

MINISTÉRIO DA SAÚDE



**ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO - FIOCRUZ
CURSO DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL TÉCNICA DE NÍVEL MÉDIO EM
CITOPATOLOGIA**

ADRIANA DE OLIVEIRA SILVA

**ADENOCARCINOMAS DO COLO UTERINO, DE ENDOMÉTRIO E SEUS
PRINCIPAIS DIAGNOSTICOS DIFERENCIAIS BENIGNOS**

**Rio de Janeiro
2016**

ADRIANA DE OLIVEIRA SILVA

**ADENOCARCINOMAS DO COLO UTERINO, DE ENDOMÉTRIO E SEUS
PRINCIPAIS DIAGNOSTICOS DIFERENCIAIS BENIGNOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva - INCA e Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – FIOCRUZ, como requisito parcial para a conclusão do curso de Educação Profissional Técnica de Nível Médio em Citopatologia, orientado pela professora Daniela Alves Santana.

**Rio de Janeiro
2016**

ADRIANA DE OLIVEIRA SILVA

**ADENOCARCINOMAS DO COLO UTERINO, DE ENDOMÉTRIO E SEUS
PRINCIPAIS DIAGNOSTICOS DIFERENCIAIS BENIGNOS**

Avaliado e aprovado por:

Daniela Alves Santana

Gysele Guimarães Carvalho Rocha

Iris Maria de Souza Carvalho

Sani Silva dos Santos

Data: ___/___/_____

**Rio de Janeiro
2016**

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho primeiramente a Deus, pois tudo é para honra e glória do seu Santo nome, tudo é para ELE e por ELE. Ofereço essa conquista também, a minha família e amigos, em especial a minha mãe Ana Maria e ao meu noivo Humberto Henrique, que me deram suporte e apoio para a realização desse curso, entendendo a minha ausência para a somatória de conhecimentos.

AGRADECIMENTO

Agradeço, nominalmente, aos professores Daniela Santana, Edmar Santos, Eduardo Lima, Flávio Paiva, Gysele Rocha, Marília Sant'ana, Neimar Silva, Paulino Santos, Priscila Frazão, Sani Santos, Shirley Quintana, Simone Maia e Thiago Cruz por me incentivarem, acreditarem na minha capacidade e me induzirem a ficar apaixonada pela citopatologia. Vocês farão para sempre parte da minha história de vida e estarão nas boas lembranças que esse momento de aprendizado me proporcionou. Obrigada pela transmissão clara, objetiva, democrática e harmoniosa do conhecimento.

Obrigada especialmente a minha orientadora, Daniela Santana, que gentilmente conduziu-me na realização desse trabalho, com paciência e compreensão, me mostrando o caminho das obras científicas e sendo um bom exemplo de profissional, agindo com responsabilidade e competência na condução do seu trabalho.

Agradeço aos colegas de curso que estiveram presentes durante esse aprendizado e que contribuíram muito para o meu crescimento pessoal, dividindo momentos de angústias, de conquistas, alegrias e superações.

Agradeço ainda, a Dra. Aparecida Helena Baldo Guimarães, grande incentivadora e apoiadora para que eu pudesse adquirir essa formação, além dos colegas de trabalho (técnicos, patologistas e residentes) do Laboratório de Patologia da Universidade Federal de Uberlândia (LAPAT - UFU).

SILVA, Adriana de Oliveira . **Adenocarcinomas do colo uterino, de endométrio e seus principais diagnósticos diferenciais benignos**. Rio de Janeiro: INCA, 2016. 47 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Educação Profissional Técnica de Nível Médio em Citopatologia) - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, 2016.

RESUMO

Esse trabalho visa expor os principais achados benignos na citologia que fazem diagnóstico diferencial com o Adenocarcinoma Endocervical e Endometrial. Aponta que estes achados benignos são: reparo; hiperplasia microglandular; cervicite linfocítica; metaplasia tubária; células de dispositivo intra-uterino (DIU) e Fenômeno Arias-Stella. Foi feita uma revisão bibliográfica em livros especializados e artigos acadêmicos indexados nas bases de dados (MEDLINE, PubMed, LILACS, SCIELO, EMBASE e BIREME), além de busca em sites que são referências na área oncológica, como o do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Para a confecção das fotos foram utilizados o banco de dados e lâminas do arquivo da Seção Integrada de Tecnologia em Citopatologia (SITEC) da Divisão de Patologia (DIPAT) do INCA. Evidencia que reconhecer os critérios citológicos dos Adenocarcinomas e dos principais diagnósticos diferenciais benignos, relatados na literatura, é essencial para um diagnóstico preciso e confiável. Recomenda a implementação do controle de qualidade, auxiliando na coleta adequada e na educação continuada, promovendo treinamento constante da equipe de trabalho.

Descritores: Teste de Papanicolaou; Papillomaviridae; Citodiagnósticos; Neoplasias do Colo do Útero

SILVA, Adriana de Oliveira. **Adenocarcinomas of the uterine cervix, endometrium and its main benign differential diagnoses**. Rio de Janeiro: INCA, 2016. 47 p. Course Completion Work (Technical Level High School in Cytopathology) - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, 2016.

ABSTRACT

This work aims to expose the main benign findings in cytology that make a differential diagnosis with Endocervical and Endometrial Adenocarcinoma. It points out that these benign findings are: repair; microglandular hyperplasia; lymphocytic (follicular) cervicitis; tubal metaplasia; Intrauterine contraceptive device (IUD) cells and Arias-Stella reaction. A bibliographic review was carried out in specialized books and academic articles indexed in the databases (MEDLINE, PubMed, LILACS, SCIELO, EMBASE and BIREME), as well as search on sites that are references in the oncology area, such as the Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). For the preparation of the photos, the database and slides of the Archive of the Integrated Section of Technology in Cytopathology (SITEC) of the Division of Pathology (DIPAT) of INCA were used. It is evident that recognizing the cytological criteria of Adenocarcinomas and the main benign differential diagnoses, reported in the literature, is essential for an accurate and reliable diagnosis. It recommends the implementation of quality control, assisting in proper collection and continuing education, promoting constant training of the work team.

Descriptors: Papanicolaou test; Papillomaviridae; Cytodiagnosis; Cervical Neoplasms

SUMARIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	CÂNCER DE COLO UTERINO	10
2.1	EPITÉLIO GLANDULAR DO ÚTERO	11
3	O EXAME DE PAPANICOLAOU	13
4	ADENOCARCINOMAS	15
4.1	ADENOCARCINOMA in SITU	15
4.1.1	Características citológicas	16
4.1.2	Diagnósticos diferenciais benignos	19
4.2	ADENOCARCINOMA ENDOCERVICAL INVASOR	19
4.2.1	Características citológicas	20
4.2.2	Diagnósticos diferenciais benignos	23
4.3	ADENOCARCINOMA ENDOETRIAL INVASOR	24
4.3.1	Características citológicas	25
4.3.2	Diagnósticos diferenciais benignos	28
5	PRINCIPAIS DIAGNÓSTICOS BENIGOS	29
5.1	REPARO	29
5.2	HIPERPLASIA MICROGLANDULAR (HMG)	32
5.3	CERVICITE LINFOCÍTICA (CERVICITE FOLICULAR)	35
5.4	METAPLASIA TUBÁRIA	38
5.5	CÉLULAS DE DISPOSITIVO INTRA-UTERINO	42
5.6	REAÇÃO DE ARIAS-STELLA	43
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
	REFERÊNCIAS	46

1 INTRODUÇÃO

Os adenocarcinomas são o segundo tipo de neoplasia maligna mais comum do colo do útero. Esta neoplasia de origem endocervical está relacionada à infecção por Papilomavírus Humano (HPV) de alto risco oncogênico (subtipos 16 e 18 são os mais comuns). Já o adenocarcinoma de endométrio não tem sido associado com o vírus. (SANTOS; WESTIN; ZEFERINO, 2016).

A avaliação das células endocervicais tem ganhado maior atenção após a implementação do Sistema de Bethesda, o que é observado através da caracterização nos laudos de Células Glandulares Atípicas (AGC) e da adequabilidade da amostra pela presença de células do epitélio glandular, correspondendo a coleta na Junção Escamo Colunar (JEC) (SANTOS; WESTIN; ZEFERINO, 2016).

A citologia cérvico-vaginal, conhecida como o exame de Papanicolaou, é primariamente um teste de detecção de lesões e neoplasias do epitélio escamoso, uma vez que a sensibilidade para lesões glandulares é limitada por problemas com a amostra e sua interpretação (NAYAR & WILBUR, 2014).

Um esfregaço citológico tem uma sensibilidade de 55 a 70% para o adenocarcinoma *in situ* e de 45 a 76% para o adenocarcinoma invasor. Essa baixa sensibilidade está relacionada a falta da amostragem do canal endocervical e a erros de análise do esfregaço. Tais erros, podem ser cometidos pelo *screeener*, ao não identificar as alterações glandulares, ou pelo supervisor, por não interpretá-las de maneira correta (GAMBONI; MIZIARA, 2013).

O adenocarcinoma *in situ* é considerado no epitélio glandular o equivalente a Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau (HSIL) e precursora ao adenocarcinoma endocervical invasor (NAYAR & WILBUR, 2014).

Aproximadamente 15% das lesões invasoras do colo uterino são adenocarcinomas, e em cerca de metade dos casos, o adenocarcinoma invasor é acompanhado de um carcinoma escamoso ou uma lesão intra-epitelial cervical, geralmente de alto grau (KOSS & GOMPEL, 2016).

Os anticoncepcionais orais com altas dosagens de progesterona podem ser um fator de risco para os adenocarcinomas endocervicais (KOSS & GOMPEL, 2016).

O adenocarcinoma endometrial é raro em mulheres abaixo de 40 anos de idade e sua frequência aumenta com o avanço da idade. Essa neoplasia está intimamente relacionada a persistência da menstruação após os 50 anos (KOSS & GOMPEL, 2016), outros fatores de risco como a obesidade, infertilidade, diabetes e estímulo estrogênico prolongado estão relacionados a essa neoplasia (LIMA, *et al*, 2012).

As células glandulares podem mostrar uma variedade de alterações associadas a diversas condições benignas que podem mimetizar anormalidades na citologia cérvico-vaginal (SANTOS; WESTIN; ZEFERINO, 2016).

A grande causa de diagnósticos falso-positivos ou falso-negativos está relacionada a falhas de rastreamento e interpretação, por isso, o treinamento contínuo das equipes profissionais se faz necessário a fim de minimizar ou solucionar esses erros (KOSS & GOMPEL, 2016).

Dominar os critérios citológicos dos Adenocarcinomas e seus principais diagnósticos diferenciais benignos é essencial para um diagnóstico preciso e confiável, evitando, assim, interpretações diagnósticas errôneas, minimizando os resultados de falso-positivos ou falso-negativos.

Com tudo isso, esse trabalho visa expor os principais achados benignos na citologia que fazem diagnóstico diferencial com o Adenocarcinoma Endocervical e Endometrial que são: reparo; hiperplasia microglandular; cervicite linfocítica; metaplasia tubária; células de dispositivo intra-uterino (DIU) e Fenômeno Arias-Stella.

Além disso, é extremamente necessário conhecer bem as principais características citológicas que definem o Adenocarcinoma Endocervical *in situ*, o Adenocarcinoma Endocervical Invasor e o Adenocarcinoma Endometrial.

Para isso, foi realizada uma revisão bibliográfica em livros especializados e artigos acadêmicos indexados nas bases de dados (MEDLINE, PubMed, LILACS, SCIELO, EMBASE e BIREME), além de busca em sites que são referências na área oncológica, como o do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), e para a confecção das fotos foram utilizados o banco de dados e lâminas do arquivo da Seção Integrada de Tecnologia em Citopatologia (SITEC) da Divisão de Patologia (DIPAT) do INCA e livros especializados da área.

2 CÂNCER DE COLO UTERINO

O câncer de colo uterino é o terceiro tumor mais frequente em mulheres no Brasil e a quarta causa morte entre elas por câncer no país, estando atrás do câncer de mama e colorretal (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA), 2016).

Este tumor é causado pela infecção persistente do HPV, sendo os subtipos 16 e 18 os mais comuns. A infecção genital por HPV se dá por relação sexual, compartilhamento de objetos ou via vertical (de mãe para filho) (INCA, 2016).

Na maioria das vezes, a infecção pelo HPV não causa doença, mas em alguns casos podem ocorrer alterações celulares, vindo a evoluir para o câncer, sendo possível a sua detecção e tratamento, de maneira preventiva pelo exame de Papanicolaou (citologia cérvico-vaginal), chegando a cura quase que em sua totalidade dos casos, evidenciando a importância da realização periódica desse exame (INCA, 2016).

O HPV causa alterações celulares (inflamatórias ou cancerosas) nas células do epitélio escamoso (pavimentoso estratificado - ectocérvice) e glandular (colunar simples - endocérvice) do colo uterino, tendo afinidade por mucosas, com exceção das células endometriais, o que justifica a necessidade da coleta na região da Junção Escamo-Colunar (JEC), conforme figura 1, local de transição do epitélio escamoso para o glandular, em que é possível avaliar com mais eficácia o quadro citológico da paciente (LIMA, *et al*, 2012).

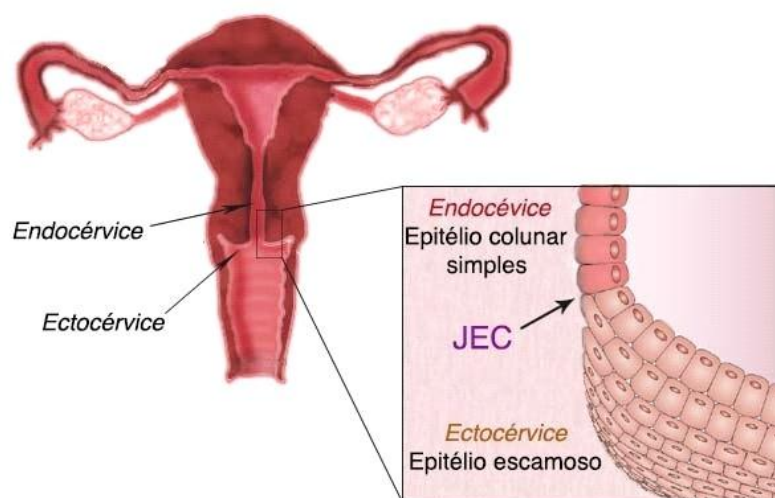


Figura 1: Colo uterino mostrando a transição do epitélio escamoso (ectocérvice) para o epitélio glandular (endocérvice), região conhecida como Junção Escamo Colunar (JEC).

Fonte: PINHEIRO, 2016

2.1 EPITÉLIO GLANDULAR DO ÚTERO

A mucosa endocervical sofre alterações durante o ciclo menstrual, podendo observar o aumento da secreção de muco sob efeito da progesterona, o que pode ser visto de maneira clara nos esfregaços cérvico-vaginais (ARAÚJO, 2010).

A endocérvice e as glândulas endocervicais são revestidas por epitélio colunar simples, mucossecretante, com núcleos localizados na região basal. Podem ser encontradas raras células colunares ciliadas oriundas dessa região (LIMA, *et al*, 2012).

As células endometriais são encontradas na camada mais interna do corpo do útero (endométrio), que é constituído por epitélio simples e lâmina própria (estroma). Sob a ação de hormônios ovarianos (estrogênio e progesterona), o endométrio sofre alterações cíclicas, representando o ciclo menstrual, que oriunda a descamação desse epitélio, justificando o aparecimento dessas células nos esfregaços de Papanicolaou (LIMA, *et al*, 2012).

As células endometriais são comumente vistas em esfregaços até o 12º dia do ciclo menstrual e não aparecem em esfregaços de mulheres na fase de menopausa, por falta de interferência de hormônios sexuais. Essas células (tabela 1), apesar de serem também colunares, são menores que as endocervicais e possuem menos citoplasma (LIMA, *et al*, 2012).

Tabela 1: Resumo das principais características celulares do epitélio escamoso e glandular.

Tipo de célula	Tamanho (micras)	Formato	Citoplasma	Núcleo	Cromatina
Superficiais	40 - 60	Poliédricas	Vasto, homogêneo, translúcido e eosinófilo	Central, picnótico, redondo a oval	Sem padrão de cromatina visível
Intermediárias	30-60	Poliédricas	Vasto, translúcido, cianófilo	Redondo ou oval	Bem definida
Naviculares	15-20	Em forma de barco	Densificação (glicogênio)	Vesicular e excêntrico	Bem definida
Parabasais	15-20	Redondas	Denso e acidófilo	Central	De fina a granular, de distribuição uniforme
Basais	15	Ovais a redondas	Denso	Central	De fina a granular, de distribuição uniforme
Endocervicais	20-30_ altura 8-10_ diâmetro	Cilíndricas	Finamente vacuolizado, basófilo	Vesicular, redondo ou oval	Finamente granular
Endometriais	4-16	Cúbicas a cilíndricas	Por vezes vacuolizado	Pequeno, hipercromático, redondo	granular

Nas células de origem glandular (endocervicais e endometriais) as alterações de alto grau, malignas, são denominadas Adenocarcinomas, podendo ser “*in situ*”, que é localizado acima da camada basal, ou invasor, quando rompe a lâmina basal e o tecido de sustentação (figura 2), podendo atingir os vasos sanguíneos e vasos linfáticos, ocorrendo a metástase (LIMA, *et al*, 2012).

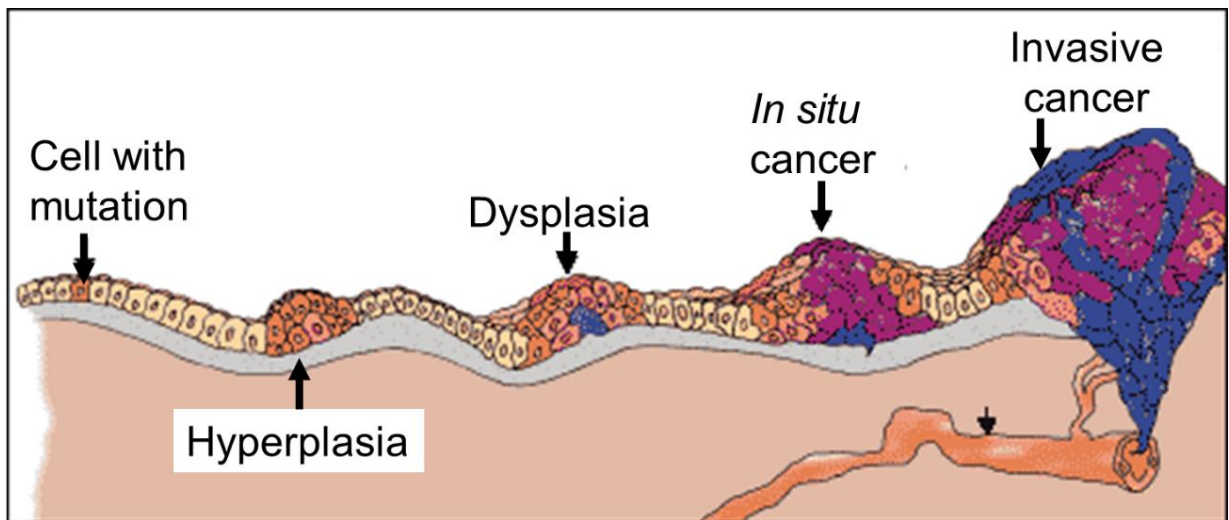


Figura 2: Evolução do câncer.

Fonte: Webdicine - <http://www.webdicine.com/3-stages-of-cancer-development.html> Acesso em 16 nov. 2016

Dentre as principais lesões malignas encontradas nas células glandulares estão: Adenocarcinoma *in situ* (AIS), Adenocarcinoma endocervical invasor e Adenocarcinoma endometrial invasor, fazendo diagnóstico diferencial com os principais achados benignos de reparo endocervical, hiperplasia microglandular, cervicite folicular, metaplasia tubária, células de DIU e Fenômeno de Arias-Stella (KOSS & GOMPEL, 2016; NAYAR & WILBUR, 2014).

3 O EXAME DE PAPANICOLAOU

O exame citológico cérvico-vaginal, conhecido como exame de Papanicolau, foi criado e desenvolvido pelo médico grego Dr. George Papanicolaou (1883-1962), que se dedicou a pesquisas, tendo seu primeiro trabalho sobre o diagnóstico de câncer de colo uterino utilizando-se de esfregaços cérvico-vaginais em 1928, entretanto seu nome só ficou perpetuado no mundo científico através de um trabalho publicado em 1943 em parceria com Herbert Traut (ARAUJO, 2010).

De acordo com PINHO (2002):

O exame de Papanicolaou tem sido considerado um método altamente confiável para detectar as lesões cervicais. A sensibilidade do teste, ou seja, a proporção de casos verdadeiros positivos detectados pelo exame de Papanicolaou já foi descrita como sendo próxima de 99,8% (6). Soost *et al.* (13) encontraram uma sensibilidade de 79,9%, e a especificidade, ou seja, a proporção de casos verdadeiros negativos detectados pelo teste, foi de 99,9%. Além de sua acuidade diagnóstica, o exame de Papanicolaou é considerado um método de baixo custo, simples e de fácil execução. Estas características o tornam um método amplamente utilizado em programas de controle do câncer cervico-uterino.

Segundo Collaço, *et al* (2005), citado por Bortolon, *et al* (2012), a citologia é um exame subjetivo, dependente de treinamento, experiência e até mesmo das condições de trabalho do examinador. Além disso, o diagnóstico dos exames citopatológicos do colo do útero envolve profissionais de diferentes qualificações, experiências e grau de responsabilidade (BORTOLON *et al*, 2012).

Em dezembro de 1988 o Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos, reuniu em Bethesda, Maryland, representantes de diversos países a fim de criar uma descrição universal para os esfregaços de Papanicolaou (NAYAR & WILBUR, 2014).

A descrição universal deveria ser baseada em três princípios: comunicar informações relevantes a partir do laboratório para o médico responsável pelo atendimento das pacientes; ser uniforme e razoavelmente reprodutível entre diferentes patologistas e laboratórios, devendo ser flexível, adaptando-se a diferentes situações laboratoriais e localizações geográficas; ser uma reflexão a compreensão mais atual da neoplasia cervical. Essa terminologia foi denominada de Sistema de Bethesda e teve revisões em 1991 e 2001 (NAYAR & WILBUR, 2014).

No Brasil, o Sistema de Bethesda foi incorporado em 1998 pelos laboratórios de citopatologia que prestam serviços ao SUS, com a implantação, em todo o país, do Viva

Mulher – Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e da Mama. Desde então, as nomenclaturas descritas nos laudos de exames citológicos, são oriundos dessa terminologia de Bethesda (INCA, 2016).

De acordo com o Sistema Bethesda a citologia cervical é essencialmente um teste para detecção de lesões intra-epiteliais escamosas e carcinoma de células escamosas. A detecção de lesões glandulares pode ser limitada por problemas de amostragem e interpretação (NAYAR & WILBUR, 2014).

O exame citológico de Papanicolaou e a colposcopia levaram a uma significativa diminuição dos carcinomas escamosos invasivos, além de suas lesões antecessoras. Apesar disso, a citologia ginecológica no rastreamento de lesões glandulares é menor do que para as anormalidades escamosas (CAMPANER, 2007).

O exame cérvico-vaginal detecta apenas de 38 a 50% dos casos de Adenocarcinoma *in situ*, previamente a conização. Acredita-se que essa baixa sensibilidade deve-se as falhas existentes em relação a técnica, além da confusão em relação a outros tipos celulares benignos e o não alcance de células anormais, localizadas em regiões mais altas do canal endocervical. (CAMPANER, 2007).

Nos países em que há um programa de rastreamento citopatológico bem estabelecido, observou-se um aumento de 15 a 25% do adenocarcinoma do colo do útero, tendendo a ocorrer, caracteristicamente, em mulheres mais jovens e com evolução mais rápida. Associa-se esse aumento com o uso de medicamentos hormonais e obesidade, fatores relevantes na população nas últimas décadas (TEIXEIRA *et al*, 2012).

4 ADENOCARCINOMAS

O epitélio endocervical apresenta várias alterações que vão desde atipias muito leves até o câncer invasivo (quadro 1) (KOSS & GOMPEL, 2016).

As células endocervicais atípicas são aquelas que apresentam alterações que ultrapassam as reativas ou reparadoras e que mostram características inequívocas de adenocarcinoma *in situ* ou adenocarcinoma invasivo (NAYAR & WILBUR, 2014).

DISTINÇÃO CITOLÓGICA ENTRE OS ADENOCARCINOMAS ENDOCERVICAL E ENDOMETRIAL		
Características	Adenocarcinoma Endocervical	Adenocarcinoma Endometrial
Celularidade	Hiper celular	Usualmente baixa celularidade
Padrão	Tiras, rosetas, folhas com plumagens (feathering), células malignas isoladas	Pequenos aglomerados, raras papilas, células soltas
Diátese	Visível, variável com a preparação	Variável, aquosa ou sutil ou ausente
Formas Celulares	Oval, colunar, pleomórficas	Redondas, irregulares, geralmente pequenas
Núcleo	Oval, alongado, pleomórfico, vesicular	Redondo, irregular em alto grau
Citoplasma	Com mucina	Vacúolos degenerativos
HPV de alto risco	Positivo na maioria	Negativo

Quadro 1: Principais características de distinção citológica entre os Adenocarcinomas Endocervicais e Endometriais.

Fonte: Adaptado do Sistema de Bethesda (NAYAR & WILBUR, 2014).

4.1 ADENOCARCINOMA *in situ*

O Adenocarcinoma *in situ* (AIS) foi descrito originalmente por Friedell e McKay em 1953 e desde então tem sido diagnosticado cada vez com mais frequência (KOSS & GOMPEL, 2016). Ele é uma lesão glandular endocervical de alto grau, não invasivo, caracterizado pela preservação da arquitetura glandular normal, com o envolvimento de parte ou todo o epitélio que reveste as glândulas ou a superfície. Seu diagnóstico é confirmado histologicamente em 48% a 69% dos casos, correspondendo a adenocarcinoma invasivo em 38% (LIMA, *et al*, 2012).

De acordo com o Sistema Bethesda (2014) a interpretação diagnóstica do AIS pode ser difícil e só pode ser feita em casos em que há presentes critérios suficientes. Nos casos mais

problemáticos, a interpretação de Atipias de Células Glandulares favorecendo neoplasia é mais indicado (AGC-Neo) (NAYAR & WILBUR, 2014).

Segundo Tase *et al.* (1989), citado por Koss & Gompel (2016), os subtipos 16 e 18 do HPV costumam estar associados aos Adenocarcinomas, sejam eles *in situ* ou invasivo (KOSS & GOMPEL, 2016).

Dallenbach-Hellweg (1981), citado por Koss & Gompel (2016) sugere que o uso de contraceptivos orais com altas dosagens de progesterona podem ser um fator de risco para os Adenocarcinomas (KOSS & GOMPEL, 2016).

A possibilidade de coexistência de lesões glandulares e escamosas do colo do útero deve ser sempre considerada ao fazer uma avaliação de AIS. Em alguns estudos, mais da metade das lesões de Adenocarcinoma *in situ* tem coexistência com lesão intraepitelial escamosa, geralmente de alto grau. Muitas vezes, as características citoplasmáticas e os arranjos celulares podem diferenciar os dois processos neoplásicos (NAYAR & WILBUR, 2014).

A lesão do AIS geralmente é multifocal, incluindo ectocérvice e epitélio glandular. A maioria das lesões ocorre próximo a JEC, podendo o canal estar acometido em até dois terços dos casos, compreendendo até 3.0 cm do mesmo e envolvendo glândulas com comprometimento de até 4mm de profundidade (CAMPANER, 2007).

A paciente que recebe um diagnóstico citológico de Adenocarcinoma *in situ* é encaminhada diretamente ao colposcopista, para a realização de exames complementares e biópsia (INCA, 2016).

A histerectomia ainda é considerada como a terapia definitiva para esse tipo de câncer, embora a conização com bisturi tradicional ou a cirurgia de alta frequência (CAF) sejam aceitáveis como terapia inicial (CAMPANER, 2007).

4.1.1 Características citológicas

O Adenocarcinoma *in situ* (figuras 3 a 10) caracteriza-se citologicamente por um esfregaço com fundo limpo, moderada a abundante celularidade de células endocervicais e com algumas das células anormais mostrando aparência colunar (LIMA, *et al.*, 2012).

Há ainda, a perda do padrão “favo de mel”, com sobreposição dos núcleos, podendo observar tiras ou arranjos em “paliçada” com pseudoestratificação nuclear, além de aspecto de

“plumagem” (feathering) com relação às bordas do grupamento (protusão nuclear) (KOSS & GOMPEL, 2016; NAYAR & WILBUR, 2014).

Os arranjos glandulares ou em “rosetas” (com lúmen central) também são comuns e correspondem a conjuntos circulares de células com núcleos periféricos e citoplasma voltado em direção ao centro (KOSS & GOMPEL, 2016).

Outra característica evidente no AIS é o aumento do volume, a variação do tamanho e o alongamento nuclear, o que, muitas vezes, leva ao aumento da relação nucleocitoplasmática (LIMA, *et al*, 2012).

A hipercromasia nuclear, a cromatina de finamente a grosseiramente granular, os nucléolos mais facilmente visíveis também são características do AIS (NAYAR & WILBUR, 2014).

Nessa neoplasia, as mitoses podem ser observadas e há apoptose, ou corpos apoptóticos (núcleos homogêneos, condensados, com ou sem fragmentação nuclear e citoplasma densamente eosinofílico) (LIMA, *et al*, 2012).

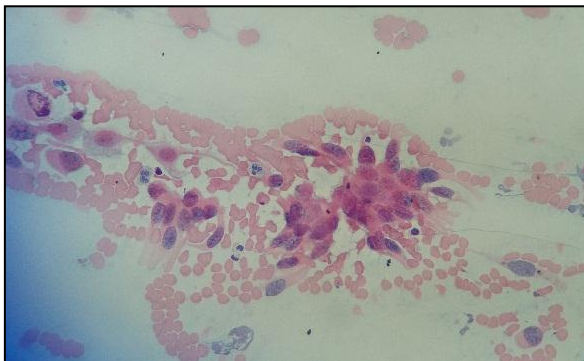


Figura 3: Células endocervicais com perda do padrão favo de mel e perda de polaridade, algumas isoladas. Os núcleos estão alongados, evidenciando o aumento da relação nucleocitoplasmática e mostrando cromatina irregularmente distribuída. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

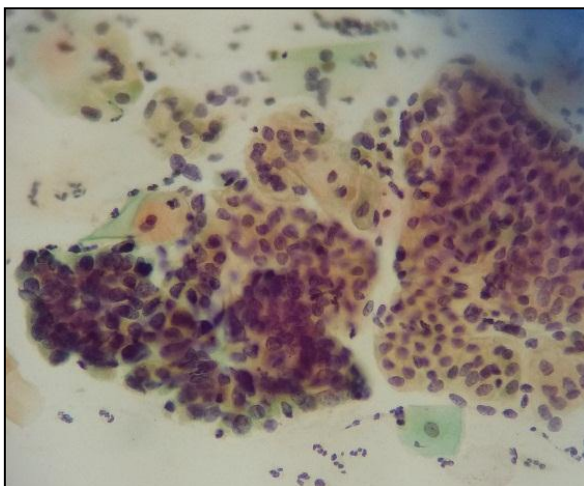


Figura 4: Células endocervicais com sobreposição, evidenciando a perda do padrão favo de mel. Alguns núcleos são ovais, outros alongados, com aumento da relação núcleo/citoplasmática, mostrando uma cromatina moderadamente granular. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016



Figura 5: Grupamento de células endocervicais com estratificação e perda do padrão favo de mel. Os núcleos estão alongados, evidenciando o aumento da relação núcleo/citoplasmática e mostrando cromatina irregularmente distribuída. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

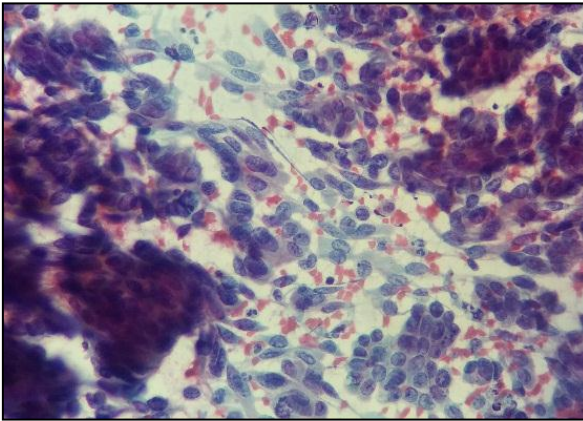


Figura 6: Células endocervicais com sobreposição, evidenciando a perda do padrão favo de mel e perda da polaridade. Os núcleos são alongados, com cromatina grosseira. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

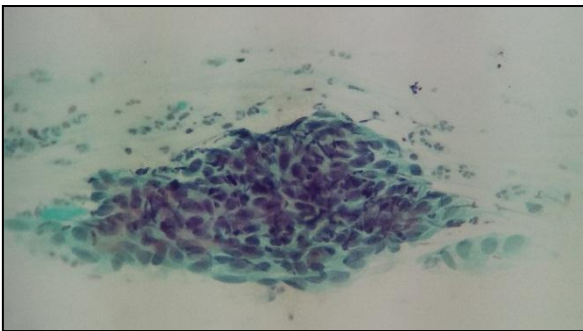


Figura 7: Células endocervicais com sobreposição, evidenciando a perda do padrão favo de mel e perda da coesão. Os núcleos são alongados, com cromatina finamente granular e citoplasma cianofílico. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

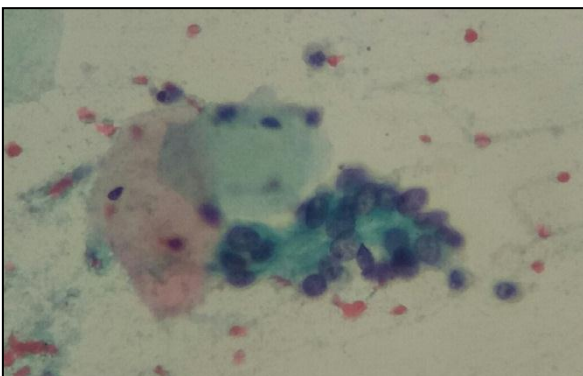


Figura 8: Células endocervicais em formação de roseta. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

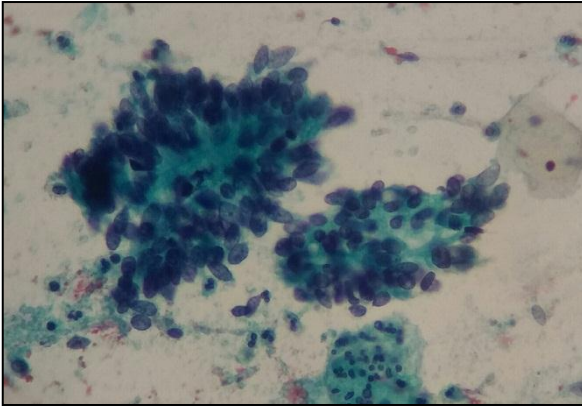


Figura 9: Células endocervicais em formação de *feathering* (plumagem). Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

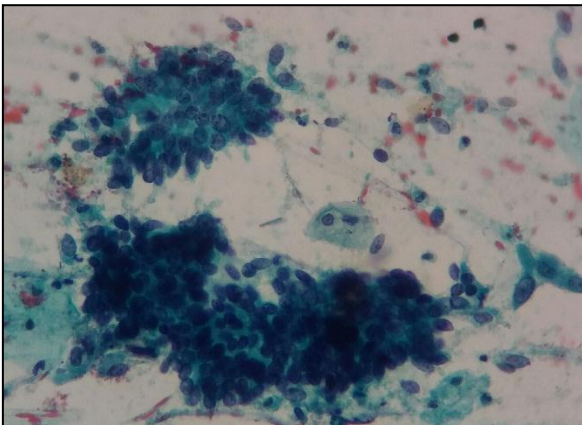


Figura 10: Células endocervicais em formação de *feathering* (plumagem). Grupamentos mostrando estratificação, núcleos alongados e perda de coesão. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

4.1.2 Diagnósticos diferenciais benignos

Os principais diagnósticos diferenciais benignos do Adenocarcinoma *in situ* são: Reparo, hiperplasia microglandular, cervicite linfocítica e metaplasia tubária (CAMPANER, 2007).

4.2 ADENOCARCINOMA ENDOCERVICAL INVASOR

O Adenocarcinoma endocervical invasor é uma lesão glandular endocervical de alto grau, invasiva, caracterizada, histologicamente, por células individuais ou glândulas incompletas revestidas por células morfológicamente malignas na interface do estroma, ou

por glândulas parecendo malignas circundadas por resposta desmoplásica (desmo = conjuntivo; plasia = produção), que é a produção de tecido fibroso induzida pelas células neoplásicas (LIMA, *et al*, 2012).

Muitos adenocarcinomas não evidenciam as alterações histológicas supracitadas. Assim, outras características podem ser observadas, embora não sejam totalmente específicas como: glândulas arquiteturalmente complexas ramificadas; glândulas pequenas que crescem confluentemente ou num padrão simulando um “labirinto”; padrão de crescimento cribriforme de epitélio de origem glandular com aspecto citomorfológico maligno destituído de estroma, ou ainda, a presença de glândulas abaixo do limite profundo das glândulas normais (LIMA, *et al*, 2012).

Cerca de 15% dos cânceres invasivos do colo uterino são adenocarcinomas e em aproximadamente metade dos casos ele é acompanhado de lesão intra-epitelial cervical, geralmente de alto grau (KOSS & GOMPEL, 2016).

A paciente que recebe um diagnóstico citológico de Adenocarcinoma endocervical invasor é encaminhada diretamente ao colposcopista, para a realização de exames complementares e biópsia (INCA, 2016).

4.2.1 Características citológicas

Os critérios citológicos do Adenocarcinoma endocervical invasor (figuras 11 a 20) sobrepõem aos descritos do AIS, mas podem mostrar aspectos adicionais indicativos de invasão. Essa neoplasia deve ser fortemente considerada a presença de diátese tumoral, núcleo com distribuição da cromatina desigual, ou macronúcleo, embora em casos bem diferenciados, diátese tumoral e formação de macronúcleolos pode ser mínima (NAYAR & WILBUR, 2014).

No Adenocarcinoma Invasor pode ter a presença de um fundo necrótico (SANTOS; WESTIN; ZEFERINO, 2016), maior número de células anormais, com frequente configuração colunar e alterações arquiteturais idênticas àquelas do Adenocarcinoma *in situ*, mostrando espessas lâminas ou grupamentos em forma glandular (KOSS & GOMPEL, 2016).

Sincícios e papilas são visualizados e há uma maior perda da coesão celular (SANTOS; WESTIN; ZEFERINO, 2016). Além disso, os núcleos são relativamente regulares e compactos, podendo apresentarem-se excêntricos (KOSS & GOMPEL, 2016). Entretanto,

núcleos grandes, pleomórficos, com distribuição irregular da cromatina, clareamento da cromatina e membranas nucleares irregulares também são observados (SANTOS; WESTIN; ZEFERINO, 2016).

Os nucléolos são mais frequentes e mais proeminentes, podendo ser observados macronúcléolos ou múltiplos nucléolos (KOSS & GOMPEL, 2016). O citoplasma é geralmente fino e vacuolado (SANTOS; WESTIN; ZEFERINO, 2016). As mitoses atípicas podem ser observadas (KOSS & GOMPEL, 2016).

Observa-se ainda, células escamosas anormais que podem estar presentes, o que representa uma lesão escamosa coexistindo ou o componente escamoso de um adenocarcinoma mostrando parcial diferenciação escamosa (SANTOS; WESTIN; ZEFERINO, 2016).

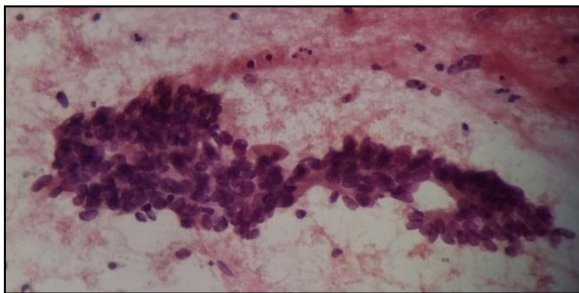


Figura 11: Células endocervicais com sobreposição, evidenciando uma roseta (com lúmen central). Os núcleos estão hipercromáticos, com cromatina finamente granular e o fundo do esfregaço é hemorrágico. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

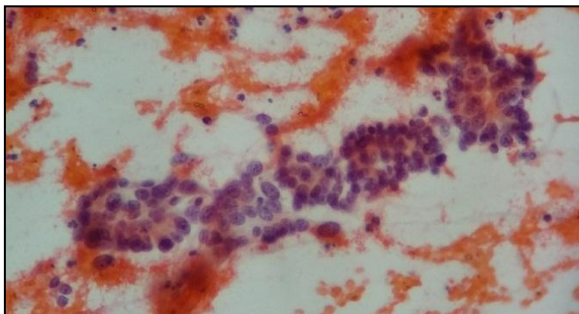


Figura 12: Grupamentos de células endocervicais em formação glandular em meio a um fundo necrótico. Os núcleos deixam ver nucléolos e a cromatina é moderadamente granular. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

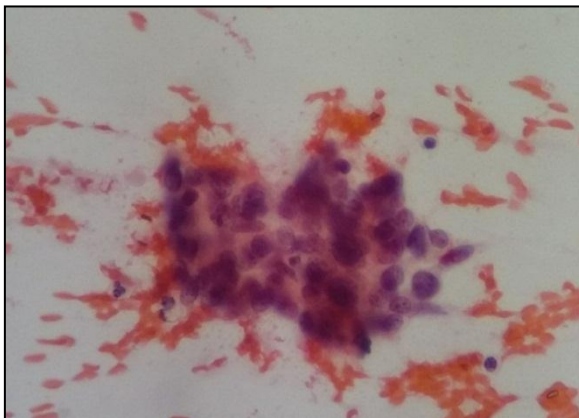


Figura 13: Células endocervicais com perda da coesão, mostrando alguns núcleos ovais, outros alongados, com cromatina de fina a moderadamente granular, com nucléolos evidentes e fundo hemorrágico.

Fonte: SITEC (INCA) – Papanicolaou – Aumento de 400X

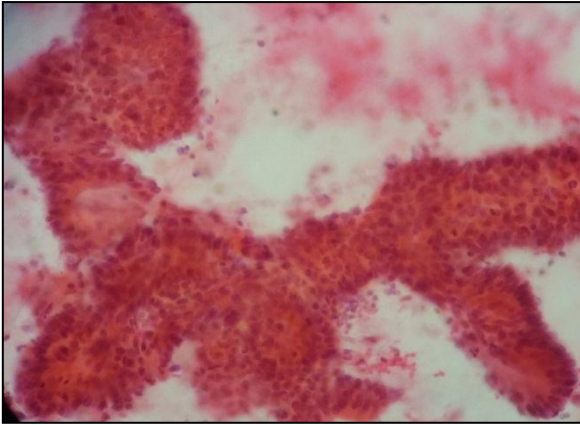


Figura 14: Grupamentos endocervicais em formação acinar (glandular).

Os núcleos são hiper cromáticos, estão voltados para a periferia do grupamento e os citoplasmas concentrados nos centros deles, em coloração orangeofílica. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

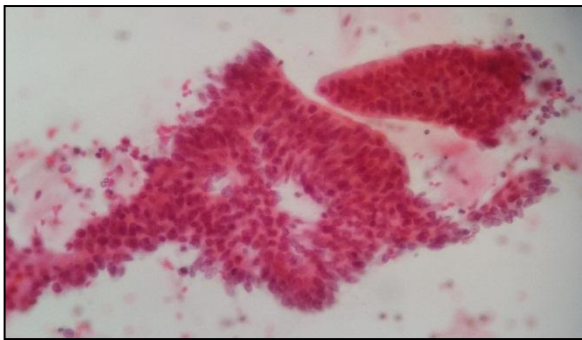


Figura 15: Grupamentos de células endocervicais em formação glandular. Os núcleos são hiper cromáticos, com estratificação, voltados para a periferia do grupamento. O citoplasma é orangeofílico. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

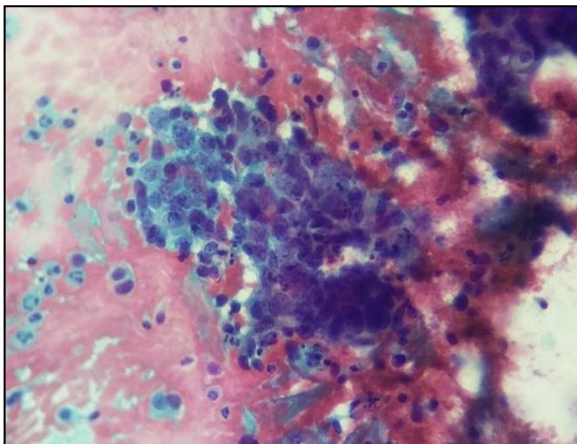


Figura 16: Fundo necrótico, característico de diátese tumoral e células endocervicais com aumento da relação núcleo/citoplasmática, mostrando nucléolos, cromatina moderadamente granular e mal distribuída. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

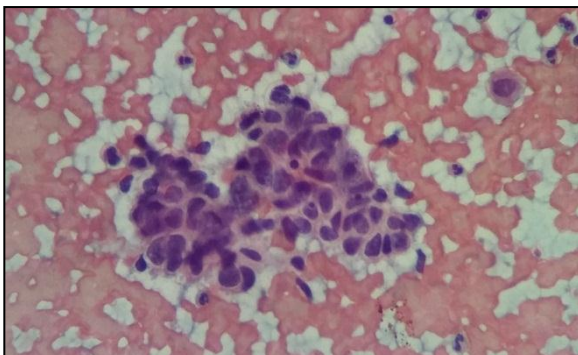


Figura 17: Células endocervicais com irregularidade nuclear, hiper cromasia e aumento da relação núcleo/citolasmática, em meio a fundo característico de diátese tumoral, com hemácias lisadas. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

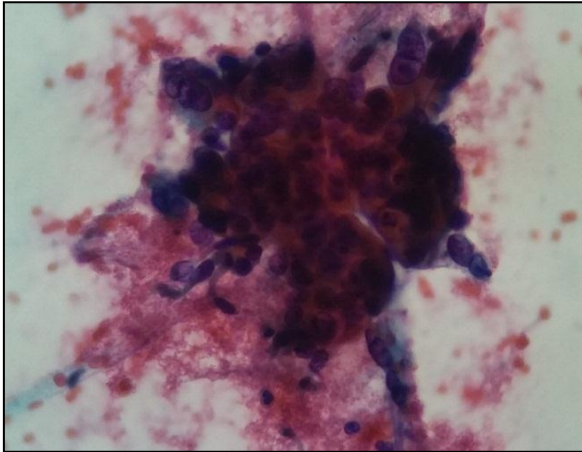


Figura 18: Células endocervicais com formação acinar, com núcleos hipercromáticos, mostrando macronúcleolos, em meio a um fundo necrótico. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

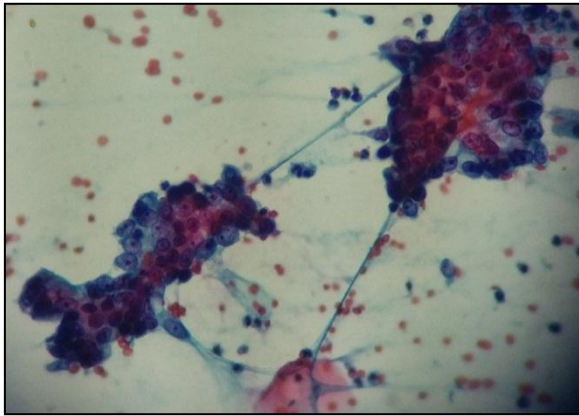


Figura 19: Grupamentos de células endocervicais com núcleos aumentados de volume, redondos e ovais, mostrando macronúcleolos. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

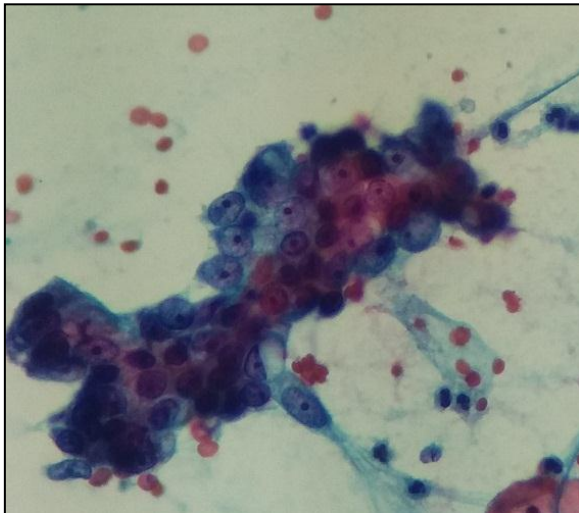


Figura 20: Grupamentos de células endocervicais com núcleos aumentados de volume, redondos e ovais, mostrando macronúcleolos. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

4.2.2 Diagnósticos diferenciais benignos

Os principais diagnósticos diferenciais benignos do Adenocarcinoma endocervical invasor são: Reparo, cervicite linfocítica e reações inflamatórias (KOSS & GOMPEL, 2016).

4.3 ADENOCARCINOMA ENDOMETRIAL INVASOR

O adenocarcinoma endometrial invasor é um tumor que ocorre predominantemente em mulheres pós-menopausadas, mais comum a partir dos 55 anos. A obesidade, infertilidade, diabetes e estímulo estrogênico prolongado estão relacionados como os principais fatores de risco para essa neoplasia (LIMA, *et al*, 2012).

Aproximadamente 90% das mulheres portadoras desse tumor apresentam sangramento. O tipo histológico mais comum é o endometrióide, correspondendo a aproximadamente 60% (LIMA, *et al*, 2012).

O diagnóstico de carcinoma endometrial é difícil uma vez que depende da presença dessas células no esfregaço cérvico-vaginal, o que não é comum devido a anatomia do epitélio, ficando dependente da descamação do mesmo (KOSS & GOMPEL, 2016).

O esfregaço de fundo de saco vaginal posterior oferece uma possibilidade maior de detecção dessas lesões, uma vez que essas células descamadas se acumulam nessa região, apesar do nível de conservação delas costumeiramente ser ruim, o que dificulta a sua identificação (KOSS & GOMPEL, 2016).

Quando o examinador se atenta a história da paciente como: mulher pós menopausa, contendo células endometriais em seu esfregaço, independente de sua morfologia; mulheres não menopausadas com células endometriais coletadas no esfregaço após o 12º dia do ciclo menstrual; mulheres menopausadas, que não estão recebendo tratamento hormonal, apresentando esfregaços cérvico-vaginais com acentuada maturação das células escamosas, com núcleos picnóticos; mulheres com história de sangramento endometrial, recente ou antigo; aumenta a possibilidade de diagnosticar um carcinoma de endométrio pelo esfregaço cérvico-vaginal (KOSS & GOMPEL, 2016).

O adenocarcinoma endometrióide é um tumor mais frequente em mulheres pós menopausa, ou seja, que não possuem ação de estrogênio, sendo assim, é incomum o aparecimento de células endometriais nos seus exames cérvico-vaginais, devendo ser um alerta para uma possível patologia e um alto índice de neoplasia endometrial (LIMA, *et al*, 2012).

O adenocarcinoma endometrial invasor não está relacionado ao vírus HPV (NAYAR & WILBUR, 2014).

Outras variantes mais raras incluem carcinoma adenoescamoso (componentes malignos escamoso e glandular), adenocarcinoma papilar seroso e adenocarcinoma de células

claras, estes dois últimos considerados mais agressivos, com pior prognóstico. O adenocarcinoma endometrial mucinoso é morfológicamente similar àquele encontrado na endocérvice e tem um comportamento semelhante ao tipo endometrióide (NAYAR & WILBUR, 2014).

4.3.1 Características citológicas

As características citológicas do adenocarcinoma endometrial invasor (figuras 21 a 31) são relacionadas ao seu tipo histológico e grau de diferenciação. As anormalidades celulares (aumento do tamanho das células, nucléolos mais proeminentes) são mais acentuadas em neoplasias de alto grau (menos diferenciada) e a diátese tumoral é mais frequente, observando-se também, um maior número de células neoplásicas nos esfregaços (LIMA, *et al*, 2012).

As células de Adenocarcinoma Invasor de Endométrio costumam aparecer caracteristicamente por: células isoladas ou distribuídas em pequenos e densos conjuntos celulares, com núcleos progressivamente maiores de acordo com o grau de diferenciação do tumor, quase do tamanho do núcleo das células endometriais normais nas formas bem diferenciadas (NAYAR & WILBUR, 2014).

Há variação do tamanho nuclear e perda da polaridade, além disso, os núcleos exibem moderada hipercromasia, distribuição irregular da cromatina, com clareamento paracromatínico, especialmente nos tumores de alto grau (NAYAR & WILBUR, 2014).

O nucléolo no Adenocarcinoma Invasor de Endométrio é pequeno ou proeminente, dependendo da diferenciação do tumor, sendo maior nas células do adenocarcinoma de alto grau ou pouco diferenciado (NAYAR & WILBUR, 2014).

Observa-se ainda que o citoplasma é escasso, cianofílico e frequentemente vacuolizado, muitas vezes, contendo neutrófilos intracitoplasmáticos (NAYAR & WILBUR, 2014). Os vacúolos citoplasmáticos podem rechaçar o núcleo para a periferia com o aparecimento de células em “anel de sinete”, similares a células de DIU (LIMA, *et al*, 2012).

A diátese tumoral aquosa (material de fundo finamente granular) pode ser vista em alguns casos de Adenocarcinoma Invasor de Endométrio (NAYAR & WILBUR, 2014). Entretanto, a presença de células inflamatórias, detritos necróticos, sangue hemolisado e macrófagos (diátese tumoral) costuma ser mais comum (KOSS & GOMPEL, 2016).

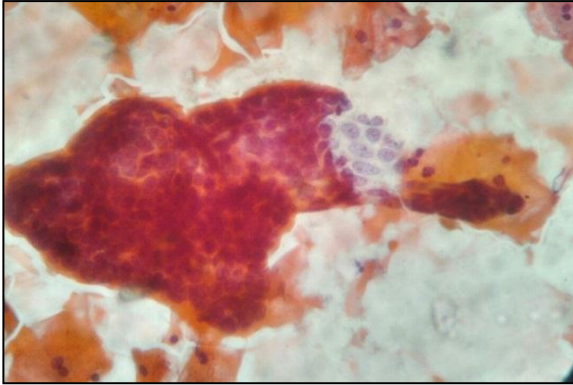


Figura 21: Grupamentos de células endometriais, com alta relação núcleocitoplasmática, sobreposição, com perda de coesão, anisocariose, nucléolos evidentes e irregularidades no contorno nuclear. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

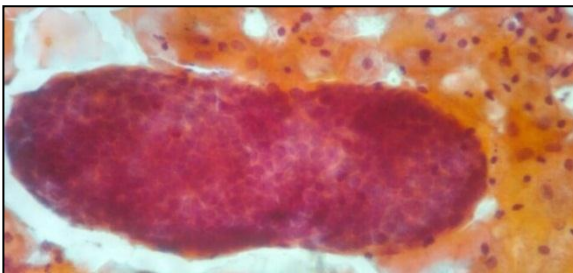


Figura 22: Grupamento denso de células endometriais, com escasso citoplasma, em fundo com hemácias hemolisadas. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

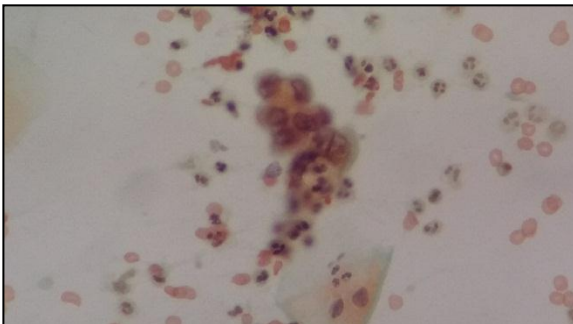


Figura 23: Células endometriais com contorno irregular nuclear, aumento do volume nuclear, com vacuolização contendo neutrófilos intracitoplasmáticos. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

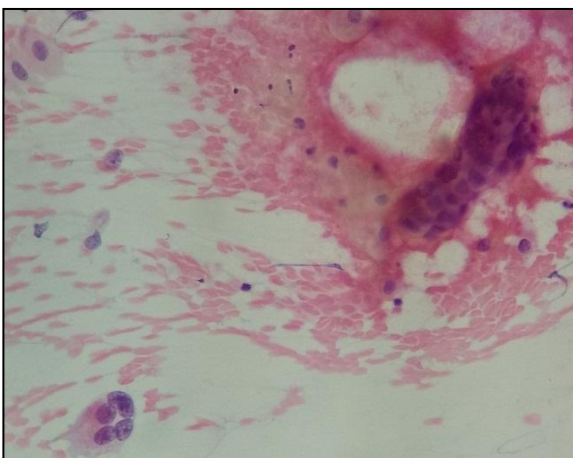


Figura 24: Grupamentos endometriais com perda da coesão, nucléolos evidentes, irregularidade do contorno nuclear e aumento do volume, em meio a fundo hemorrágico. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

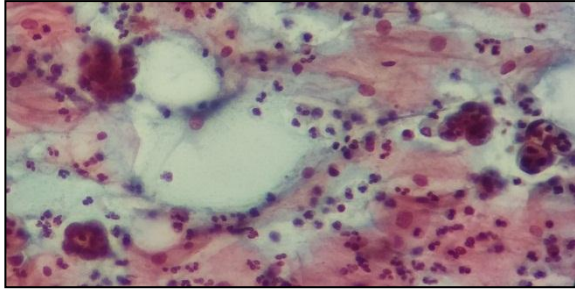


Figura 25: Grupamentos de células endometriais, hipercromáticas, com citoplasma denso, mostrando irregularidade no contorno nuclear e aumento do volume, contendo neutrófilos intracitoplasmáticos. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

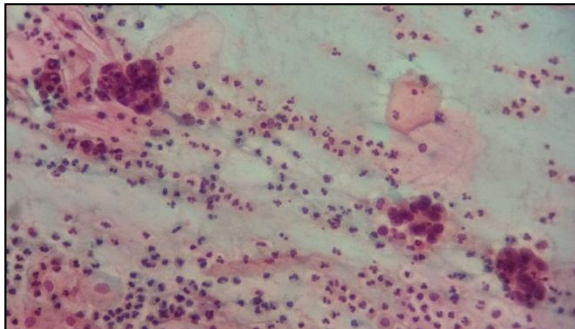


Figura 26: Células endometriais em grupamentos pequenos, com aumento nuclear, núcleos rechaçados para a periferia, em meio a polimorfonucleares. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

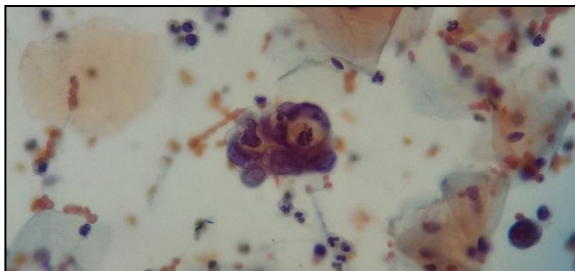


Figura 27: Grupamento de células endometriais mostrando irregularidade no contorno nuclear e aumento do volume nuclear, bem como nítida vacuolização citoplasmática levando o núcleo para a periferia. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

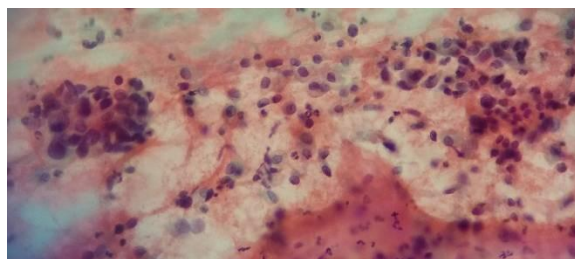


Figura 28: Células endometriais com contorno irregular nuclear, anisocariose, perda de coesão, citoplasma escasso e fundo com sangue hemolisado. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

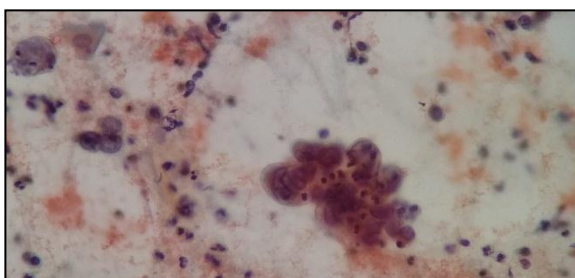


Figura 29: Células endometriais com variação do tamanho nuclear, escasso citoplasma, com infiltração neutrofílica. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

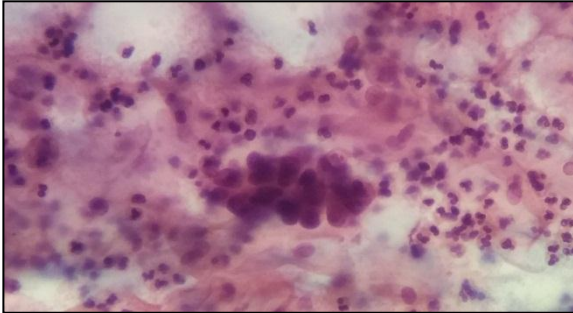


Figura 30: Células endometriais em agrupamento denso, com aumento nuclear e hipercromasia, em meio a fundo de polimorfonucleares. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

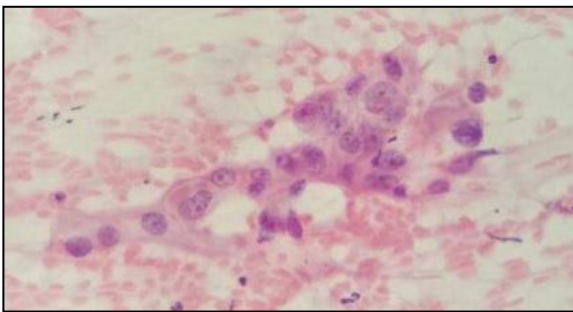


Figura 31: Células endometriais com anisocariose, deixando ver nucléolos, bem como nítido aumento nuclear e irregularidade da membrana da carioteca. Fundo hemático. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

4.3.2 Diagnósticos diferenciais benignos

Os diagnósticos diferenciais benignos do Adenocarcinoma invasor de endométrio são: células de DIU (NAYAR & WILBUR, 2014) reparo endocervical, metaplasia tubária e células de Arias-Stella (KOSS & GOMPEL, 2016).

5 PRINCIPAIS DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS BENIGNOS

As células endocervicais podem apresentar diversas alterações associadas a reações benignas que podem se assemelhar a atípicas. (SANTOS; WESTIN; ZEFERINO, 2016).

5.1 REPARO

O reparo (figuras 32 a 40) é uma reação do organismo a fim de corrigir uma lesão do epitélio. Com isso, há uma proliferação e substituição celular abundante em que se observa o rápido crescimento e a acelerada síntese de proteína (KOSS & GOMPEL, 2016).

As células de reparo se apresentam em grupamentos em monocamada, algumas vezes amplos, com polaridade nuclear preservada e citoplasma geralmente basofílico, podendo estar colonizado por polimorfonucleares, não sendo possível distinguir as bordas citoplasmáticas. Os núcleos são arredondados, com volume aumentado, há anisocariose e a cromatina pode ser grosseira, mas regularmente distribuída. A presença de múltiplos e macronúcleolos é marcante, mostrando-se, muitas vezes, eosinofílico, devido ao aumento da síntese proteica. Por causa da intensa multiplicação celular de reparação, as mitoses e a multinucleação são frequentes (LIMA, *et al*, 2012).

Alguns dados são importantes para se caracterizar um reparo, como exemplo, a idade e a história da paciente, incluindo se houve traumatismo recente como biópsia ou cauterização e infecções. Além disso, a ausência de material necrótico favorece o reparo e deve-se observar que nesse caso há uma coesão celular, o que não é comum nos carcinomas. A orientação unidirecional dos núcleos e sua colocação em monocamada também é uma característica desse aspecto benigno de proliferação celular, uma vez que sobreposição e perda da polaridade são características marcantes de neoplasia (LIMA, *et al*, 2012).

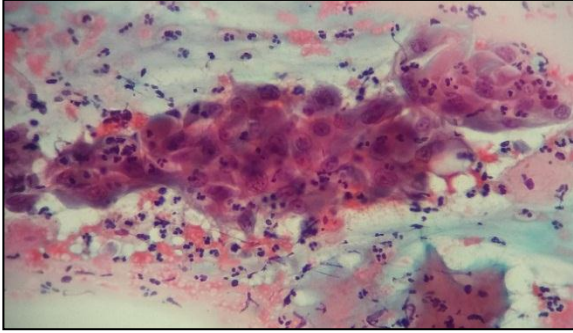


Figura 32: Células de reparo em amplo grupamento em monocamada, colonizado por polimorfonucleares, com núcleos redondos, mostrando anisocariose e exibindo macronucléolos. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

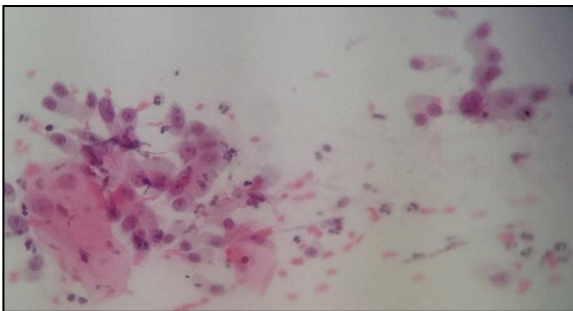


Figura 33: Células de reparo, lembrando células endocervicais, com núcleos redondos, mostrando anisocariose, deixando ver macronucléolos. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

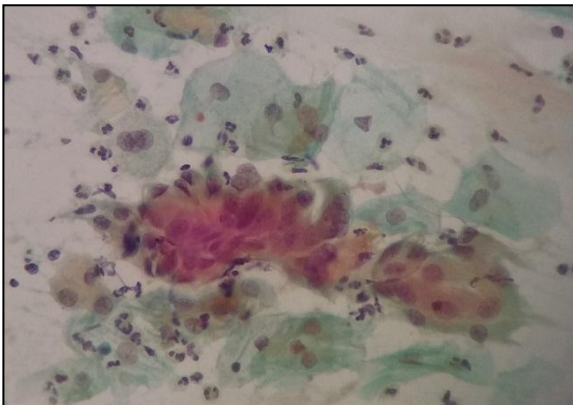


Figura 34: Células de reparo, em monocamada, com núcleos arredondados. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

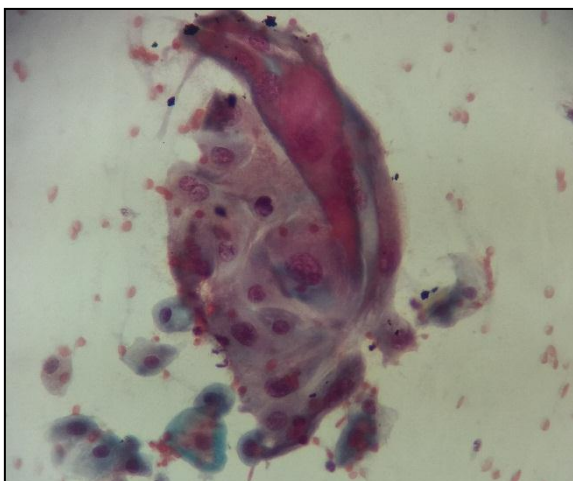


Figura 35: Células de reparo, em lençol, não podendo definir a separação citoplasmática, com anisocariose, binucleação e núcleos arredondados. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

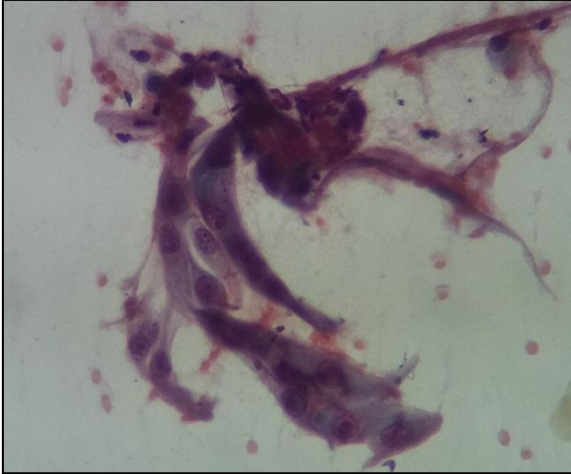


Figura 36: Células de reparo, mimetizando endocervicais, com abundante citoplasma, em monocamada, mostrando binucleação, núcleos arredondados, deixando ver nucléolos. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

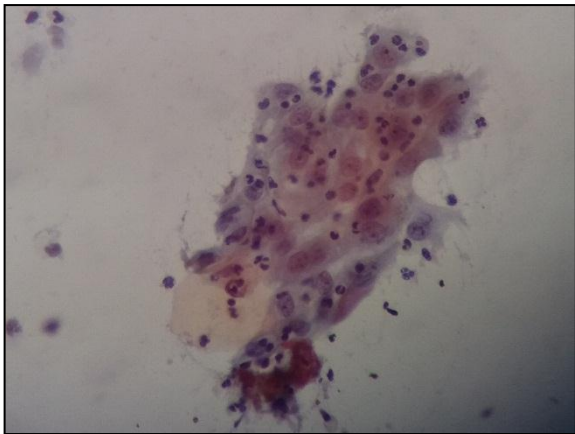


Figura 37: Células de reparo em amplo agrupamento em monocamada, colonizado por polimorfonucleares, com núcleos redondos, mostrando anisocariose, deixando ver macronúcleolos. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

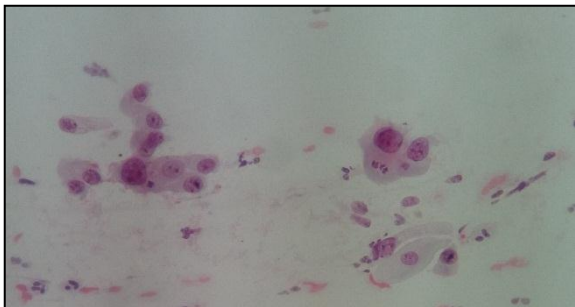


Figura 38: Células de reparo com anisocariose, mimetizando as endocervicais, mostrando múltiplos e macronúcleolos. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

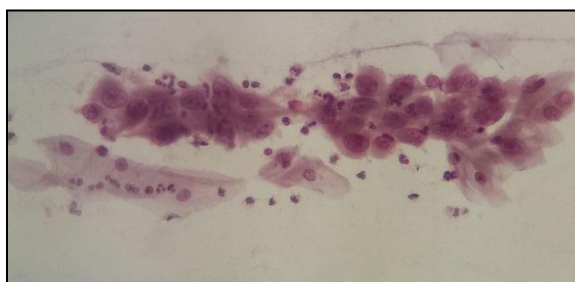


Figura 39: Células de reparo, em monocamada, com anisocariose, núcleos redondos, mostrando múltiplos e macronúcleolos e abundante citoplasma. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

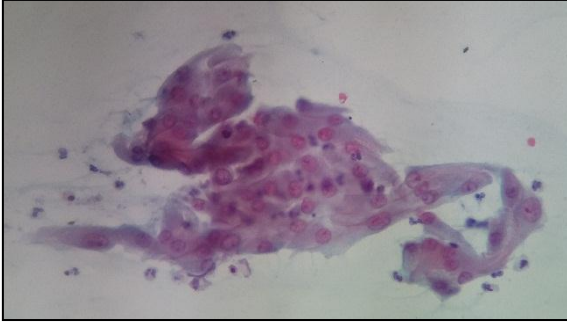


Figura 40: Células de reparo, em monocamada, com anisocariose, núcleos redondos, mostrando macronúcleolos e abundante citoplasma. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

5.2 HIPERPLASIA MICROGLANDULAR (HMG)

De acordo com PADRÃO (2002):

O aspecto morfológico microscópico habitual dessa lesão apresenta características de benignidade, porém alguns casos interpretados erroneamente como adenocarcinoma do colo uterino, determinaram a necessidade de estabelecer parâmetros para o diagnóstico diferencial com a neoplasia maligna. A denominação da lesão, Hiperplasia Microglandular, foi proposta por KYRIAKOS e cols, em 1968, em trabalho de revisão de 30 pacientes, com idade média de 35 anos. Em 25 desses casos havia a associação com terapia hormonal, prevalentemente do tipo estro-progestínico (22 casos) e três pacientes estavam grávidas. A lesão se originava de uma proliferação glandular, seguida de uma proliferação mista, glandular e escamosa. A progressão da lesão estava relacionada à duração da terapia hormonal.

A hiperplasia microglandular (figuras 41 a 49) é uma proliferação celular endocervical que ocorre em mulheres jovens e está associada ao uso de anticoncepcionais orais e é menos frequente na gravidez (GAMBONI; MIZIARA, 2013).

Apesar disso, há relatos de que esse processo benigno pode aparecer na ausência de tratamento hormonal e, até mesmo, em gestantes. Esse achado não possui quadro clínico, ainda que possa vir acompanhado por lesões pré-cancerosas, que são eventualmente a fonte das anomalias celulares presentes (KOSS & GOMPEL, 2016).

Nas usuárias de contraceptivos hormonais com elevado efeito progestacional é possível observar células com núcleos hiper cromáticos e aumentados de volume, semelhante ao que acontece no fenômeno de Arias-Stella, o que pode ocorrer na hiperplasia microglandular e é cessado após o término do tratamento (KOSS & GOMPEL, 2016).

Consiste na proliferação benigna de pequenas glândulas endocervicais e estroma, mostrando, em alguns casos, grupamentos com sobreposição e hiper Cromasia, além do aumento nuclear e presença de nucléolos (SANTOS; WESTIN; ZEFERINO, 2016).

Citológicamente, caracterizam-se, geralmente, por células endocervicais em miniatura, isoladas e degeneradas, dispostas linearmente, com núcleos picnóticos e citoplasma orangeofílico (SANTOS; WESTIN; ZEFERINO, 2016).

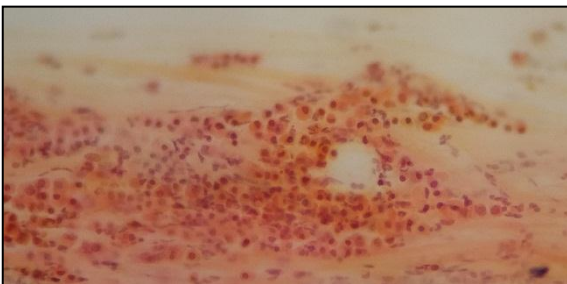


Figura 41: Células de Hiperplasia Microglandular, endocervicais em miniatura, isoladas, degeneradas, com núcleos hiper Cromáticos e citoplasma orangeofílico. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

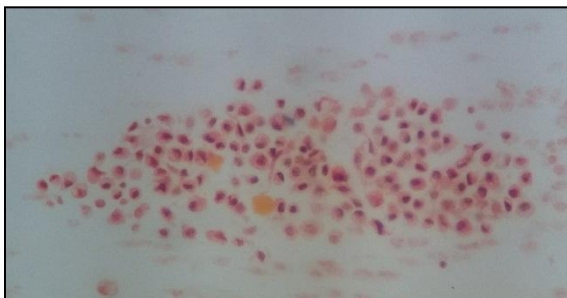


Figura 42: Células endocervicais em miniatura, isoladas, degeneradas, com núcleos hiper Cromáticos e citoplasma orangeofílico, características de Hiperplasia Microglandular. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

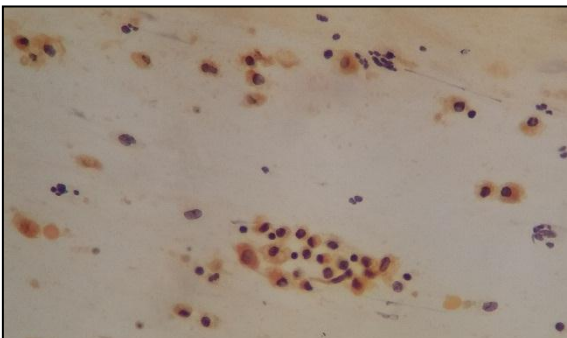


Figura 43: Células de Hiperplasia Microglandular, endocervicais em miniatura, isoladas, degeneradas, com núcleos hiper Cromáticos e citoplasma orangeofílico. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

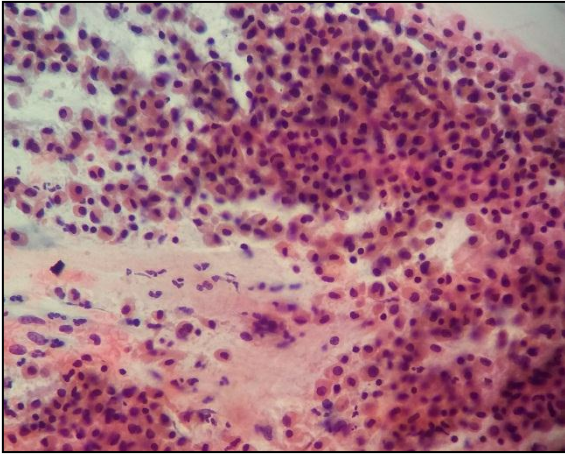


Figura 44: Rio de células endocervicais em miniaturas, em meio a muco, características de Hiperplasia Microglandular, com núcleos hiper cromáticos, picnóticos e citoplasma orangeofílico. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

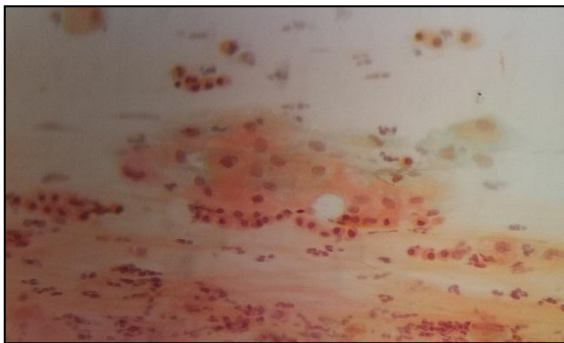


Figura 45: Células de Hiperplasia Microglandular, endocervicais em miniatura, isoladas, degeneradas, com núcleos picnóticos e citoplasma orangeofílico. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

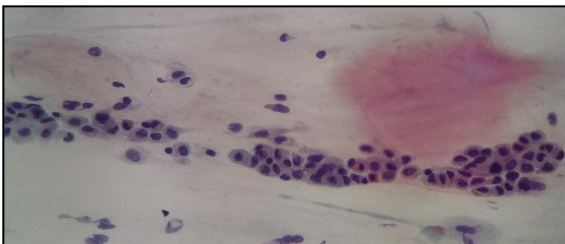


Figura 46: Células de Hiperplasia Microglandular, endocervicais em miniatura, com núcleos hiper cromáticos, picnóticos e citoplasma denso. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

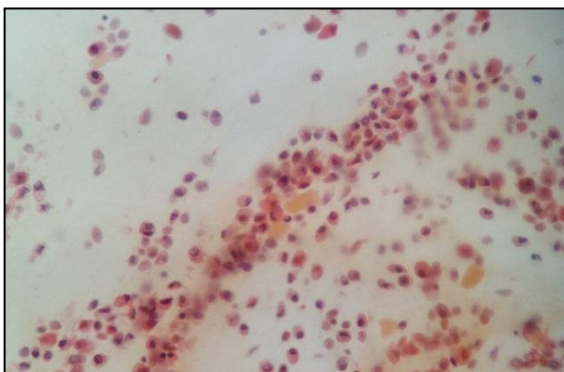


Figura 47: Células endocervicais em miniaturas, com citoplasma orangeofílico e núcleo picnótico, características de Hiperplasia Microglandular. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

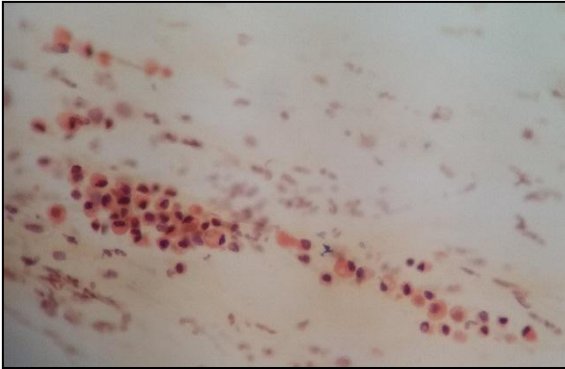


Figura 48: Células endocervicais em miniaturas, com citoplasma orangeofílico e núcleo picnótico. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

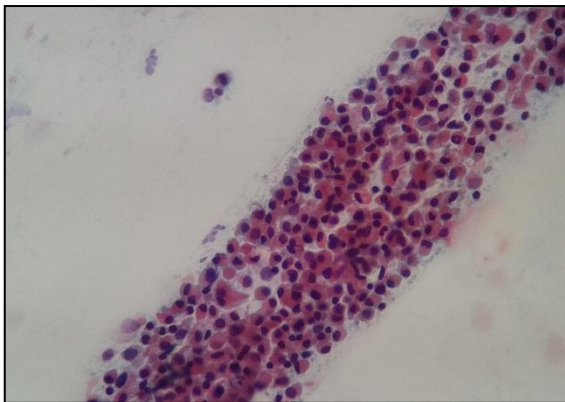


Figura 49: Rio de células endocervicais em miniaturas, com citoplasma orangeofílico e núcleo picnótico, hiper Cromático, características de Hiperplasia Microglandular. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

5.3 CERVICITE LINFOCÍTICA (CERVICITE FOLICULAR)

Como parte da reação inflamatória podemos encontrar nos esfregaços cérvico-vaginais, na grande maioria dos casos, a presença de leucócitos polimorfonucleares, particularmente neutrófilos e em menor grau os linfócitos e histiócitos (ARAÚJO, 2010).

Em alguns casos de inflamação há a predominância de linfócitos, inclusive com a formação de folículos linfocitários não reativos e reativos, sem que o processo seja necessariamente específico, o que é denominado cervicite linfocítica ou cervicite folicular, essa última nomenclatura é geralmente usada quando, além dos linfócitos, há a presença de macrófagos de tipo vistos nos centros germinativos (ARAÚJO, 2010).

As lesões da cervicite folicular (figuras 50 a 57) estão localizadas na submucosa, o que só é possível aparecer nos esfregaços de Papanicolaou quando há uma força considerável no momento da coleta, o que é necessário para a penetração através do epitélio (KOSS & GOMPEL, 2016).

Citológicamente a cervicite linfocítica (folicular) é reconhecida como uma população polimórfica de linfócitos, com ou sem macrófagos com corpos tingíveis, em grupamentos ou fluindo no muco (NAYAR & WILBUR, 2014).

Os linfócitos da cervicite linfocítica aparecem em diferentes graus de maturação, ou seja, de diversos tamanhos, incluindo células grandes, algumas vezes próximo ao tamanho das células escamosas parabasais, apresentando núcleos grandes e granulados, além de nucléolos proeminentes, com estreita faixa de citoplasma (KOSS & GOMPEL, 2016).

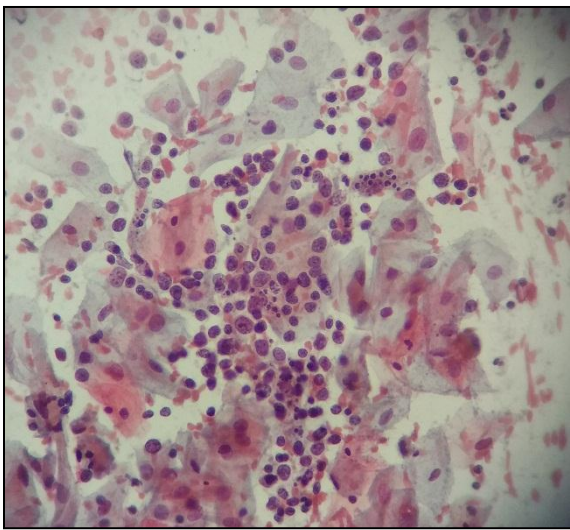


Figura 50: Macrófagos de corpos tingíveis em meio aos linfócitos de diferentes níveis de maturação. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

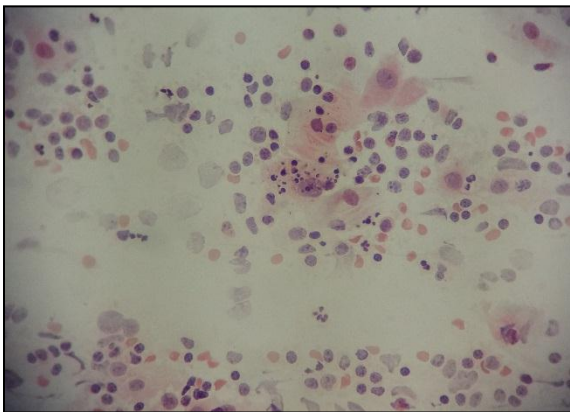


Figura 51: Linfócitos de diferentes níveis de maturação, com presença de macrófagos de corpos tingíveis. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

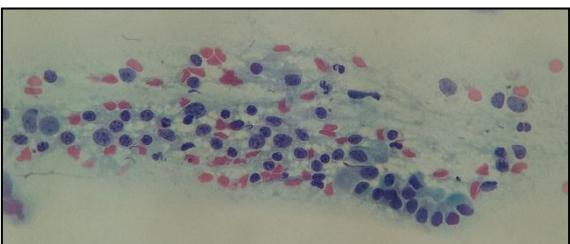


Figura 52: Linfócitos de diferentes níveis de maturação caracterizando a cervicite linfocítica. Observa-se ainda, presença de células endocervicais em meio aos linfócitos. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

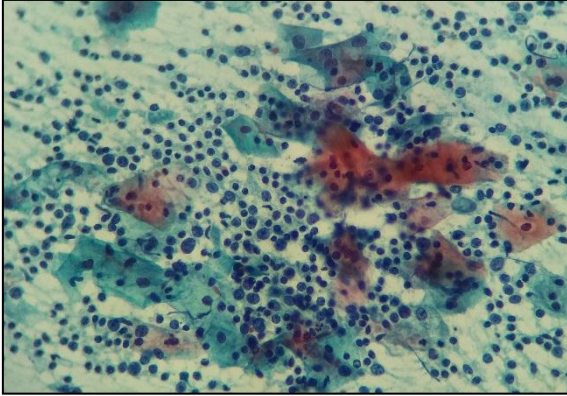


Figura 53: Linfócitos de diferentes níveis de maturação, característicos de cervicite linfocítica. Não observa-se macrófagos de corpos tingíveis. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

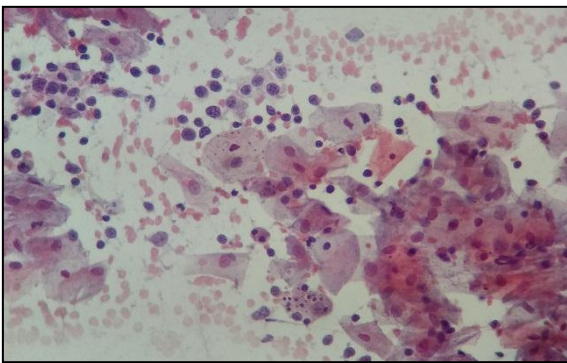


Figura 54: Linfócitos de diferentes níveis de maturação, onde é possível observar em seu meio macrófagos de corpos tingíveis.

Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

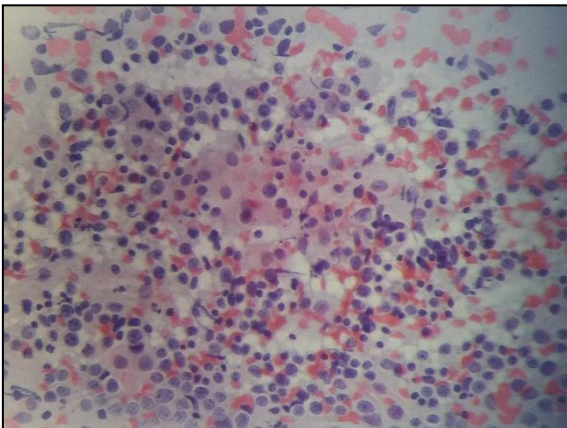


Figura 55: Linfócitos de diferentes níveis de maturação, característicos de cervicite linfocítica. Não observa-se macrófagos de corpos tingíveis. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

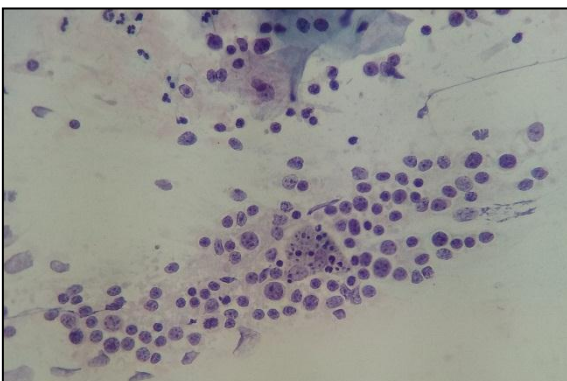


Figura 56: Feixe de linfócitos em diferentes níveis de maturação, deixando ver ainda, macrófago de corpo tingível. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

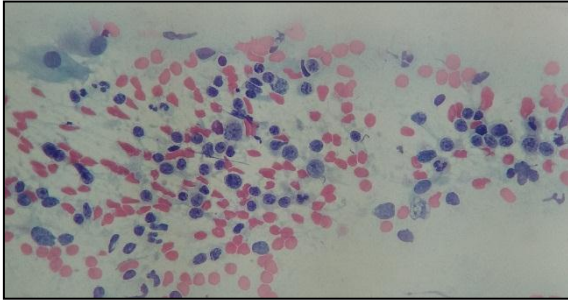


Figura 57: Linfócitos em diferentes níveis de maturação, característicos de cervicite linfocítica. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

5.4 METAPLASIA TUBÁRIA

A metaplasia tubária (figuras 58 a 71) é um processo benigno caracterizado pela substituição de células endocervicais por células da tuba uterina (SANTOS; WESTIN; ZEFERINO, 2016).

Apresentam-se no esfregaço como células endocervicais colunares, que podem ocorrer em grupos, às vezes, pseudoestratificados, frequentemente com sobreposição (NAYAR & WILBUR, 2014).

Os núcleos são frequentemente arredondados a ovais, podem estar aumentados, ser pleomórficos e hiper cromáticos, lembrando os encontrados no Adenocarcinoma *in situ*. A cromatina é bem distribuída e os nucléolos não são geralmente visualizados (NAYAR & WILBUR, 2014).

A relação núcleo citoplasmática pode estar elevada e o citoplasma pode mostrar vacúolos ou uma alteração caliciforme (NAYAR & WILBUR, 2014).

A caracterização desse achado é pela presença de cílios e/ou barra terminal, mas células únicas e isoladas não são suficientes para estabelecer a designação (NAYAR & WILBUR, 2014).

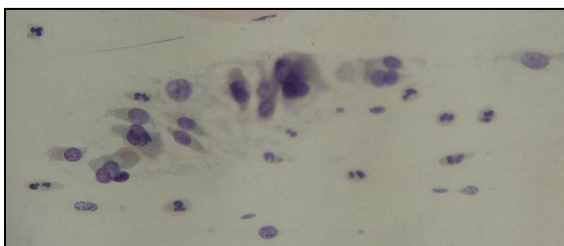


Figura 58: Células endocervicais, com binucleação e deixando ver barra terminal e cílios. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

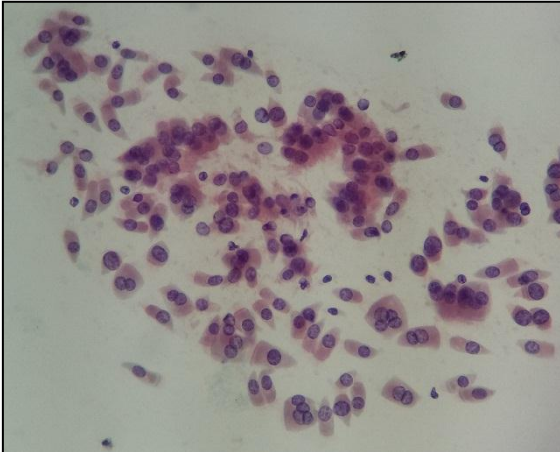


Figura 59: Células endocervicais, com bi e multinucleação, núcleos redondos, deixando ver barra terminal e cílios, característicos de metaplasia tubária. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

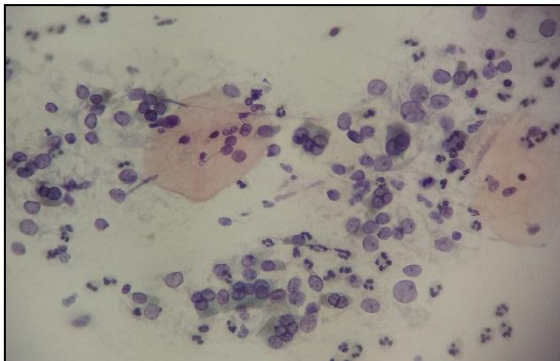


Figura 60: Células endocervicais, com bi e multinucleação, núcleos redondos e anisocariose, mostrando barra terminal e cílios. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

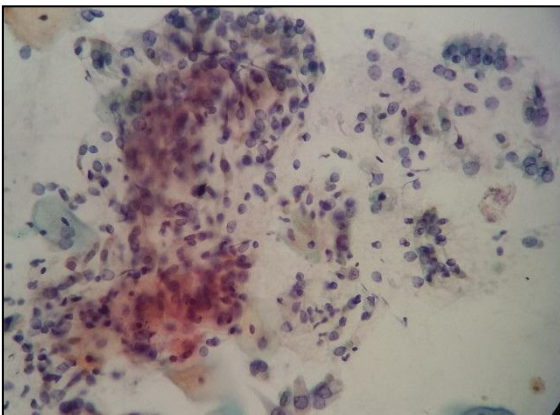


Figura 61: Células endocervicais mostrando barra terminal e cílios. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

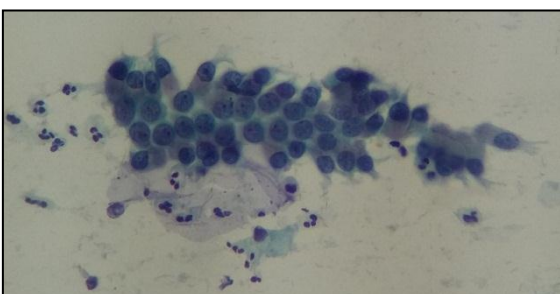


Figura 62: Células endocervicais com barra terminal e cílios. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

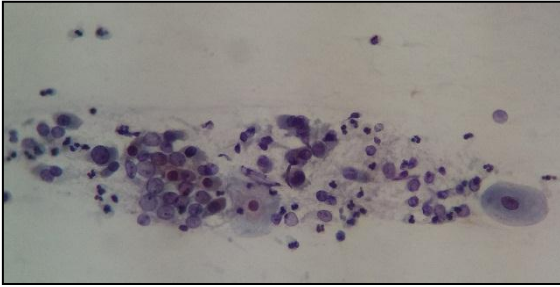


Figura 63: Células endocervicais com anisocariose e barra terminal e cílios, característicos de metaplasia tubária. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

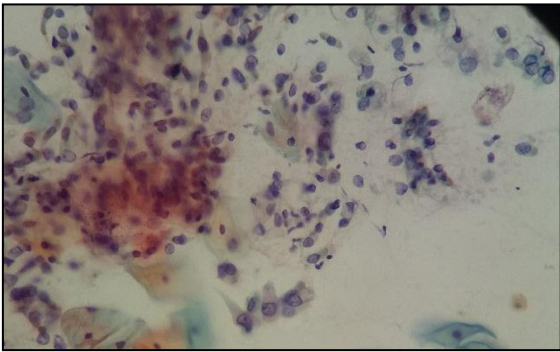


Figura 64: Células endocervicais mostrando anisocariose, núcleos redondos, barra terminal e cílios, característicos de metaplasia tubária. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

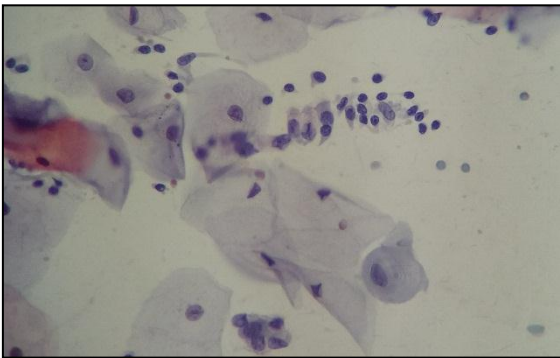


Figura 65: Células endocervicais, em meio a células escamosas, deixando ver anisocariose, núcleos redondos, barra terminal e cílios. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

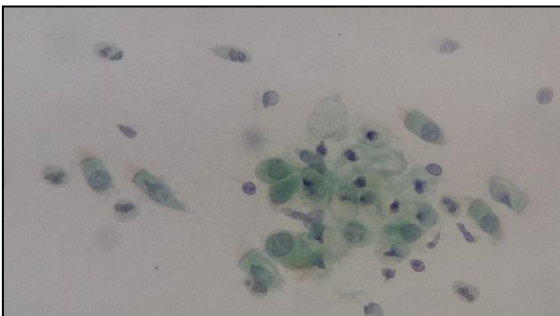


Figura 66: Células endocervicais com anisocariose, núcleos redondos, barra terminal e cílios. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

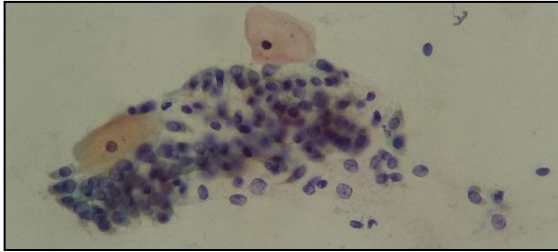


Figura 67: Células endocervicais mostrando barra terminal e cílios, características de metaplasia tubária. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

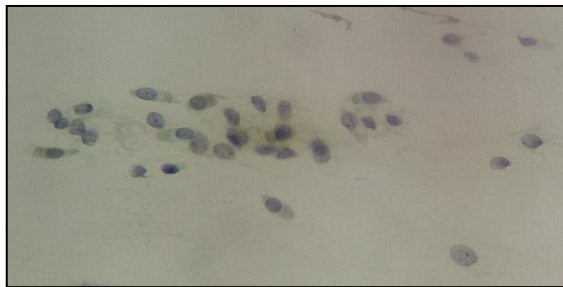


Figura 68: Grupamento frouxo de células endocervicais mostrando barra terminal e cílios, características de metaplasia tubária. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

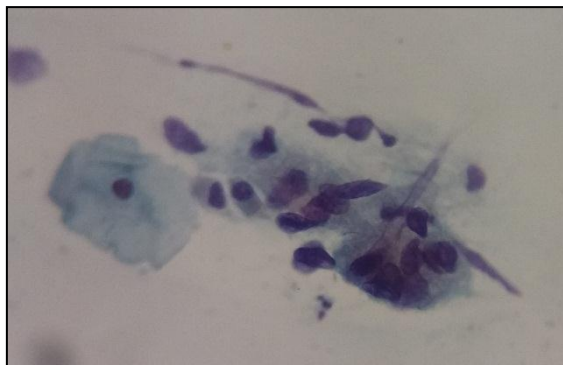


Figura 69: Células endocervicais, com perda do padrão favo de mel, com núcleos alongados e irregulares, deixando ver ao meio célula endocervical com barra terminal e cílios, característica de benignidade. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

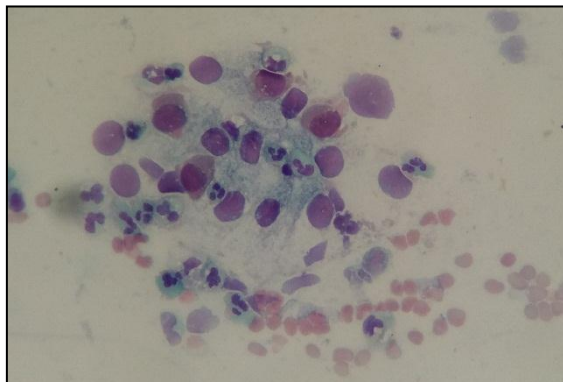


Figura 70: Células endocervicais, com aumento nuclear de 3 a 5X o tamanho de uma endocervical normal, com irregularidade do contorno nuclear, deixando ver ao meio barra terminal e cílios, caracterizando metaplasia tubária. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

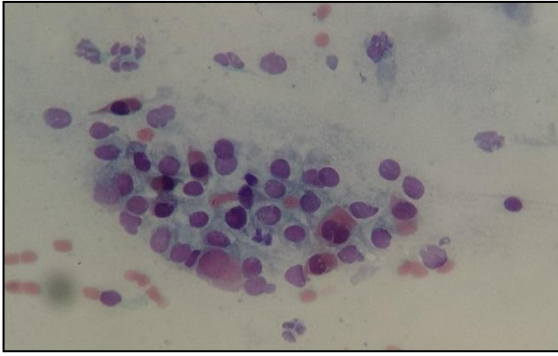


Figura 71: Células endocervicais, com aumento nuclear de 3X o tamanho de uma endocervical normal, além de binucleação, mostrando barra terminal e cílios, caracterizando metaplasia tubária. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

5.5 CÉLULAS DE DISPOSITIVO INTRA-UTERINO

As pacientes usuárias de dispositivo intra-uterino (DIU) podem desenvolver alterações nas glândulas endometriais e a pressão desse dispositivo no epitélio endocervical pode produzir uma reparação ou uma metaplasia. A ausência de células cancerosas isoladas e a ausência de pseudoestratificação sugere um processo benigno (KOSS & GOMPEL, 2016).

Na citologia, as células alteradas pelo uso de DIU (figuras 72 a 74) são caracterizadas por células glandulares isoladas ou em grupos, geralmente de 5 a 15 células, em fundo limpo. A quantidade de citoplasma é variável e é frequente aparecer grandes vacúolos citoplasmáticos, deslocando o núcleo, criando a aparência de anel de sinete. Células com núcleos aumentados, com aumento da relação núcleo-citoplasmática podem estar presente nesse processo benigno (NAYAR & WILBUR, 2014).

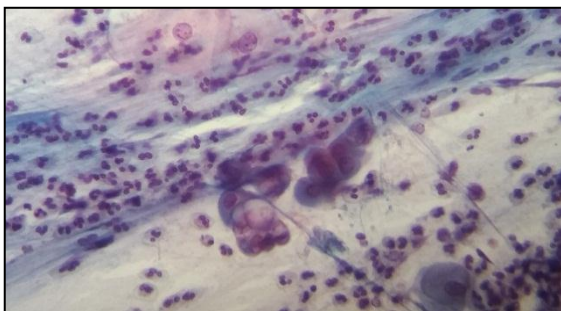


Figura 72: Células endocervicais com vacúolos citoplasmáticos, deslocando o núcleo, criando aparência de anel de sinete. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

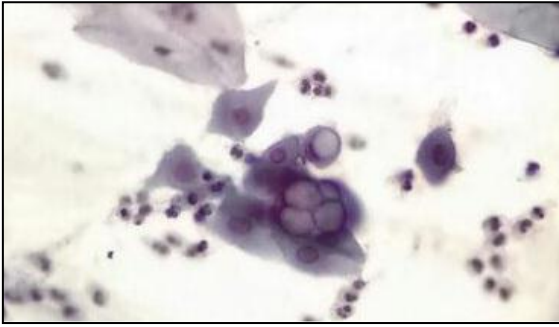


Figura 73: Células endocervicais com anel de sinete, características de células de DIU. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

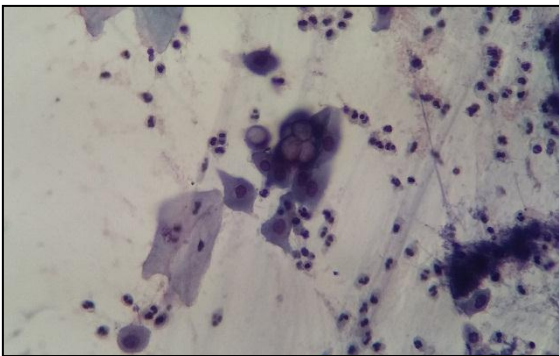


Figura 74: Células endocervicais, em meio a células escamosas, mostrando anel de sinete, características de células de DIU. Citologia Convencional – Aumento de 400X

Fonte: SITEC / DIPAT / INCA - 2016

5.6 REAÇÃO DE ARIAS-STELLA

A reação de Arias-Stella (figuras 75 a 76) é um processo benigno relacionado ao uso de hormônios ou a gravidez, que envolve células glandulares endocervicais ou endometriais. É caracterizada por células isoladas ou em grupos, com citoplasma de quantidade variável, podendo ser vacuolizado. Os núcleos são grandes, hipercromáticos, com irregularidades de contornos, podendo conter pseudoinclusões e cromatina granular. Os nucléolos podem ser múltiplos e proeminentes. O fundo é geralmente inflamatório (NAYAR & WILBUR, 2014).

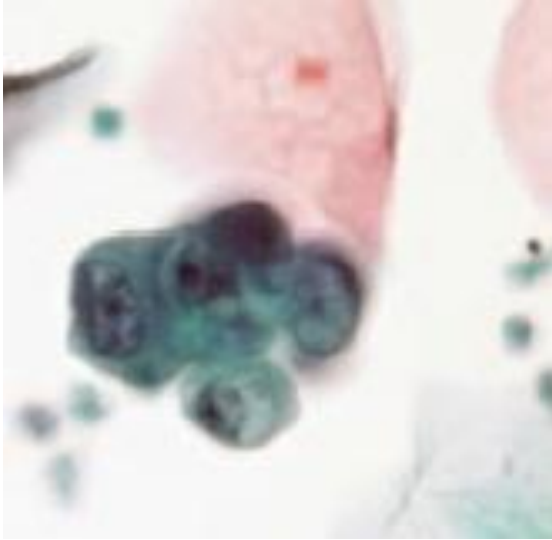


Figura 75: Grupo de células endometriais com núcleos grandes, irregulares, vacuolizados, com macronúcleo, caracterizando a reação de Arias-Stella. Sure Path

Fonte: (NAYAR & WILBUR, 2014).

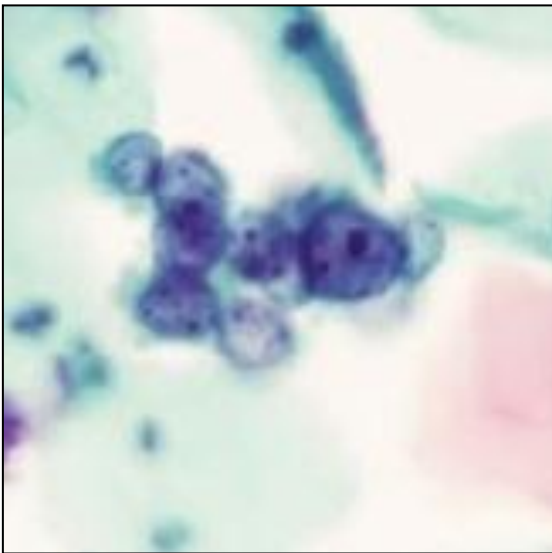


Figura 76: Grupo de células endometriais com núcleos grandes e macronúcleo, mostrando reação de Arias-Stella. SurePath

Fonte: (NAYAR & WILBUR, 2014).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diagnosticar os adenocarcinomas e diferenciá-los de algumas reações reparativas, reativas e achados benignos do epitélio glandular é, muitas vezes, difícil e facilmente confundível quando não se estuda amplamente os conceitos citomorfológicos que caracterizam cada diagnóstico diferencial.

A citologia do colo uterino tem pequena sensibilidade para o diagnóstico do adenocarcinoma, seja pela dificuldade de interpretação técnica ou pela baixa representatividade do epitélio glandular nos esfregaços, principalmente das células endometriais.

Com tudo isso, esse trabalho objetivou descrever as principais características citológicas das lesões do epitélio glandular como o Adenocarcinoma endocervical *in situ*, Adenocarcinoma endocervical invasor e Adenocarcinoma endometrial invasor e dos principais achados benignos que fazem diagnóstico diferencial com eles como o reparo, a hiperplasia microglandular, a cervicite linfocítica (folicular), a metaplasia tubária, as células de DIU e a reação de Arias Stella, para tentar ajudar a elucidar os casos e minimizar os laudos de falso-positivos e falso-negativos, obtendo um diagnóstico seguramente mais assertivo.

Tais critérios citomorfológicos devem ser amplamente estudados, sendo observados com cautela, para que se faça uma interpretação correta do exame de Papanicolaou. Por isso, a implementação do controle de qualidade, auxiliando na coleta adequada e na educação continuada, promovendo treinamento constante da equipe de trabalho se faz necessário, o que permite a manutenção da qualidade dos laudos, o planejamento e a implementação de ações corretivas, melhorando o atendimento às mulheres.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, S. R. **Citologia cérvico-vaginal passo a passo**: Atlas fotográfico com mais de 690 imagens. 1. ed. Curitiba, PR: Associação Paranaense de Patologia APP, 2010. p. 22-23.

BORTOLON, P. C.; et. al. Avaliação da qualidade dos laboratórios de citopatologia do colo do útero no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 58, n.3, p. 435-444, 2012.

CAMPANER, A. B.; et al. Adenocarcinoma *in situ* do colo uterino: aspectos atuais. **FEMINA**, v. 35, n. 9, p. 557-567, 2007.

GAMBONI, M.; MIZIARA, E. F. **Manual de Citopatologia Diagnóstica**. 1. ed. Barueri, SP, Manole, 2013.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Controle do câncer do colo do útero**. Disponível em:
http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_nacional_controle_cancer_colo_uterio/fatores_risco. Acesso em 06 nov. 2016

KOSS, L.; GOMPEL, C. **Introdução à Citopatologia ginecológica com correlações histológicas e clínicas**. São Paulo, Roca, 2016.

LIMA, D. M. O., et al. **Técnico em Citopatologia**. Brasília: Ministério da Saúde; Rio de Janeiro: CEPESC, 2012. Caderno de Referência 1: Citopatologia Ginecológica.

NAYAR, R.; WILBUR, D. C. **The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: definitions, criteria, and explanatory notes**. 3rd. ed. New York. Springer, 2014.

PADRÃO, I. L. **Hiperplasia microglandular da endocérvice**: estudo dos aspectos clínicos, morfológicos e da expressão do p53, cea e ki67 no diagnóstico diferencial com o adenocarcinoma. 2002. 84. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2002.

PATHOLOGIKA. **Sistema de Bethesda**, 2016. Disponível em:
<http://pathologika.com/citologia/citologia-cervico-vaginal/sistema-de-bethesda/> Acesso em 22 de ago. 2016.

PATHOLOGIKA. **Citologia Cervico-Vaginal**, 2016. Disponível em:
<<http://pathologika.com/citologia/citologia-cervico-vaginal/sistema-de-bethesda/>> Acesso em
22 de ago. 2016.

PINHEIRO, Pedro. **Exame Papanicolau – ASCUS, LSIL, NIC1, NIC 2 E NIC 3. 2016.**
Disponível em: < <http://www.mdsaude.com/2014/09/exame-papanicolau.html>>. Acesso em:
16 nov. 2016

PINHO, A. de A. P.; MATTOS, M. C. F. I. de. Validade da citologia cervicovaginal na
detecção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de colo de útero. **Jornal Brasileiro de
Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 38, n. 3, p. 225-231, 2002.

SANTOS, S. H. R. dos; WESTIN, M. C. do A.; ZEFERINO, L. C. Adenocarcinomas do colo
do útero, atipias glandulares e diagnósticos diferenciais. In: CONSOLARO, M.E. L.;
MARIA-ENGLER, S. S. (Orgs.). **Citologia Clínica Cérvico-Vaginal: texto e atlas**. São
Paulo: Roca, 2016. Cap. 12.

TEIXEIRA, J. C.; *et al.* Particularização do adenocarcinoma do colo frente ao conhecimento
atual. **FEMINA**, v. 40, n. 5, p. 269-274, 2012.

WEBDICINE. **3 stages of cancer development**. Disponível em:
<<http://www.webdicine.com/3-stages-of-cancer-development.html>>. Acesso em: 16 nov. 2016