo agregado e colapsado, em formato de bola compactada e aspecto secretor (Figura 30) (Norimatsu *et al.*, 2022b).

São frequentes a presença de vacúolos em algumas células e quanto aos núcleos, estes são hipercromáticos, com carência de cromatina grosseira e raros pleomorfismos nuclear. No plano de fundo, detritos necróticos, infiltração leucocitária, com granulócitos e neutrófilos, filamentos de fibrina e “poeira nuclear” podem estar presentes (Norimatsu *et al.*, 2022b).

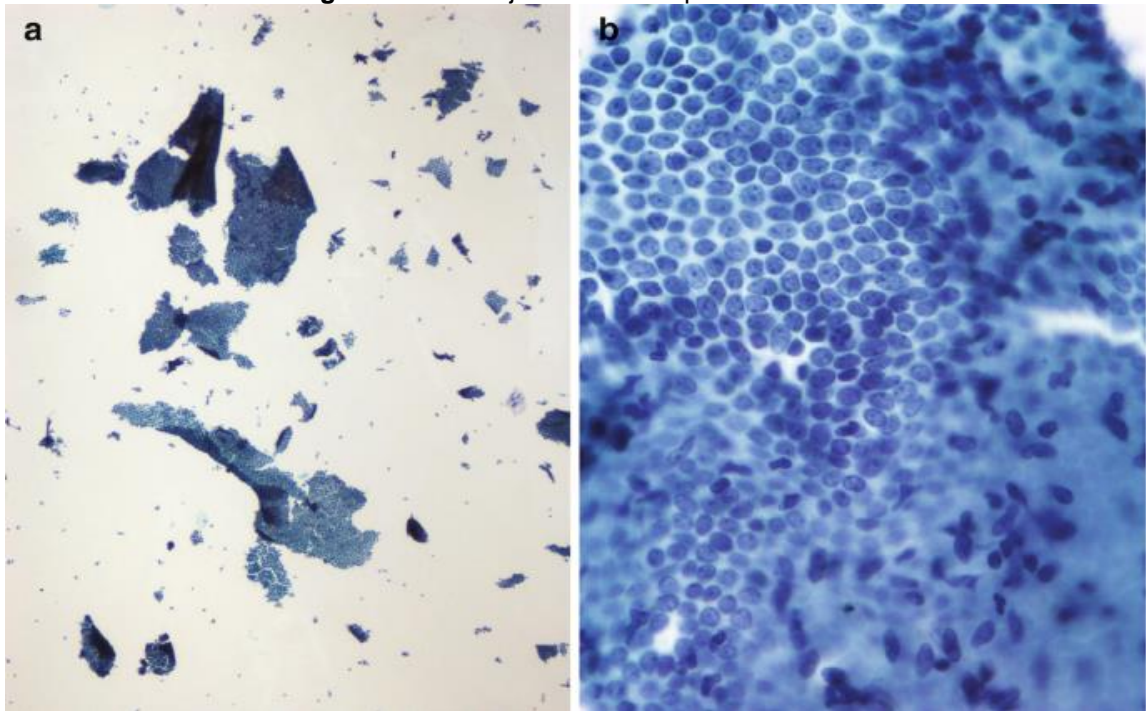
Figura 30 – Células endometriais no EM.



Fonte: Adaptado de Norimatsu *et al.*, 2022b.

As propriedades endometriais encontradas na fase atrófica são bastante similares à da fase proliferativa, porém com pouca aglomeração e sobreposição nuclear, bem como ausência de mitoses. Os núcleos estão dispostos em pequenos agrupamentos em monocamadas, com tamanho redondo e uniforme, ao passo que o citoplasma é distinto e limitado (Figura 31) (Norimatsu *et al.*, 2022b).

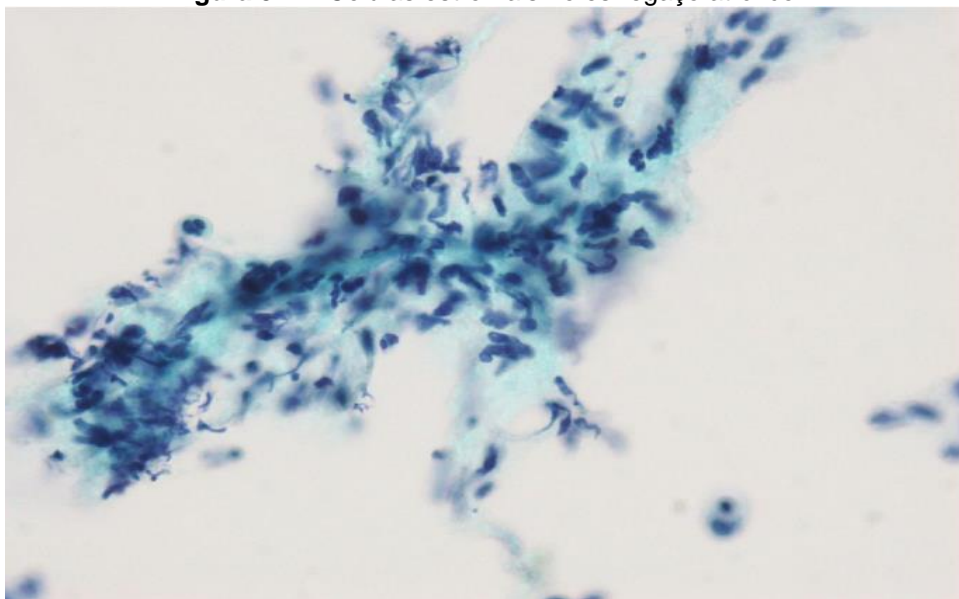
Figura 31 – Arranjo endometrial padrão de EA.



Fonte: Adaptado de Norimatsu *et al.*, 2022a.

As células estromais aparecem em agrupamentos soltos, de maneira similar aos fibroblastos e ao estroma fibroso do SUI, como detritos soltos e esmagados, de coloração azulada (Figura 32) (Norimatsu *et al.*, 2022b).

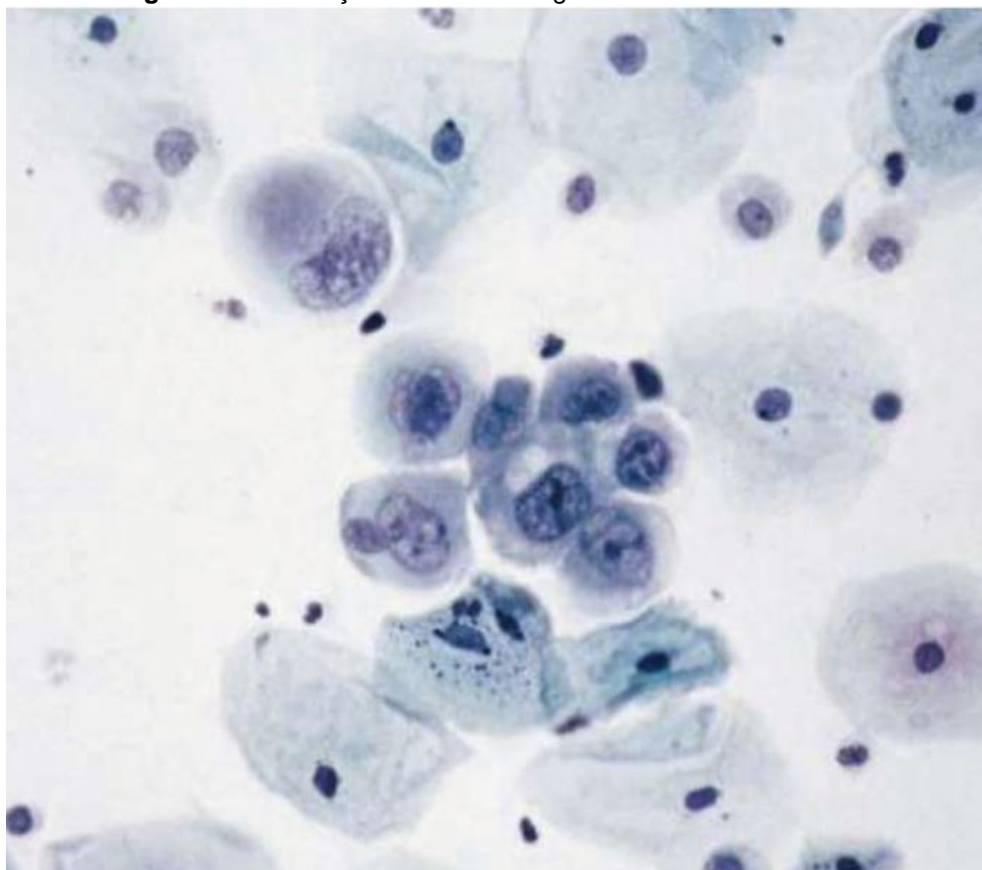
Figura 32 — Células estromais no esfregaço atrófico.



Fonte: Adaptado de Norimatsu *et al.*, 2022a.

As células glandulares endometriais podem demonstrar algumas variações estruturais quando submetidas a alterações reativas benignas. Em casos de mulheres sob o uso de dispositivo intrauterino (DIU), nota-se que as células endometriais estão em conformações similares daqueles presentes em amostras cervicais, com núcleos aumentados e nucléolos evidentes (Figura 33). Ocasionalmente, é possível observar cromatina distribuída de forma irregular, o que pode mimetizar malignidade, mas, no geral, as células são facilmente confundíveis como histiócito e células endocervicais (Norimatsu *et al.*, 2022b).

Figura 33 – Alterações reativas benignas devido ao uso de DIU.



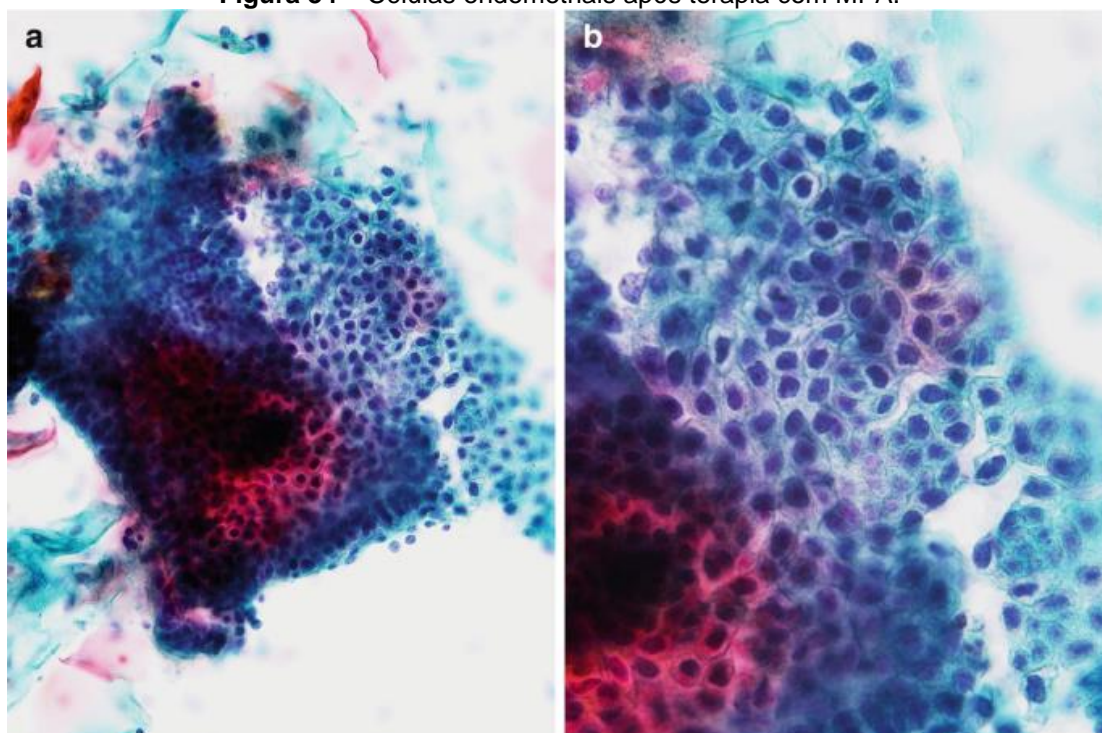
Fonte: Adaptado de Norimatsu *et al.*, 2022b.

Outra alteração reativa que pode ocasionar mudanças ao endométrio é a utilização de medicamentos hormonais, como o acetato de medroxiprogesterona (MPA) e tamoxifeno (TAM) (Norimatsu *et al.*, 2022b).

O MPA é um fármaco progestacional bastante empregado no tratamento de CE de grau 1 ou em mulheres diagnosticadas com hiperplasia endometrial atípica.

Ao ser utilizado, pode causar algumas alterações morfológicas que, por sua vez, são classificadas considerando a eficácia terapêutica. Quando há sucesso terapêutico, as células endometriais mostram-se em um padrão laminar, geralmente em arranjo “favo de mel”, com menos de três camadas de sobreposição nuclear. Os núcleos são ovais e uniformes, enquanto os citoplasmas tendem à oxifilia (Figura 34) (Norimatsu *et al.*, 2022b).

Figura 34 – Células endometriais após terapia com MPA.



Fonte: Adaptado de Norimatsu *et al.*, 2022b.

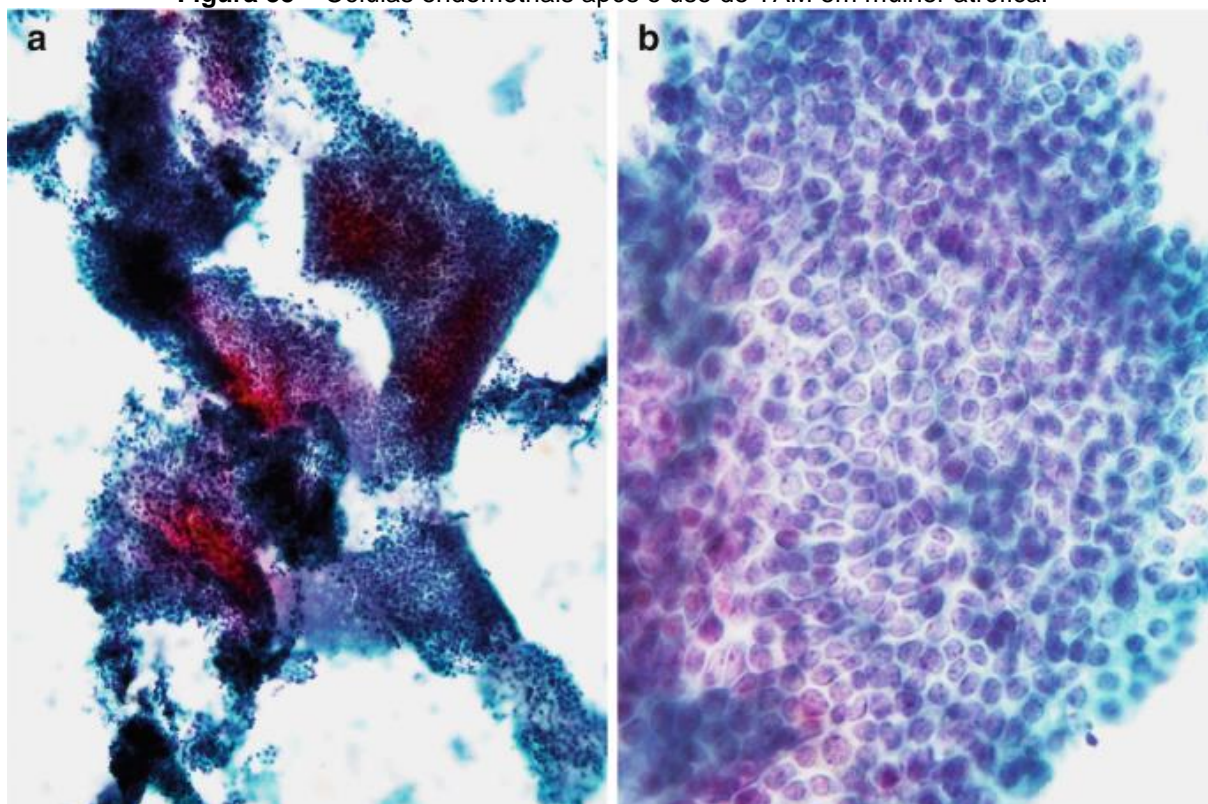
Na ineficácia, formam-se pequenas projeções irregulares marginalizadas nos aglomerados endometriais, que se apresentam em mais de três camadas de sobreposição nuclear. No aparecimento da atipia nuclear, mas sem classificação de alto grau e que cuja malignidade ainda está indeterminada, recomenda-se que o caso seja definido como ATEC-AE. Porém, caso a atipia nuclear seja de alto grau, determina-se diagnóstico de HEA ou até mesmo de CEE, seguido de biópsia (Norimatsu *et al.*, 2022b).

Em relação ao TAM, este é um fármaco inibidor de competitivo de estradiol cujo uso é amplamente sugerido para o tratamento de câncer de mama e prevenção

de osteoporose em pós-menopausadas. Apesar do sucesso terapêutico, estudos revelaram que o seu uso contínuo leva ao aparecimento de CE e tromboembolismo (Norimatsu *et al.*, 2022b).

Após a terapia pelo TAM, a mucosa endometrial pode se encontrar de forma atrófica ou hiperplásica (proliferativa). A atrofia na mucosa endometrial é indicativo de ausência de alteração patológica e é caracterizada por células endometriais em monocamadas, com menos de três camadas de sobreposição nuclear (Figura 35). As células estromais aparecem isoladamente ou em pequenos grupos e, ao fundo, é comum encontrar macrófagos (Norimatsu *et al.*, 2022b).

Figura 35 – Células endometriais após o uso de TAM em mulher atrófica.

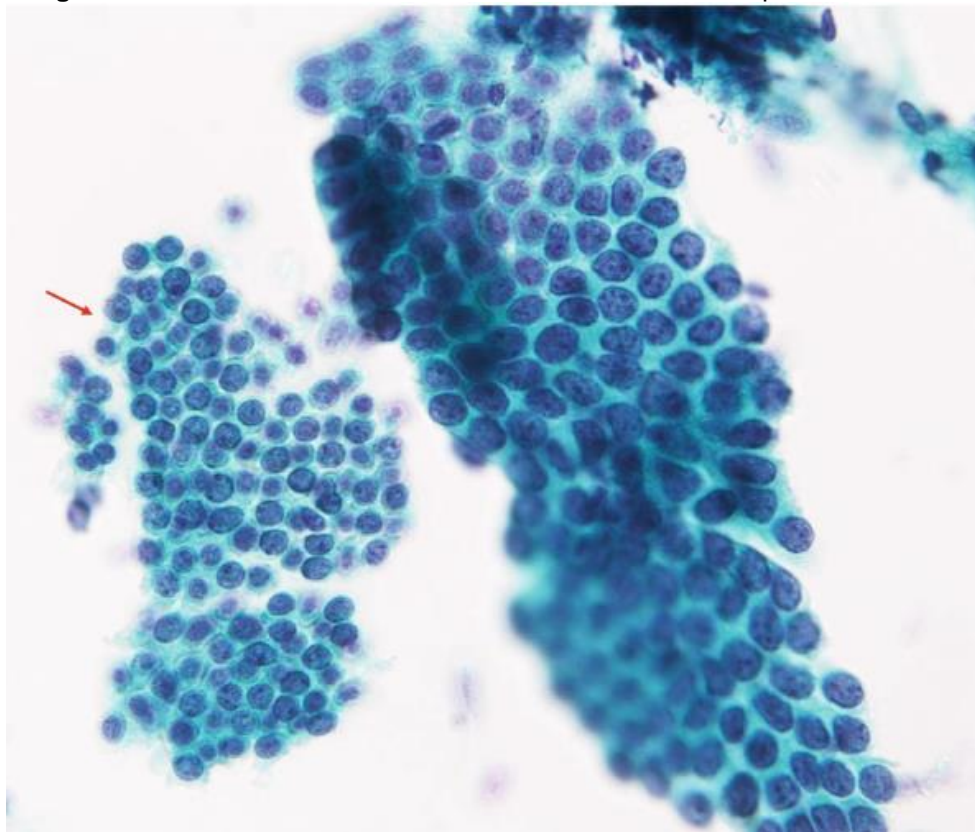


Fonte: Adaptado de Norimatsu *et al.*, 2022b.

No que se refere a mucosa endometrial proliferativa, esta, diferentemente da atrófica, exhibe grandes aglomerados com mais de três camadas de sobreposição nuclear. Quando esses aglomerados não apresentam atipias nucleares, sugere-se ausência de malignidade. Se há presença de anisocariose, cariomegalia, nucléolo

evidente e sobreposição nuclear em menos de três camadas, deve-se interpretar como ATEC-US (Figura 36) (Norimatsu *et al.*, 2022b).

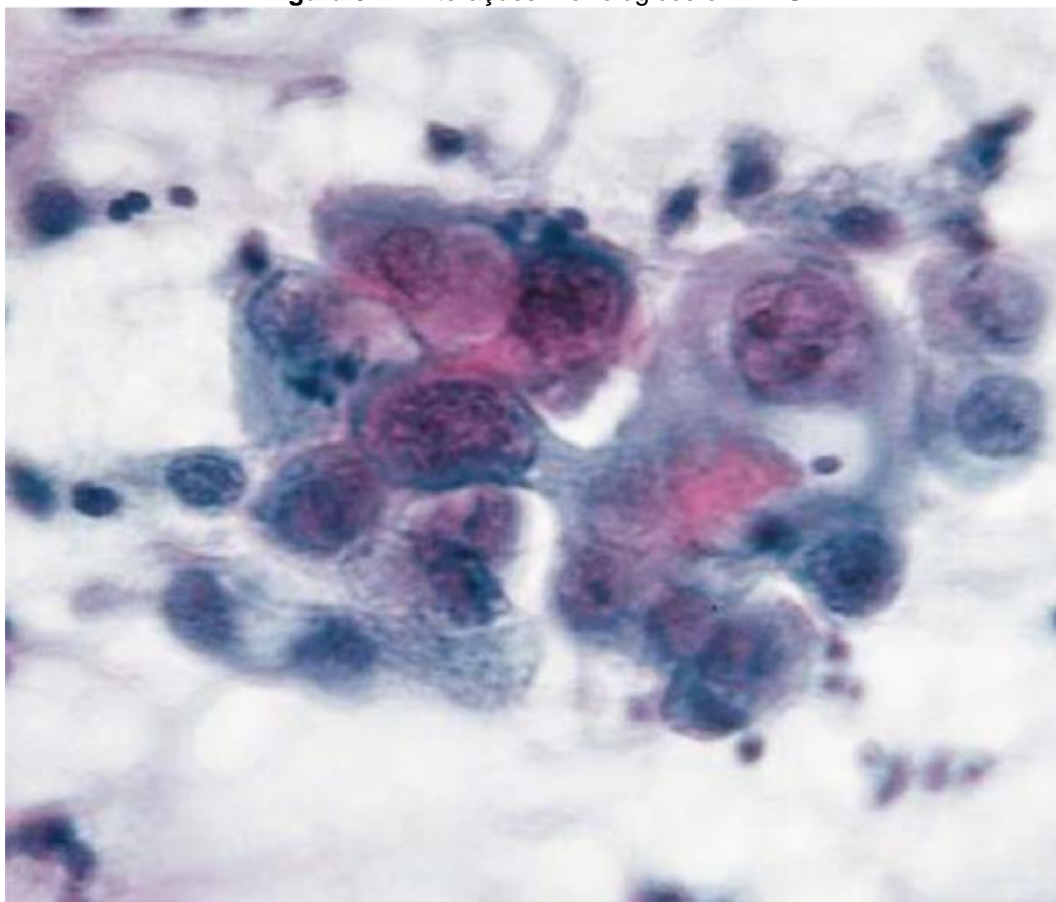
Figura 36 – Células endometriais definidas como ATEC-US após uso de TAM.



Fonte: Adaptado de Norimatsu *et al.*, 2022b.

Também é possível observar alterações morfológicas endometriais em reações de Arias-Stella (RAS), um fenômeno benigno e fisiológico associado à presença de tecido coriônico, frequentemente resultado de uma doença trofoblástica e gravidez intra ou extrauterina. Os achados citomorfológicos relacionados a RAS são citoplasmas vacuolados, inclusões intranucleares, núcleos nus e hiper cromáticos, alguns como anisocariose e cromatina distribuída de modo regular (Figura 37) (Norimatsu *et al.*, 2022b).

Figura 37 – Alterações morfológicas em RAS.



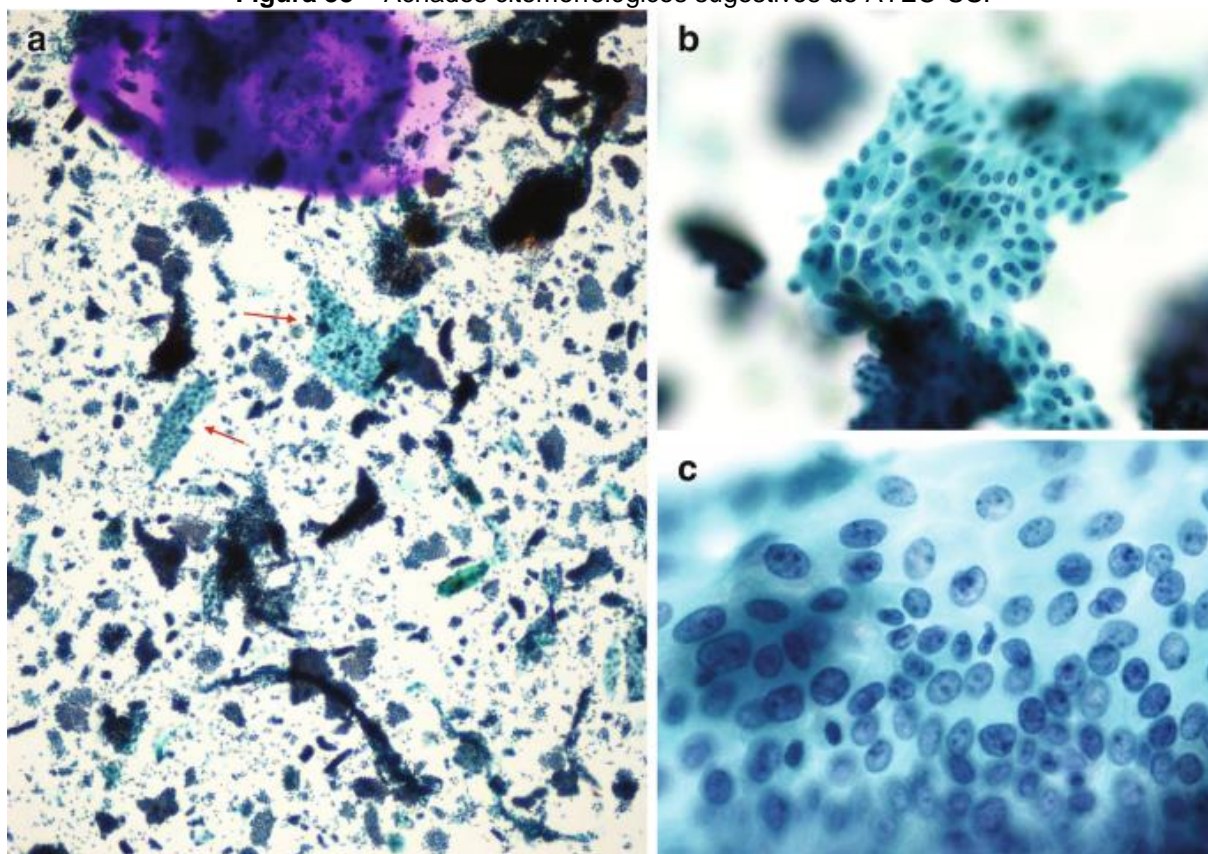
Fonte: Adaptado de Norimatsu *et al.*, 2022b.

2.4.3.2.2 Células atípicas de significado indeterminado

A ATEC-US é uma categoria em caso de achados insuficientes, quando há presença de células endometriais atípicas, mas essa observação é limitada devido à presença de alterações metabólicas, metaplásicas e interferências iatrogênicas. O aparecimento desses achados nem sempre sugere biópsia subsequente, ao menos que eles persistam de modo contínuo (Yanoh, 2022b)

Os critérios citomorfológicos incluem aglomerados de menos de três camadas, citoplasmas metaplásicos, ausência de fundo necrótico e células atípicas isoladas (Figura 38) (Yanoh, 2022b).

Figura 38 – Achados citomorfológicos sugestivos de ATEC-US.



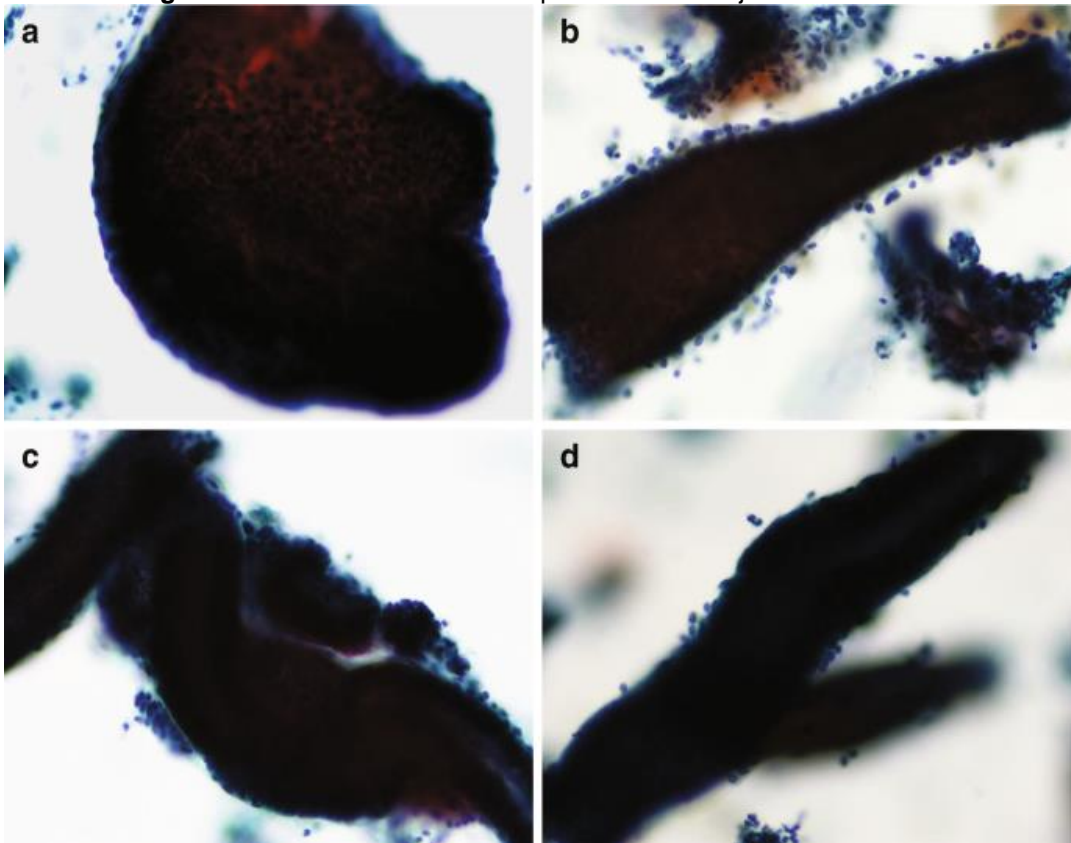
Fonte: Adaptado de Norimatsu *et al.*, 2022a.

2.4.3.2.3 Hiperplasia endometrial

A hiperplasia endometrial sem atipia (HE) ou TSY3, também chamada de hiperplasia glandular cística ou hiperplasia adenomatosa, é uma condição proliferativa endometrial sem presença de características morfológicas atípicas (Maeda; Nishikawa; Norimatsu, 2022).

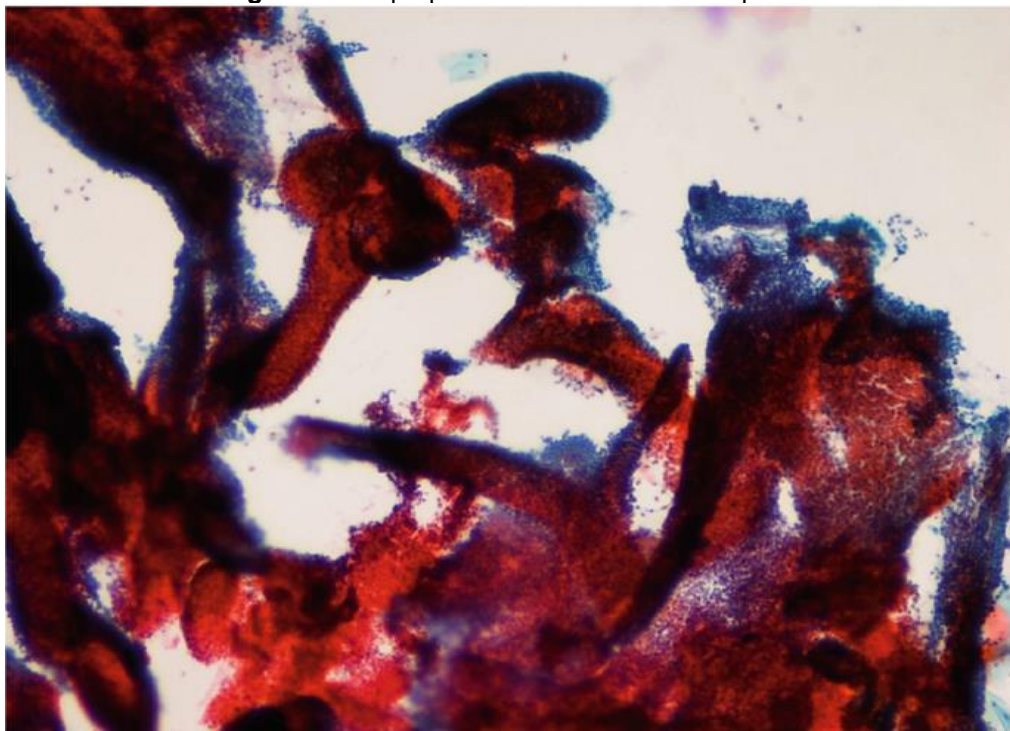
Os critérios citomorfológicos consistem em aglomerados de glândulas endometriais em arranjos ramificados, regulares e expandidos, com sobreposição nuclear em até três camadas, ausência de núcleos atípicos e mitose ocasionais (Figura 40). As células estromais encontram-se em torno desses aglomerados (Figura 39) (Maeda; Nishikawa; Norimatsu, 2022).

Figura 39 - Células estromais acopladas aos arranjos endometriais.



Fonte: Maeda; Nishikawa; Norimatsu, 2022.

Figura 40 - Hiperplasia Endometrial sem atipias.



Fonte: Maeda; Nishikawa; Norimatsu, 2022.

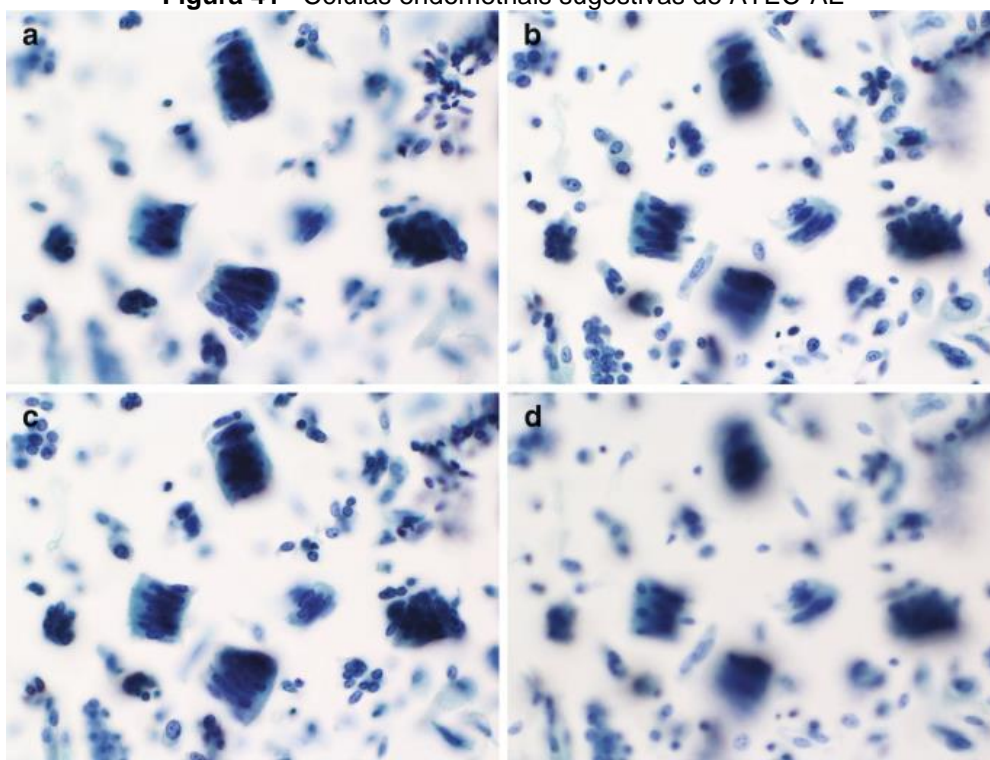
2.4.3.2.4 Células atípicas de significado indeterminado não excluindo malignidade

Quando os achados não são suficientes para o categorizar como neoplasia maligna, recomenda-se hiperplasia endometrial atípica/neoplasia intraepitelial endometriode (HEA/NIE) ou TSY4. Geralmente, isso acontece quando a quantidade de células atípicas é pouco abundante ou se essas alterações são provocadas por processos inflamatórios, hormonais incomuns ou iatrogênicos (Maeda *et al.*, 2022)

Para essa categoria, os critérios citomorfológicos consistem na presença de aglomerados compostos por células metaplásicas em efeitos de protrusão irregular com sobreposição nuclear em mais de três camadas (Figura 41) (Maeda *et al.*, 2022)

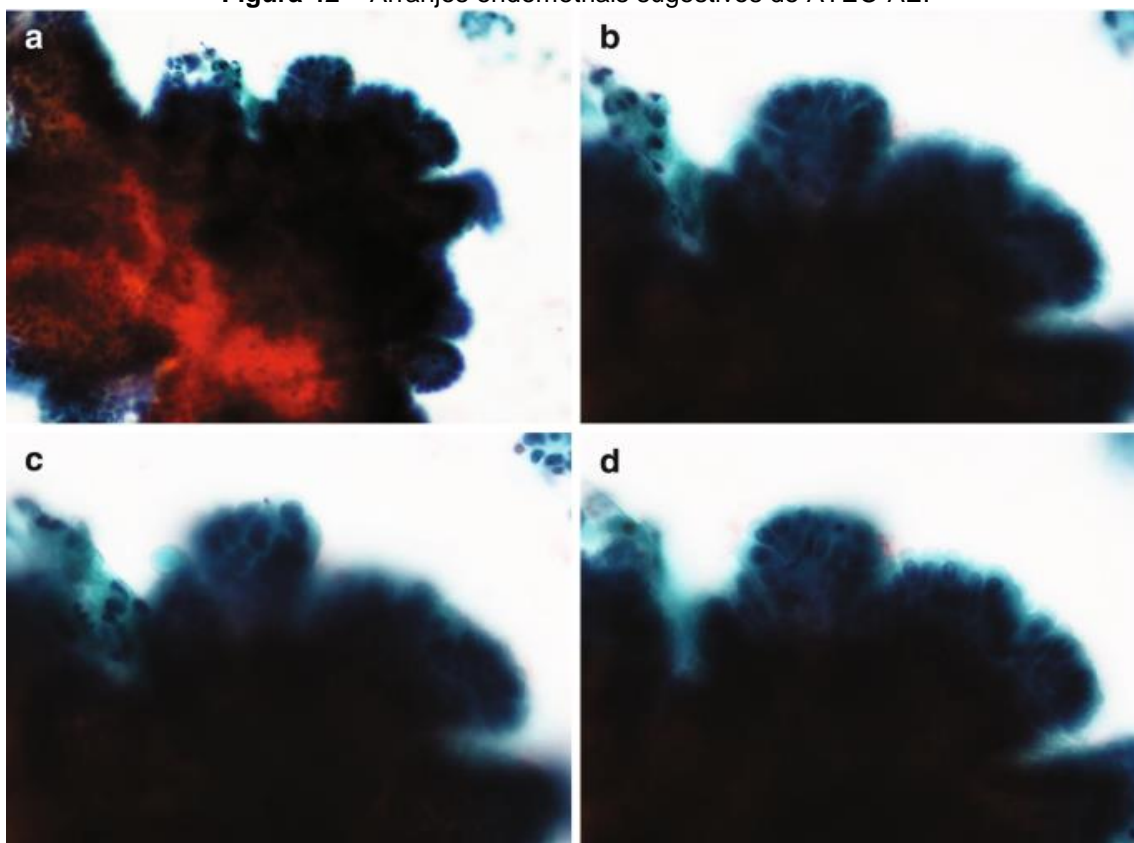
Nas células, o citoplasma metaplásico encontra-se denso e nos núcleos se observa discreta anisocariose, em alguns casos cariomegalia, nucléolos proeminentes (Figura 42) (Maeda *et al.*, 2022).

Figura 41– Células endometriais sugestivas de ATEC-AE



Fonte: Adaptado de Norimatsu *et al.*, 2022b.

Figura 42 – Arranjos endometriais sugestivos de ATEC-AE.

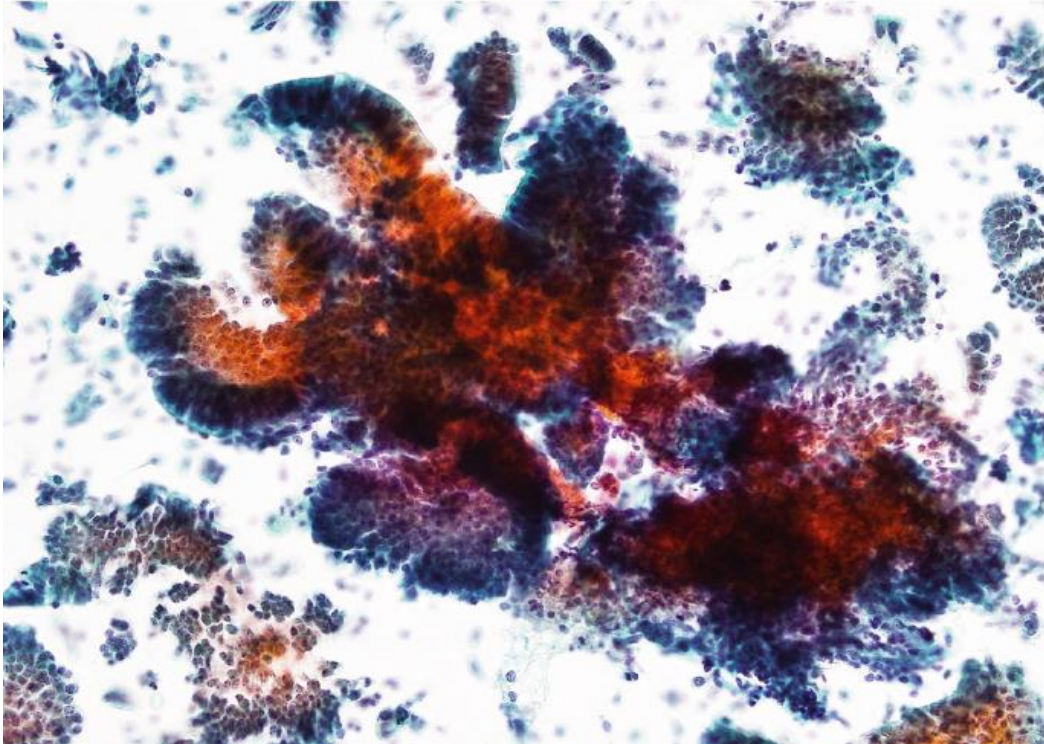


Fonte: Adaptado de Norimatsu *et al.*, 2022b.

2.4.3.2.5 Hiperplasia endometrial atípica

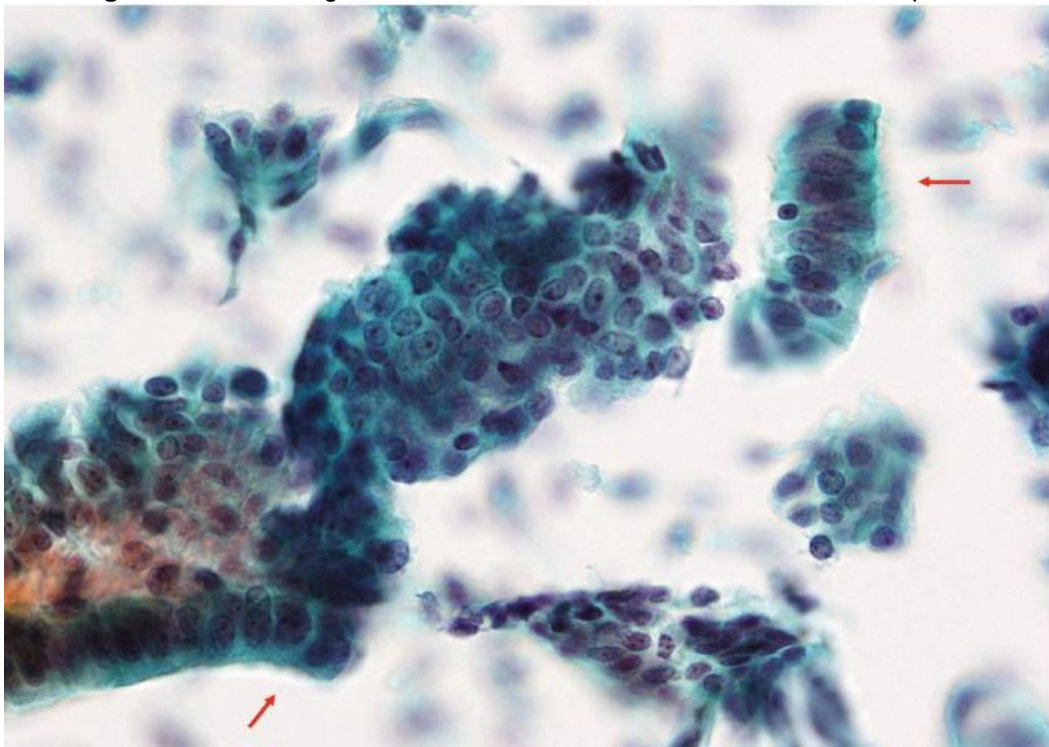
A hiperplasia endometrial atípica (HEA) ou TSY5 é o crescimento exacerbado de células glandulares endometriais anormais. Segundo Maeda, Kawahara e Norimatsu (2022), os critérios citomorfológicos englobam numerosos aglomerados expandidos e ramificados de células glandulares endometriais irregulares, excedendo três camadas de sobreposição nuclear. É frequente observar mitoses e células com núcleos se direcionando à periferia e apresentando edema, anisocariose, cromatina granular e nucléolos proeminentes (Figura 43 e 44) (Maeda; Kawahara; Norimatsu, 2022).

Figura 43 - Hiperplasia Endometrial Atípica.



Fonte: Maeda; Kawahara; Norimatsu, 2022.

Figura 44 – Células glandulares endometriais ciliadas com núcleos atípicos.



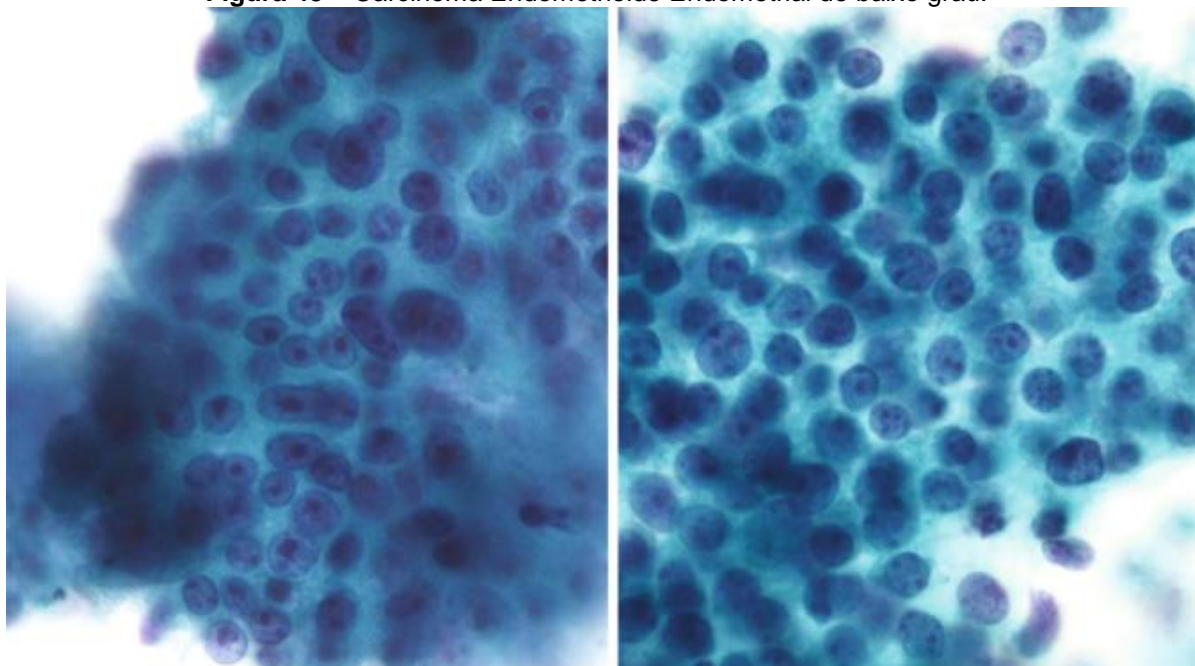
Fonte: Maeda; Kawahara; Norimatsu, 2022.

2.4.3.2.6 Positivo para malignidade

De acordo com Maeda *et al* (2022), a categoria ~positivo para malignidade ou TSY6 inclui três tipos de carcinoma: endometriode endometrial (CEE), seroso (CS) e de células claras (CCC) (Maeda *et al.*, 2022).

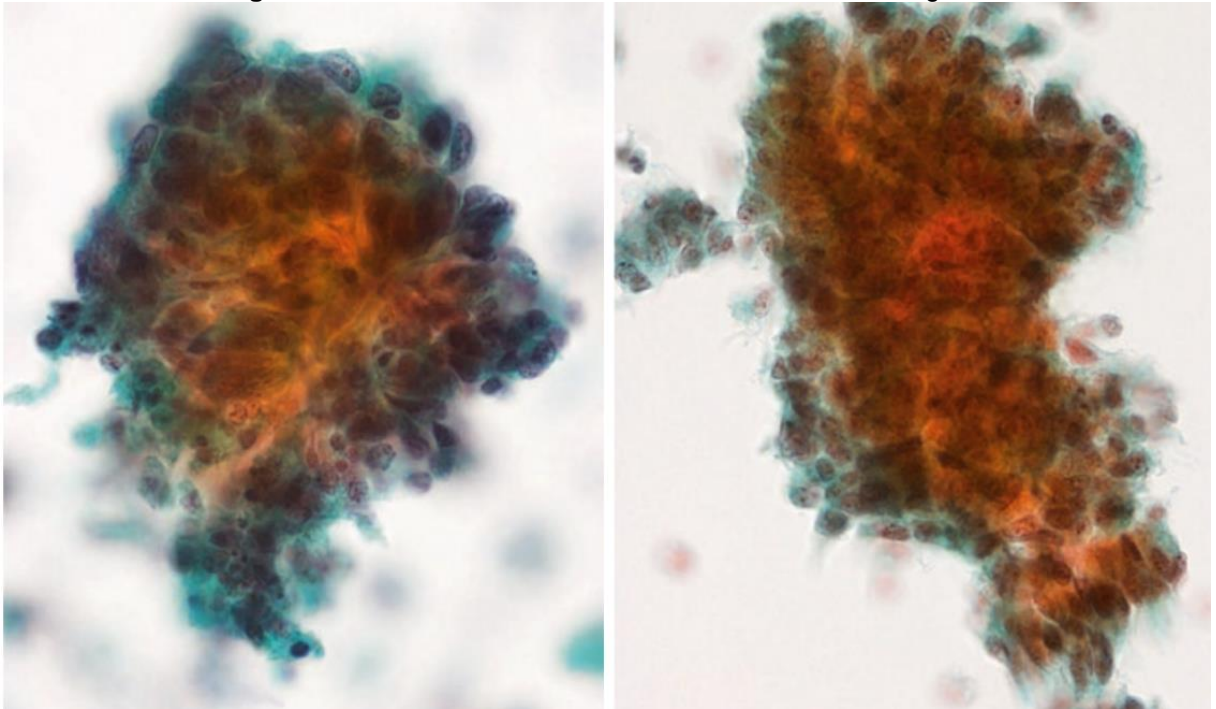
Para o CCE, os critérios compreendem em agrupamentos com protuberâncias irregulares e de tamanho variado, sobreposição nuclear excedendo três camadas, com ausência de células estromais contornando-os. Por vezes, é possível observar lúmens nesses aglomerados, com células exibindo núcleos projetando-se para periferia, anisocariose, edema, cromatina irregular e grosseira, bem como nucléolos proeminentes; mitoses e diátese tumoral (Figura 45 e 46) (Maeda *et al.*, 2022).

Figura 45 – Carcinoma Endometriode Endometrial de baixo grau.



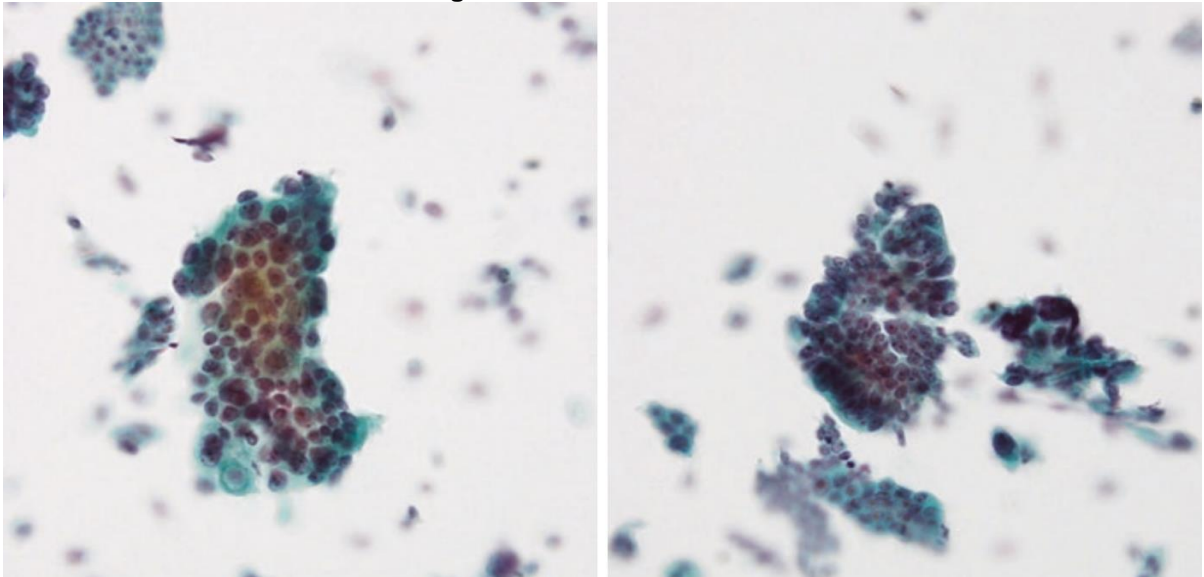
Fonte: Norimatsu *et al.*, 2022a.

Figura 46 – Carcinoma Endometriode Endometrial de alto grau.



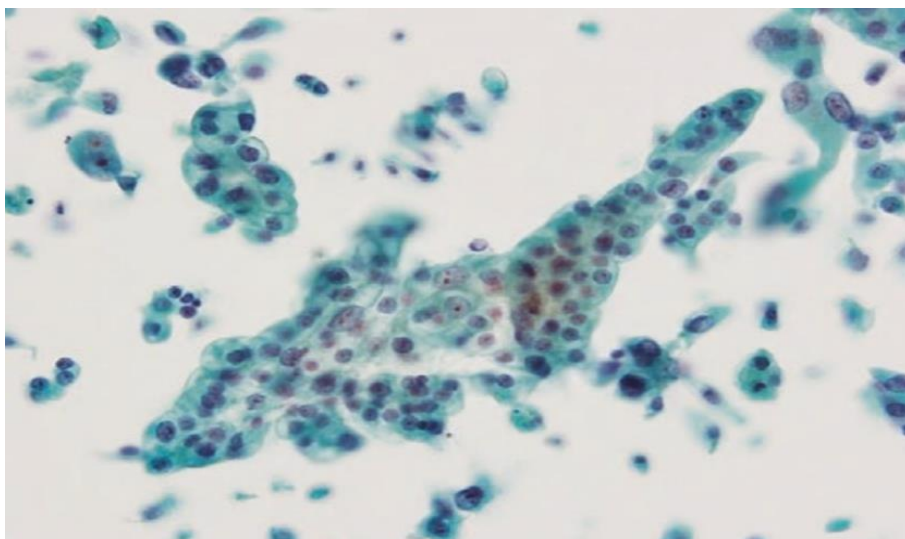
Fonte: Adaptado de Norimatsu *et al.*, 2022b.

No que respeita aos critérios para CS, estes consistem na presença de pequenos aglomerados irregulares, com sobreposição nuclear acima de três camadas, alta atividade mitótica, diátese tumoral e presença de corpos de psamoma. As células arranjam-se constantemente em sincícios multinucleados, os citoplasmas exibindo coloração verde-clara, enquanto os núcleos são pleomórficos, apresentando cariomegalia, cromatina grosseira, nucléolos grandes e eosinofílicos (Figura 47) (Maeda *et al.*, 2022).

Figura 47 - Carcinoma seroso.

Fonte: Maeda *et al.*, 2022

Os critérios citomorfológicos para CCC incluem pequenos agrupamentos papilares, semelhantes a folhas, com discreta sobreposição nuclear. As células projetam-se para margem do agrupamento e exibem baixa relação núcleo-citoplasma, possuindo citoplasma abundante, claro e núcleos ovais ou redondo, cromatina finamente granular, de nucléolos grandes e eosinofílicos (Figura 48) (Maeda *et al.*, 2022).

Figura 48 - Carcinoma de células claras.

Fonte: Maeda *et al.*, 2022.

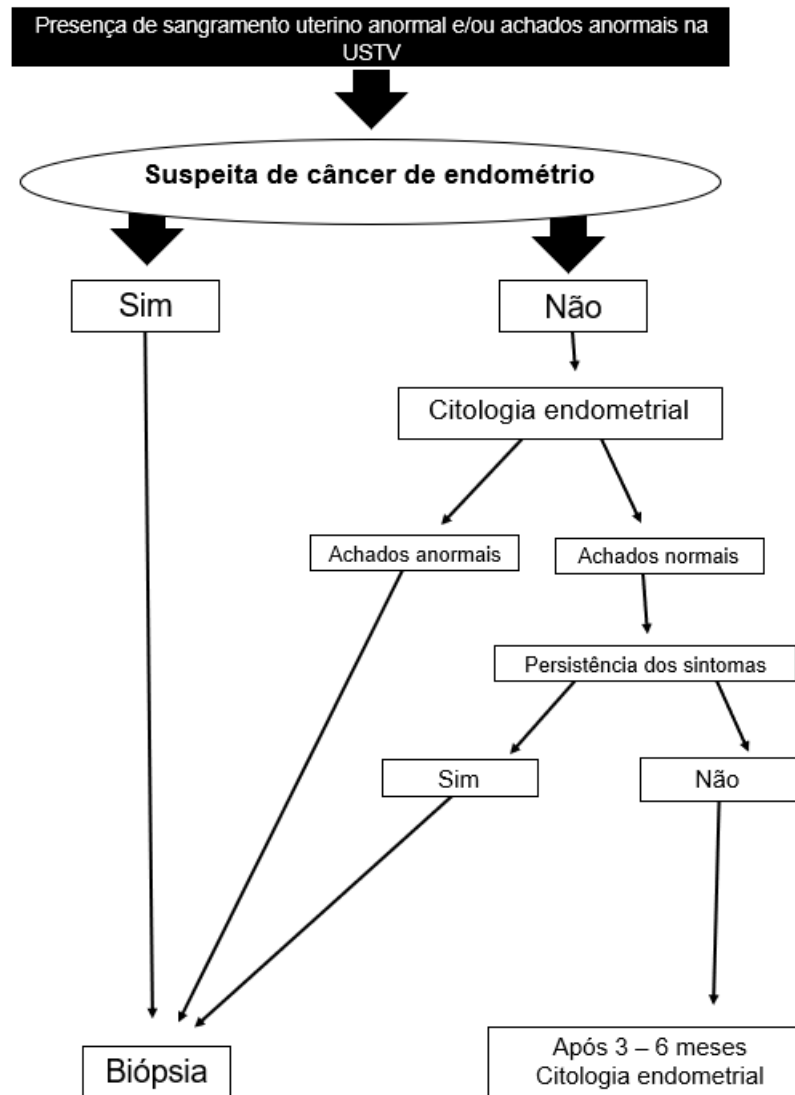
2.4.3.2.7 Conduta clínica

Como o rastreamento citológico para o CE ainda continua sendo discreto, recente e pouco aplicado no mundo, o manejo clínico apresentado pelo Sistema Yokohama empregando a CBL ainda é restrito somente às instituições japonesas (Kurokawa *et al.*, 2022).

No geral, o manejo sugere a aplicação da coleta e exame para pacientes suspeitas de CE. As mulheres são entrevistadas para verificar a presença de sintomas ou gravidez, caso grávidas, não se recomenda a coleta. Também é necessário disponibilizar informações sobre a data do último ciclo menstrual, já que fatores hormonais podem interferir nos achados citológicos (Kurokawa *et al.*, 2022).

A representação esquemática da conduta clínica pode ser observada na Figura 49.

Figura 49 - Esquemática de conduta clínica para rastreamento de CE.



Fonte: Adaptado de Kurokawa *et al.*, 2022.

2.4.3.3 A CC e CBL no câncer de endométrio

É de consenso na comunidade científica que a CC não é o melhor método para o rastreamento de CE. Tanto Cibas *et al.* (2018) quanto Kurokawa *et al.* (2022) reforçam que a utilização da CC nas investigações de lesões pré-neoplásicas endometriais pode ser inadequada em virtude de a amostra cervical ser insensível e inespecífica (Cibas *et al.*, 2018; Kurokawa *et al.* 2022).

Em uma metanálise realizada por Wang *et al.* (2023), procurou-se avaliar o desempenho da CBL como ferramenta de rastreamento para CE e o resultado

demonstrou uma média alta de especificidade, que exibiu cerca de 91,2%, e sensibilidade moderada de 86,8%, sendo que esses critérios podem alterar em vista do tipo de processamento empregado (Wang *et al*, 2023)

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do que foi exposto, a citologia revelou ser uma ferramenta bastante relevante no que se refere ao diagnóstico de câncer de endométrio. Apesar da CC apresentar algumas limitações, sabe-se que esta fornece informações que podem auxiliar na detecção precoce desse câncer.

Quanto a CBL, esta não só mostrou ser uma técnica promissora para o rastreamento, mas também demonstrou ser um método diferencial, principalmente quando considerado o Sistema Yokohama, que ao disponibilizar critérios e diretrizes para achados endometriais, pode possibilitar a distinção de diferentes patologias, o que torna a técnica essencial ao manejo clínico, permitindo diagnóstico e tratamento mais direcionado e específico.

Afinal, para evitar o possível avanço do câncer para todo o organismo, facilitar o tratamento e, com isso, as chances de cura, a identificação dos estágios iniciais do CE é de extrema importância para a saúde pública e as técnicas citológicas podem ser ótimas alternativas de diagnóstico, uma vez que possibilitam o rastreamento e a detecção precoce de câncer em mulheres, especialmente as que são assintomáticas.

REFERÊNCIAS

- ARSHI, J.; FARCI, F. Atypical Glandular Cells (AGS). [s.l.] **StatPearls Publishing**, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564318/>. Acesso em: 02 jan. 2024.
- BEAVIS, A. L. *et al.* Prevalence of endometrial cancer symptoms among overweight and obese women presenting to a multidisciplinary weight management center. **Gynecol Oncol Rep**, Netherlands, v. 34: 100643, nov. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016%2Fj.gore.2020.100643>. Acesso em: 24 jul 2023.
- BRAUN, M. M.; OVERBEEK-WAGER, E. A.; GRUMBO, R. J. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. **American Family Physician**, United States, v. 93, n. 6, p. 468–474, mar. 2016. Disponível em: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2016/0315/p468.html>. Acesso em: 15 ago. 2023.
- CANCER COUNCIL NSW. **About cervical cancer**. Dowling Street, Woolloomooloo, Australia: Cancer Council NSW, 2021. Disponível em: <https://www.cancercouncil.com.au/cervical-cancer/about-cervical-cancer/>. Acesso em: 5 jan. 2024.
- CIBAS, E. S. *et al.* Endometrial cells: The how and when of reporting. *In: The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*. [s.l.]: Springer International Publishing, Cham, 2015. p. 91–102. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-319-11074-5_3. Acesso em: 08 dez. 2023.
- CHEEWAKRIANGKRAI, C. *et al.* Health education interventions to promote early presentation and referral for women with symptoms of endometrial cancer. **Cochrane Database Syst Rev.**, England, v. 3, n. 3: CD013253, mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013253.pub2>. Acesso em: 24 jul 2023.
- COSTAS, L.; FRIAS-GOMEZ, J.; GUARDIOLA, M. *et al.* New perspectives on screening and early detection of endometrial cancer. **International journal of cancer**, United States, v. 145, n.12, p. 3194–3206, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.32514>. Acesso em: 14 ago. 2023.
- CRITCHLEY, H. O. D. *et al.* Physiology of the endometrium and regulation of menstruation. **Physiological reviews**, United States, v. 100, n. 3, p. 1149–1179, 2020. Disponível em: [10.1152/physrev.00031.2019](https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2019). Acesso em: 29 dez. 2023.
- CROSBIE, E. J. *et al.* Endometrial cancer. **The Lancet.**, England, v. 399, n.10333, p.1412-1428, abr. 2022. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00323-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00323-3). Acesso em: 31 jul. 2023.
- DASGUPTA, S. The efficiency of cervical pap and comparison of conventional pap smear and liquid-based cytology: A review. **Cureus**, United States, v. 15, n. 11, e48343, nov. 2023. Disponível em: [doi:10.7759/cureus.48343](https://doi.org/10.7759/cureus.48343). Acesso em: 23 dez. 2023.

FEINBERG, J. *et al.* Ten-year comparison study of type 1 and 2 endometrial cancers: risk factors and outcomes. **Gynecol Obstet Invest**, Switzerland, v. 84, n. 3, p. 290-297, mai. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000493132>. Acesso em: 18 jun. 2023.

FREMOND, S. *et al.* The evolving role of morphology in endometrial cancer diagnostics: From histopathology and molecular testing towards integrative data analysis by deep learning. **Frontiers in oncology**, Switzerland, v. 2: 928977, ago. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.928977>. Acesso em: 13 ago. 2023.

FULCINITI, F. *et al.* The Yokohama system for reporting directly sampled endometrial cytology: The quest to develop a standardized terminology. **Diagnostic cytopathology**, United States, v. 46, n. 5, p. 400–412, fev. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/dc.23916>. Acesso em: 13 ago. 2023.

HAN, L. *et al.* An efficacious endometrial sampler for screening endometrial cancer. **Frontiers in oncology**, Switzerland, v. 9, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00067>. Acesso em: 23 dez. 2023.

HASHMI, A. A. *et al.* Morphological spectrum and pathological parameters of type 2 endometrial carcinoma: a comparison with type 1 endometrial cancers. **Cureus**, United States, v. 12, n. 10, e1105, out. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.7759/cureus.11025>. Acesso em: 18 jul. 2023.

HASHMI, A. A. *et al.* Comparison of liquid-based cytology and conventional papanicolaou smear for cervical cancer screening: An experience from Pakistan. **Cureus**, United States, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.7759/cureus.12293>. Acesso em 02 jan. 2024.

HIRAI, Y.; WATANABE, J. Overview of the Yokohama system for reporting endometrial cytology. In: **The Yokohama System for Reporting Endometrial Cytology**. Singapore: Springer Nature Singapore, 2022a. p. 11–17. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-981-16-5011-6_2. Acesso em: 03 jan. 2024.

HIRAI, Y.; WATANABE, J. Pathogenetic bases of the Yokohama system for reporting endometrial cytology. In: **The Yokohama System for Reporting Endometrial Cytology**. Singapore: Springer Nature Singapore, 2022b. p. 19–21. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-981-16-5011-6_3. Acesso em: 04 jan. 2024.

HIRAI, Y. *et al.* Evaluation of sample adequacy: Cytologic criteria. In: **The Yokohama System for Reporting Endometrial Cytology**. Singapore: Springer Nature Singapore, 2022. p. 51–53. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-981-16-5011-6_6. Acesso em: 03 jan. 2024.

HODA, R. S.; VANDENBUSSCHE, C.; HODA, S. A. Liquid-based specimen collection, preparation, and morphology. In: **Diagnostic Liquid-Based Cytology**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2017. p. 1–12.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativa 2023**: incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>. Acesso em: 13 ago. 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos cervicais**. Rio de Janeiro: INCA, 2012. 23 p. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/nomenclatura-brasileira-para-laudos-citopatologicos-cervicais-2012.pdf>. Acesso em: 16 ago. 2023.

ITONAGA, M.; ASHIDA, R.; KITANO, M. The usefulness of liquid-based cytology for endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition of solid pancreatic masses. **Frontiers in medicine**, Switzerland, v. 9: 943792, ago. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.943792>. Acesso em: 12 ago. 2023.

JAIN, V. *et al.* Uterine bleeding: how understanding endometrial physiology underpins menstrual health. **Nature reviews. Endocrinology**, United Kingdom, v. 18, n. 5, p. 290–308, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00629-4>. Acesso em: 12 dez. 2024.

JONES, E. J. *et al.* Detecting endometrial cancer. **The obstetrician & gynaecologist.**, United Kingdom, v. 23, n. 2, p. 103–112, jan. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/tog.12722>. Acesso em: 12 ago. 2023.

LV *et al.* A novel solution configuration on liquid-based endometrial cytology. **PLoS ONE**, United States, v. 13, n. 2, e0190851, 5 fev 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190851>. Acesso em 06 ago 2023.

KUROKAWA, T. *et al.* Endometrial cell sampling procedure to obtain cytologic specimens. In: **The Yokohama System for Reporting Endometrial Cytology**. Singapore: Springer Nature Singapore, 2022. p. 23–30.

MAEDA, Y. *et al.* Malignant Neoplasm. In: **The Yokohama System for Reporting Endometrial Cytology**. Singapore: Springer Nature Singapore, 2022. p. 123–154. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-981-16-5011-6_11. Acesso em: 11 dez. 2023.

MAEDA, Y.; KAWAHARA, A.; NORIMATSU, Y. Endometrial Atypical Hyperplasia/Endometrioid Intraepithelial Neoplasia. In: **The Yokohama System for Reporting Endometrial Cytology**. Singapore: Springer Nature Singapore, 2022. p. 111–122. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-981-16-5011-6_10. Acesso em: 11 dez. 2023.

MAEDA, Y.; NISHIKAWA, T.; NORIMATSU, Y. Endometrial Hyperplasia without Atypia. In: **The Yokohama System for Reporting Endometrial Cytology**. Singapore: Springer Nature Singapore, 2022. p. 103–110. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-981-16-5011-6_9. Acesso em 29 dez. 2023.

MAKKER, V. *et al.* Endometrial Cancer. **Nat. Rev. Dis. Primers**, England, v. 7, n. 1: 88, dez. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00324-8>. Acesso em: 02 ago 2023.

MAKDE, M. M.; SATHAWANE, P. Liquid-based cytology: Technical aspects. **Cyto journal**, United States, v. 19, n. 41, p. 41, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.25259/cmas_03_16_2021. Acesso em: 09 dez. 2023.

MEZEI, Tibor. Current classification systems and standardized terminology in cytopathology. **Revue roumaine de morphologie et embryologie**, Romania, vol. 61, no. 3, p. 655–663, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.47162/rjme.61.3.03>. Acesso em: 27 dez. 2023.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **Endometrial Cancer Treatment (PDQ®)–Patient Version**. United States: NIH, 2020. Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/uterine/patient/endometrial-treatment-pdq>. Acesso em 06 ago. 2023.

MOYER, A. B.; EL-ZAATARI, Z. M.; THRALL, M. J. The effects of the Bethesda System 2014 on endometrial cell reporting and follow-up endometrial biopsies in women 45 years of age and over. **Journal of the American Society of Cytopathology**, United States, v. 7, n. 4, p. 201–204, jul.- ago. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2018.01.003>. Acesso em: 14 ago. 2023.

MURALI, R.; SOSLOW, R. A.; WEIGELT, B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. **The lancet oncology**, England, v. 15, n. 7, p. e268–e278, jun. 2014. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70591-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70591-6). Acesso em: 01 ago 2023.

NAMBIAR, S. *et al.* Improvization of conventional cytology by centrifuged liquid-based cytology in oral exfoliative cytology specimen. **Journal of cytology**, India, v. 33, n. 3, p. 115, jul-set. 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4103/0970-9371.188045>. Acesso em: 12 ago. 2023.

NORIMATSU, Y. *et al.* Algorithmic interpretational and diagnostic approach to endometrial cytology for the Yokohama system. *In: The Yokohama System for Reporting Endometrial Cytology*. Singapore: Springer Nature Singapore, 2022a. p. 31–50. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-981-16-5011-6_5. Acesso em: 02 jan. 2024

NORIMATSU, Y. *et al.* Negative for malignant tumors and precursors: TYS1. *In: The Yokohama System for Reporting Endometrial Cytology*. Singapore: Springer Nature Singapore, 2022b. p. 67–101. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-981-16-5011-6_8. Acesso em: 03 dez. 2023.

OUZZANI, M. *et al.* Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic reviews**, United Kingdom, v. 5, n. 1, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>. Acesso em: 07 jul. 2023.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Endometrial Cancer Treatment (PDQ®)–Patient Version**. USA: NIH, 2020. Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/uterine/patient/endometrial-treatment-pdq>. Acesso em: 07 ago. 2023.

PANGARKAR, M. A. The Bethesda System for reporting cervical cytology. **Cyto journal**, United States, v. 19, n. 28, p. 28, abr. 2022. Disponível em: http://dx.doi.org/10.25259/cmas_03_07_2021. Acesso em: 15 ago. 2023.

Parkway East Hospital. Pap (papanicolaou) smear test. [s.l.]: Parkway East, 2023. Disponível em: <https://www.parkwayeast.com.sg/tests-treatments/pap-smear-test>. Acesso em: 5 dez. 2023.

PAULINO, E. *et al.* Endometrial Cancer in Brazil: Preparing for the Rising Incidence. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, Brazil, v. 40, n. 10, p. 577–579, out. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1673644>. Acesso em: 10 ago. 2023.

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. Endometrial Cancer Screening (PDQ®): Patient Version. *In: PDQ Cancer Information Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute, USA: PDQ, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66051/>. Acesso em: 18 jul. 2023.

ROZEMEIJER, K. *et al.* Comparing SurePath, ThinPrep, and conventional cytology as primary test method: SurePath is associated with increased CIN II+ detection rates. **Cancer causes & control: CCC**, Oxford, UK, v. 27, n. 1, p. 15–25, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10552-015-0678-1>. Acesso em: 22 dez. 2023.

SELLORS, J. R.; SANKARANARAYANAN, R. An introduction to the anatomy of the uterine cervix. *In: Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginners' manual.* France, cap. 1, p. 1-12, 2003. Disponível em: <https://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=1&chap=1> . Acesso em 02 jan. 2024.

SHEN, Y. *et al.* Minimally invasive approaches for the early detection of endometrial cancer. **Molecular cancer**, England, v. 22, n.1, mar. 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12943-023-01757-3>. Acesso em: 10 ago. 2023.

SOROSKY, J. Endometrial Cancer. **Obstetrics & Gynecology.**, United States, v. 120, n. 2 (pt 1), p. 383-397, ago. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e3182605bf1>. Acesso em: 31 jul. 2023.

STERNBERG, A. K. *et al.* How mechanical forces change the human endometrium during the menstrual cycle in preparation for embryo implantation. **Cells.** Basel, Switzerland, v. 10, n. 8, p. 2008, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells10082008>. Acesso em: 18 dez. 2023.

THIYAGARAJAN, D. K.; BASIT, H.; JEANMONOD, R. Physiology, Menstrual Cycle. **StatPearls Publishing**, Treasure Island, Unites States, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500020/>. Acesso em: 01 jan. 2024.

WANG, T. *et al.* Endometrial cytology in diagnosis of endometrial cancer: A systematic review and Meta-analysis of diagnostic accuracy. **Journal of clinical medicine**, Switzerland, v. 12, n. 6, p. 2358, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390%2Fjcm12062358>. Acesso em: 02 jan. 2024.

WATKINS, J. C. *et al.* Endometrial tumor classification by histomorphology and biomarkers in the Nurses' Health Study. **J Cancer Epidemiol.**, Egypt, v. 2021: 8884364, mar. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2021/8884364>. Acesso em: 18 jul. 2023.

WCRF - World Cancer Research Fund International. **Endometrial cancer statistics**. London, UK: WCRF, 2022. Disponível em: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/endometrial-cancer-statistics/>. Acesso em: 10 jul. 2023.

WILBUR, D. C. *et al.* Epithelial Abnormalities: Glandular. In: **The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology**. [S.l.]: Springer International Publishing, Cham, 2015. p. 193–240. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-319-11074-5_6. Acesso em: 08 dez. 2023.

WOLMAN, I. Berek and Novak's Gynecology 15th Edition: Lippincott Williams and Wilkins, 2012, 1560 pp, Hardcover, Rs. 2659 on www.flipkart.com, ISBN-139788184736106, ISBN-10818473610X. **Journal of obstetrics and gynaecology of India**, India, v. 64, n. 2, p. 150–151, 2014.

YANOH, K. Atypical Endometrial Cells (ATEC). In: **The Yokohama System for Reporting Endometrial Cytology**. Singapore: Springer Nature Singapore, 2022. p. 183–193. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-981-16-5011-6_13. Acesso em: 10 dez. 2023.

YEN, T. *et al.* Molecular classification and emerging targeted therapy in endometrial cancer. **Int. J. Gynecol. Pathol.** United States, v.39, n.1, p. 26–35, jan. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/pgp.0000000000000585>. Acesso em: 18 jul. 2023.