



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FÁRMACIA
ESPECIALIZAÇÃO EM CITOLOGIA CLÍNICA



Ariane Gomes Correia

**METAPLASIA ESCAMOSA IMATURA EM ESFREGAÇOS CERVICAIS:
IMPORTÂNCIA E DIFERENCIAÇÃO DE LESÕES INTRAEPITELIAIS
ESCAMOSAS DE ALTO GRAU (HSIL)**

Ouro Preto - MG

2024

Ariane Gomes Correia

**METAPLASIA ESCAMOSA IMATURA EM ESFREGAÇOS CERVICAIS:
IMPORTÂNCIA E DIFERENCIAÇÃO DE LESÕES INTRAEPITELIAIS
ESCAMOSAS DE ALTO GRAU (HSIL)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos para Obtenção do Título de Especialista em Citologia Clínica pela Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto, Minas Gerais/Brasil.

Orientadora Profa. Dra. Cláudia Martins Carneiro

Ouro Preto - MG

2024

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

C824m Correia, Ariane Gomes.

Metaplasia escamosa imatura em esfregaços cervicais [manuscrito]: importância e diferenciação de lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL).. / Ariane Gomes Correia. - 2024.
45 f.: il.: color., tab..

Orientadora: Profa. Dra. Claudia Martins Carneiro.
Produção Científica (Especialização). Universidade Federal de Ouro Preto. Departamento de Análises Clínicas.

1. Papilomavírus. 2. Metaplasia. 3. Lesões Intraepiteliais Escamosas. 4. Junção escamo colunar. I. Carneiro, Claudia Martins. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU 616-006.52

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
REITORIA
ESCOLA DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS



FOLHA DE APROVAÇÃO

Ariane Gomes Correia

Metaplasia escamosa imatura em esfregaços cervicais: sua importância na diferenciação de lesões intraepiteliais escamosas de alto grau

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Citologia Clínica da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Citologia Clínica

Aprovada em 26 de julho de 2024

Membros da banca

Dra. Cláudia Martins Carneiro - Orientadora - Universidade Federal de Ouro Preto

Mestre Thea Nobre - Hospital Márcio Cunha - Ipatinga

Mestre Daniel Lucas Silva - Setor de Citologia - Universidade Federal de Ouro Preto

Cláudia Martins Carneiro, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 08/12/2024.



Documento assinado eletronicamente por **Claudia Martins Carneiro, CHEFE DO DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS**, em 19/01/2025, às 20:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0842053** e o código CRC **0A78903C**.

Dedico em honra e respeito.

Às pessoas que me deram a oportunidade de vir a este mundo;

Às que incentivam e zelam por mim, com carinho, dedicação e amor;

Às pessoas resilientes, persistentes, com imensa sabedoria, acima de tudo exemplos de vida e superação;

Às pessoas que admiro profundamente pela determinação, capacidade de amar, coragem com que enfrenta os obstáculos colocados no caminho;

Às pessoas que com o passar dos dias me surpreendem, pela sua perseverança e otimismo e a forma individual de amar;

Às pessoas que acompanharam todos os meus passos escolares, desde a infância até aqui, participando de todas as conquistas;

Às pessoas que estão sempre presentes na minha vida, em todos os momentos;

À todas as mulheres da minha linha ancestral, os quais provavelmente não puderam realizar uma parte do que realizo hoje, gratidão;

A todos que me incentivaram e estiveram ao meu lado nas horas mais desafiadoras onde pensei em jogar tudo para o alto;

Dedico a todos que estiveram acompanhando essa jornada.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me concedido a oportunidade de usufruir da “vida”, sabedoria e inteligência e por não deixar desistir nos momentos de exaustão mental e física.

Aos meus pais Augusto e Rondaceli, que sempre estiveram presente nos momentos de desafios e dificuldades e por compreender momentos de ausência.

Aos demais familiares que sempre estiveram ao meu lado me apoiando com palavras de incentivo.

As amigas por entenderem os momentos de reclusão para finalizar esse projeto, que torceram por mim, para materializar essa etapa.

Aos amigos que a pós-graduação me presenteou, pela amizade, companheirismo, perseverança.

Em especial à minha orientadora Cláudia Martins Carneiro, e toda a equipe do LAPAC Setor de Citologia pela orientação, pelos ensinamentos, pela hospitalidade no período de estágio, pela confiança e paciência durante a realização deste trabalho.

Enfim a todos que de alguma maneira ou outra fizeram parte da realização deste trabalho meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

O câncer de colo uterino é um relevante problema de saúde pública, segundo estimativas mundiais. No Brasil é considerado o terceiro tipo de câncer que acomete as mulheres. É uma doença que apresenta alto potencial de cura, especialmente pela metodologia barata e de alta sensibilidade, que é utilizada como método de rastreio e detecção de alterações precoces em exames preventivos. As condutas deficitárias que envolvem a promoção de saúde, a prevenção, o rastreamento oportunístico, como vem sendo realizado no país, são alguns fatores que corroboram na manutenção da problemática, ao passo que, favorece para o não diagnóstico precoce destas mulheres, tanto pelo desconhecimento da doença e importância da prevenção, assim, favorecendo a história natural desta doença, por ser um câncer silencioso e progressivo. A anatomia do trato genital feminino tem suas peculiaridades e é submetido a inúmeras transformações, desde a vida embrionária, pós natal e vida adulta. Sabe-se que a maioria dos eventos neoplásicos inicia em uma área específica do colo uterino, denominada junção escamo colunar (JEC) ou também referida como zona de transformação (ZT). Essa área do colo uterino apresenta células que desempenham papel de transformar-se em outro tipo celular, chamadas células metaplásicas, em situações adversas ou em respostas a injúrias ou infecções pelo HPV essa área pode sofrer mudança e acabar desenvolvendo lesões precursoras. As células que compõe essa região são células imaturas, com atividade metabólica intensa e propensas a infecção pelo HPV, podendo ser reservatório de infecções coexistente em lesões. A prática citológica cotidiana enfrenta inúmeros desafios na observação e acurácia dos elementos celulares nos esfregaços cervicovaginais, e a metaplasia escamosa imatura evidencia essa situação desafiadora, para os citologistas mais experientes e os iniciantes. O presente trabalho tem como objetivo evidenciar a importância da identificação da metaplasia escamosa imatura no rastreamento do câncer do colo de útero e diferenciação de lesões intraepiteliais escamosas de alto grau, comumente semelhantes e que são dificultadores de análise interpretativa.

Palavras chaves: *Metaplasia escamosa imatura, HPV, Junção escamo colunar, Zona de transformação, HSIL.*

ABSTRACT

Cervical cancer is a significant public health issue worldwide. In Brazil, it is the third most common cancer affecting women. This disease has a high potential for cure, primarily due to the inexpensive and highly sensitive screening methods used for early detection in preventive exams. However, inadequate health promotion, prevention, and opportunistic screening practices contribute to the persistence of this problem by hindering early diagnosis. This is exacerbated by a lack of awareness about the disease and the importance of prevention, allowing the natural progression of this silent and progressive cancer. The anatomy of the female genital tract undergoes numerous transformations from embryonic life through adulthood, with most neoplastic events originating in a specific area of the cervix called the squamocolumnar junction (SCJ) or transformation zone (TZ). This region contains metaplastic cells, which can transform into other cell types in response to adverse conditions or HPV infections, potentially developing into precursor lesions. The immature cells in this area are highly metabolically active and prone to HPV infection, often serving as reservoirs for concurrent infections in lesions. Routine cytological practice faces numerous challenges in observing and accurately identifying cellular elements in cervicovaginal smears. Immature squamous metaplasia highlights these challenges for both experienced and novice cytologists. This study aims to emphasize the importance of identifying immature squamous metaplasia in cervical cancer screening and differentiating it from high-grade squamous intraepithelial lesions, which are commonly similar and pose interpretative challenges.

Keys words: *Immature squamous metaplasia, HPV, Squamocolumnar junction, Transformation zone, HSIL.*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1.** Estratégias de detecção precoce a partir da evolução da doença.
- Figura 2.** Áreas de metaplasia escamosa no epitélio endocervical na zona de transformação.
- Figura 3.** Desenho esquemático da localização da zona de transformação em diferentes estágios da vida da mulher.
- Figura 4.** Representação processo de metaplasia escamosa imatura e madura.
- Figura 5.** Metaplasia escamosa imatura.
- Figura 6.** Metaplasia escamosa.
- Figura 7.** ASCH em metaplasia escamosa imatura.
- Figura 8.** ASCH em Metaplasia escamosa imatura em esfregaço cervical base líquida.
- Figura 9.** Fluxograma da seleção de artigos.

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1.** Tipos de rastreamento.
- Quadro 2.** Condições para implantar o rastreamento.
- Quadro 3.** Condutas clínicas para os resultados positivos dos exames citopatológicos.
- Quadro 4.** Resumo artigos revisão bibliográfica.
- Quadro 5.** Resumo artigos trabalho de campo.
- Quadro 6.** Diferentes HSIL e seus mímicos.
- Quadro 7.** Diferenças morfológicas de metaplasia escamosa imatura e HSIL.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASC-H	Células escamosas atípicas, não podendo excluir lesão de alto grau.
CCU	Câncer de colo uterino.
CEC	Carcinoma escamoso cervical
DNA	Ácido desoxirribonucleico.
HPV	<i>Papilomavirus humano</i> .
HSIL	Lesão intraepitelial escamosa de alto grau.
IDH	Índice de desenvolvimento humano.
INCA	Instituto Nacional do Câncer.
JEC	Junção escamo colunar.
LSIL	Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau.
NIC	Neoplasia intraepitelial escamosa.
OMS	Organização Mundial da Saúde.
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade.
ZT	Zona de transformação.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO	13
2.1.1 PROGRAMAS DE RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO	14
2.2 CARCINOGENESE DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO.....	16
2.3 METAPLASIA ESCAMOSA	20
2.3.1 METAPLASIA ESCAMOSA E ZONA DE TRANSFORMAÇÃO	20
2.3.2 ASPECTOS CITOMORFOLOGICOS METAPLASIA ESCAMOSA IMATURA.....	23
2.3.3 ASPECTOS CITOMORFOLOGICOS DA METAPLASIA ESCAMOSA MADURA.....	24
2.3.4 MIMETIZADORES DA METAPLASIA ESCAMOSA IMATURA	25
3 JUSTIFICATIVA.....	27
4 OBJETIVOS	29
4.1 OBJETIVO GERAL	28
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
5 METODOLOGIA	29
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	41
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42

1 INTRODUÇÃO

O câncer de colo do útero (CCU) é uma complexa problemática de saúde pública, de acordo com as últimas estimativas. No Brasil é o terceiro tipo de câncer que mais acomete as mulheres. Frequentemente a incidência é crescente em países com IDH baixo, quando comparada a países com índice de desenvolvimento humano alto. O papilomavírus humano (HPV) é responsável por 99% dos diagnósticos de CCU e ativo em 50% das mulheres sexualmente ativas. Os estudos evidenciam que infecções pelos HPV oncogênicos desempenham um papel importante na gênese das lesões pré-cancerosas. Contudo, há necessidade de co-fatores para desencadear o surgimento das lesões, não sendo a infecção, por si só, fator determinante e suficiente para o desenvolvimento do câncer (INCA, 2022; KOSS, 2006 a; GUEDES *et. al.*, 2020).

A faixa etária é fator importante no processo, sendo que nas mulheres com idade menor de 30 anos com infecções pelo HPV o mesmo regride espontaneamente ao passo que com idade superior a essa, a tendência é ter a persistência. Os HPV de alto potencial oncogênico e mais comum nas lesões de colo uterino e de maior prevalência entre as mulheres infectadas são os tipos 16 e 18, sendo responsáveis por um percentual de aproximadamente 70% dos casos do câncer cervical (IARC, 2007).

O CCU é uma doença que possui maior potencial de prevenção e cura, quando detectado precocemente (WHO, 2007). O método mais usado para análise, sendo o principal método estratégico de programas nacionais para rastreamento é o exame citopatológico conhecido como Papanicolaou. Para a realização desse exame é recomendado a coleta do material proveniente da região do colo uterino, cérvix e endocérvice, além da região que contém a transição dos epitélios, escamoso e glandular, formando a região denominada junção escamo-colunar (JEC), conhecida também como zona de transformação (ZT) (INCA, 2022).

Essa área específica de transição, usualmente, passa por injúrias, sejam elas de ordem física, biológica ou química e em resposta a essas, o epitélio original se transforma e é substituído por outro epitélio a qual é chamada de (metaplasia), constituindo o sítio principal de infecção pelo vírus HPV. Além disso, a região de metaplasia torna-se também suscetível a infecção por agentes carcinogênicos (KOSS, 2006 a). Diante disto questiona-se: como a identificação da metaplasia escamosa imatura auxiliará no rastreamento do CCU.

Neste contexto o trabalho pretende fornecer informações sobre pesquisas realizadas abordando a temática, salientando a suscetibilidade de infecções pelo HPV em células imaturas, enfatizando a importância da identificação desse tipo celular nos esfregaços, como mitigar a subvalorização ou hipervalorização desses achados em muitos casos não referenciados e coexistentes com lesões intraepiteliais escamosas de alto grau, para propiciar melhor acompanhamento e a conduta com essas pacientes após possível diagnóstico positivo para metaplasia imatura nos exames preventivos.

2 RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

2.1 ASPECTOS DEMOGRÁFICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DO CÂNCER

Uma das principais problemáticas de saúde pública no mundo é o exponencial número de diagnósticos de câncer, reconhecido como uma das principais causas de morte prematura, e, consequentemente, minimizando a expectativa de vida em todo o mundo. Corresponde na grande maioria dos países a primeira ou segunda causa de morte prematura, antes dos 70 anos. O cenário mundial está impactado com o forte aumento da incidência e da mortalidade por essa doença multifatorial. Tal acréscimo é consequência sobretudo das transições demográfica e epidemiológica pelas quais o mundo está passando, sendo um dos principais desafios para a saúde pública, sobretudo em sistemas públicos e universais como é o caso do Brasil (INCA, 2022).

No aspecto demográfico, observa-se uma redução nas taxas de fertilidade e de mortalidade infantil e um considerável aumento na população idosa. Nesse cenário surgem as doenças crônicas não transmissíveis, diversos tipos de câncer, e suas múltiplas manifestações e multicausalidade, repercutindo na saúde e na qualidade de vida da população. Com a mudança do estilo de vida da população entre aspectos comportamentais e ambientais, indiretamente favorece a maximização da incidência e da mortalidade por câncer (INCA, 2021; INCA, 2022).

Por meio de ações para combater o câncer em países com alto Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), através de intervenções diligentes para a prevenção, detecção precoce e tratamento, nota-se o impacto nas taxas de incidência e mortalidade. No entanto, em países em transição, essas taxas seguem em acréscimo ou, mantendo-se estáveis. Os países de baixo e médio desenvolvimento são desafiados em aplicar de maneira efetiva os recursos e os esforços para tornar mais eficaz o controle do câncer (INCA, 2022).

A estimativa aponta que para cada ano do triênio de 2023 a 2025, terá acréscimo de 17.010 novos casos do CCU, correspondendo a uma incidência de 15,38 casos novos a cada 100 mil mulheres. O CCU ocupa a sexta posição entre os tipos frequente de câncer, excluindo os tumores de pele não melanoma. É incontestável que o CCU se destaca ainda em meio a tantos programas e exames preventivos como importante problema de saúde pública, cujos controle e prevenção deverão ser priorizados em todas as regiões desde as mais desenvolvidas e até as mais desiguais. (INCA, 2022; INCA, 2024 a).

Na maioria dos casos, a infecção pelo HPV está intimamente associada, no entanto, em muitas situações a mesma é breve e tende a involuir voluntariamente entre 6 meses a 2 anos. Porém, o CCU está associado a infecção persistente por alguns tipos HPV, chamados oncogênicos, causa necessária para o desenvolvimento do CCU. As infecções que persistem estão relacionadas a 12 tipos de HPVs, considerados oncogênicos, entre os quais os HPV 16 e 18, e têm maior risco de progressão para lesões precursoras que, se não identificadas, confirmadas e tratadas, podem evoluir para o câncer ao longo de vários anos (INCA, 2022; INCA 2024 b).

Atualmente, o CCU é considerado suscetível de eliminação, por meio da vacinação contra os tipos de HPV oncogênicos mais prevalentes e pelo rastreamento, detecção precoce e tratamento das lesões precursoras. A meta estipulada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), com intuito de escalar a erradicar o câncer como problema de saúde pública está vacinar 90% das meninas contra o HPV aos 15 anos de idade; submeter 70% das mulheres a um teste de rastreamento de alta performance aos 35 e aos 45 anos; e 90% das mulheres identificadas com lesões precursoras e câncer recebendo tratamento (INCA, 2022).

2.1.1 PROGRAMAS DE RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

O CCU é uma doença que desencadeia o crescimento desordenado do epitélio que reveste este órgão, afetando o tecido subjacente, o estroma e podendo se instalar em órgãos vizinhos, potencializando ocorrência de metástases à distância. Sabe-se que é uma doença de progressão lenta, iniciando-se através de lesões precursoras e evoluindo caso não diagnosticado precocemente. Em fase inicial pode ser assintomático, em avanço da doença pode apresentar comumente sangramento vaginal anormal, secreção vaginal incomum, dor pélvica (INCA, 2024c).

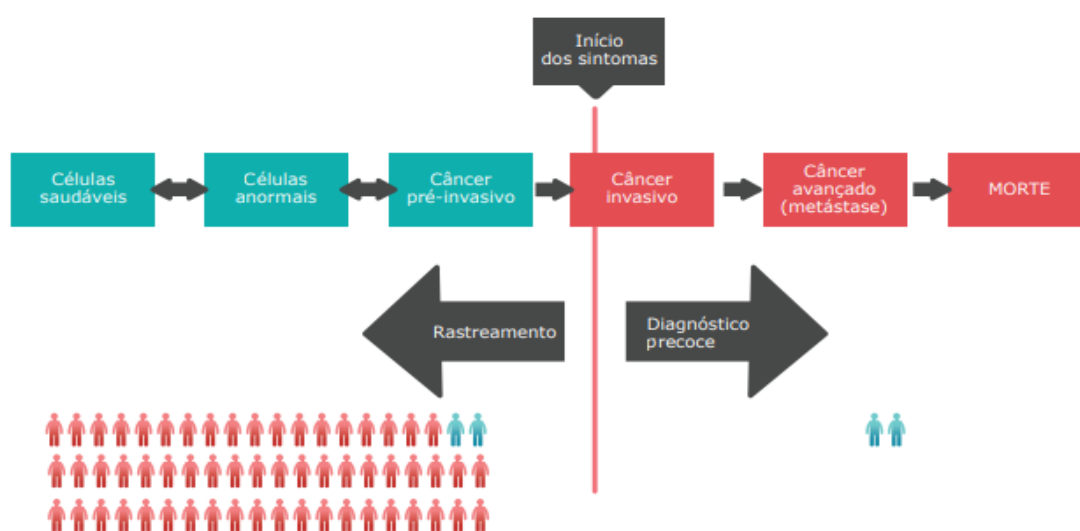
A OMS, recomenda para a detecção precoce ações de prevenção, detecção e tratamento. A atenção que a população e os meios de comunicação dão para a detecção precoce parte da premissa que o quanto mais cedo o câncer for identificado, aumentam significativamente as possibilidades de cura (INCA, 2021).

As estratégias para a detecção antecedente ao câncer são o diagnóstico precoce, que consiste em examinar pessoas com sinais/ou sintomas da doença. A aplicação de um exame numa população assintomática, aparentemente saudável é chamado de rastreamento, o qual tem intuito de identificar lesões precursoras de câncer e encaminhá-las para investigação e

tratamento, é o que temos do programa de rastreamento do câncer do colo do útero no Brasil, conforme explicado na Figura 1 a seguir (INCA, 2021; INCA, 2024 d).

O rastreamento do câncer é uma estratégia dirigida a um grupo populacional específico no qual a avaliação entre o benefício e risco dessa prática é mais aderente, com impacto na diminuição da mortalidade. É de conhecimento amplo que os benefícios dessa organização são o melhor prognóstico da doença, com tratamento de maior efetividade e menor morbidade associada. Os riscos ou malefícios incluem os resultados falsos positivos que geram ansiedade e excesso de exames, já os resultados falso-negativos, tem como consequência a falsa tranquilidade do paciente. A OMS classifica o rastreamento em 2 tipos como visto no Quadro 1 abaixo (INCA, 2021).

Figura 1 Estratégias de detecção precoce a partir da evolução da doença.



Fonte: INCA, 2021.

Quadro 1 Tipos de rastreamento.

Rastreamento oportunístico	Os exames de rastreamento são realizados a partir de demanda própria dos indivíduos ou oferecidos por profissionais de saúde, por ocasião da procura da unidade por outros motivos.
Rastreamento organizado	Há uma coordenação das ações. A população-alvo é monitorada e convidada para a realização, do exame de rastreamento na periodicidade definida. Os fluxos de seguimento na investigação diagnóstica e tratamento são bem definidos e os indicadores do programa são monitorados periodicamente. Nessa modalidade, existe um monitoramento das informações e dos indicadores relativos ao rastreamento e ao seguimento dos indivíduos. Em geral, há programas de qualidade relativos ao teste de rastreamento e/ou de confirmação diagnóstica.

Fonte INCA, 2021.

Programas de rastreamento organizado tendem a ter maior custo-efetivo, pois possuem maiores resultados benéficos a um custo menor do que os programas oportunistas. A convocação e o monitoramento da população permitem alcançar os indivíduos que devem realizar o exame na idade e na periodicidade recomendadas, minimizando a possibilidade de repetições desnecessárias de exames e de rastreio em indivíduos fora da população-alvo. Anteriormente, a implantação de um programa de rastreamento algumas condições devem ser analisadas conforme Quadro 2 (INCA, 2021).

Quadro 2 Condições para implantar o rastreamento.

Componentes	Requisitos
Doença	• Ser um importante problema de saúde pública com história natural bem conhecida e suficientemente longa; • Ter uma fase de detecção pré-clínica (antes do início dos sintomas); • Haver tratamento disponível, eficaz e seguro para a doença precoce, o que reduz as mortes quando bem implementado.
Exame	• Testes fáceis de administrar, seguros, acessíveis e aceitáveis; resposta rápida dos resultados; • Altamente preciso (alta sensibilidade, alta especificidade para evitar resultados falsos-positivos); • Alto valor preditivo positivo, porque a prevalência da doença é suficientemente alta; • Resultados reproduzíveis; interpretação do teste mais objetiva do que subjetiva;
Sistema de Saúde	• Infraestrutura adequada para a oferta de serviços de rastreamento, diagnóstico, tratamento e seguimento dos indivíduos com resultados positivos pelo rastreamento; • Acessível, inclusive geograficamente; • Garantia do financiamento das ações de investigação diagnóstica e tratamento; • Apoio de sistemas de informação e de mecanismos de monitoramento de qualidade

Fonte INCA, 2021.

De acordo com as condições de implantação de um programa de rastreamento o CCU é uma doença que atende os requisitos acima listados e seu rastreio se baseia na história natural da doença e na observância de que o mesmo tem evolução lenta e a partir de lesões precursoras, que podem ser identificadas e tratadas adequadamente, impedindo a progressão da doença. A metodologia utilizada para o rastreamento do CCU no Brasil, consiste no exame citopatológico cervical, oferecido às mulheres ou qualquer pessoa com colo do útero, na faixa etária de 25 a 64 anos, que já tiveram atividade sexual. A priori dessa faixa etária como população-alvo do programa de rastreio, justifica-se por ser a de maior ocorrência das lesões intraepiteliais escamosas de alto grau, com maior possibilidade de serem tratadas com efetividade a fim de evitar a evolução para o câncer. Segundo a OMS, o aumento da incidência ocorre na faixa etária dos 30 a 39 anos e chega ao pico da quinta ou sexta década de vida (INCA, 2021; INCA, 2024e).

A prevalência das infecções por HPV e lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL), ocorrem comumente antes dos 25 anos, com maior probabilidade de regressão espontânea na maioria dos casos, por isso nessas situações devem ser acompanhadas conforme recomendações clínicas e condutas estabelecidas. Com a periodicidade da realização dos exames, segundo a recomendações e condutas do programa de rastreamento, após os 65 anos com resultados normais, o risco de desenvolvimento do câncer cervical é reduzido, visto que sua progressão é lenta (INCA, 2024b; INCA, 2024e).

A recomendação para o rastreamento no Brasil, consiste na repetição do exame citopatológico cervical, posterior a dois anos consecutivos, de exames normais realizados em um intervalo de um ano. A repetição em um ano após o primeiro teste, tem como finalidade minimizar a possibilidade de um resultado falso-negativo na primeira sequência do rastreamento. A OMS e as diretrizes da maioria dos programas dos países de rastreamento organizado, instituem a periodicidade de três anos. É justificável por não haver evidências de que o rastreamento anual seja significativamente efetivo, tendo em vista que, a doença e de evolução lenta e nesse intervalo de três anos é possível detectar lesões precursoras e serem tratadas (INCA, 2024d).

A estruturação dos programas de rastreamento de maneira organizada aplicada em países desenvolvidos, reforça que tanto a incidência quanto a mortalidade por CCU podem ser reduzidas. Segundo a OMS, com uma cobertura de rastreamento da população-alvo de, no mínimo, 80% e a garantia de diagnóstico e tratamento adequados dos casos alterados, é possível reduzir, em média, de 60 a 90% a incidência do câncer cervical invasivo (INCA, 2021).

A detecção precoce, o programa de rastreamento e tratamento das lesões precursoras, pode prevenir a maioria dos CCU, por isso mulheres sem acesso aos serviços efetivos de rastreamento e tratamento são as mais atingidas pela doença invasiva. O Quadro 3 apresenta as condutas diante do primeiro resultado alterado de exame citopatológico de acordo com as Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero (INCA, 2021; INCA, 2024e).

Quadro 3 Condutas clínicas para os resultados positivos dos exames citopatológicos

DIAGNÓSTICO CITOPATOLÓGICO		FAIXA ETÁRIA	CONDUTA INICIAL
Células escamosas atípicas de significado indeterminado	Possivelmente não neoplásicas (ASC-US)	< 25 anos	Repetir citologia em 3 anos
		Entre 25 e 29 anos	Repetir a citologia em 12 meses
		≥ 30 anos	Repetir a citologia em 6 meses
	Não se podendo afastar lesão de alto grau (ASC-H)		Encaminhar para colposcopia
Células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGC)	Possivelmente não neoplásicas ou não se podendo afastar lesão de alto grau		Encaminhar para colposcopia
Células atípicas de origem indefinida (AOI)	Possivelmente não neoplásicas ou não podendo afastar lesão de alto grau		Encaminhar para colposcopia
Lesão de baixo grau (LSIL)		< 25 anos	Repetir citologia em 3 anos
		≥ 25 anos	Repetir a citologia em 6 meses
Lesão de alto grau (HSIL)			Encaminhar para colposcopia
Lesão intraepitelial de alto grau não podendo excluir microinvasão			Encaminhar para colposcopia
Carcinoma escamoso invasor			Encaminhar para colposcopia
Adenocarcinoma <i>in situ</i> (AIS) ou invasor			Encaminhar para colposcopia

Fonte INCA, 2021.

2.2 CARCINOGENESE DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

O CCU é o que mais acomete mulheres no mundo, depois do câncer de mama, inquestionavelmente tornando-se um problema de saúde pública ainda em dias atuais, em meio a tantos diagnósticos e programas de rastreamento e prevenção. O processo da carcinogênese do CCU está bem definido nos pré-requisitos clássicos da oncogênese, que se baseia em lesões precursoras, progressão lenta e eventual desenvolvimento para a invasão (PINTO e QUEIROZ, 2013; MELLO e NETO, 2020).

A história natural do câncer cervical está documentada e amplamente conhecida e aceita na comunidade científica, sendo associada a presença persistente da infecção pelo HPV de alto risco. Os estudos demonstram que em aproximadamente 92,9% a 99,7% dos casos de câncer cervical o HPV de alto risco está presente. A transmissão desse vírus é

predominantemente via sexual, e que em humanos possui a capacidade de produzir hiperproliferação do epitélio cutâneo-mucoso, afetando o trato anogenital e região orofaríngea e em alguns a infecção pode regredir naturalmente, no entanto algumas persistem e evoluindo para lesões precursoras do câncer cervical (MELLO e NETTO, 2020; DA SILVA *et al.*, 2021).

O HPV é um vírus pequeno, constituído por DNA de dupla hélice e circular, contendo em cada uma dela aproximadamente 8.000 pares de base, pertencente à família *Papillomaviridae*. O vírus é do tipo não envelopado, apresenta simetria icosaédrica, composta por 72 capsômeros, e tem cerca de 55nm de diâmetro. Até o momento, já conhece 216 tipos de HPV e cada genótipo difere um do outro em pelo menos 10% na sequência do gene L1, altamente conservado. Aproximadamente 40 tipos de HPV estão relacionados com as infecções anogenitais, sendo ainda tendo subcategorias conforme risco oncogênico. Exemplos de tipos virais do HPV e sua associação à carcinogênese. Os HPV considerados com alto potencial oncogênico são classificados em alto risco 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,68,73 e 82. Já os de baixo potencial oncogênico são classificados como de baixo risco entre eles são 6,11,40,42,43,44,53,54,61,72,73 e 81 (MELLO e NETTO, 2020).

Os HPV de baixo risco provocam doenças de natureza benigna do tipo condiloma (verrugas) e lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau. Já os de alto risco são responsáveis por lesões intraepiteliais escamosas de alto grau e câncer invasivo. Existem 5 tipos de HPV que em 90% dos cânceres um deles está associado, entre eles os HPV 16,18,31,45 e 33, sendo que os tipos 16 e 18 são responsáveis por aproximadamente 70% de todos os casos de cânceres: o tipo 16 está presente em 55% dos casos e o tipo 18 encontrado em aproximadamente 15% dos casos. Os carcinomas escamosos são principalmente relacionados com o HPV 16, cerca de 50%, enquanto os adenocarcinomas estão associados aos HPV 16 e 18 (MELLO E NETO, 2020 e DA SILVA *et al.*, 2021; PEREIRA, GOMES, 2023).

O genoma do HPV está dividido em três regiões principais: 1- Região precoce ou *Early* (E); 2- Região tardia ou *Late* (L) e 3- Região regulatória *Long Control Region* (LCR). As proteínas L fazem parte do capsídeo viral e são de máxima importância para os eventos iniciais de infecção, como ligação de vírus na membrana plasmática, entrada celular e transporte do DNA viral para o núcleo celular. Já a região *L1* desempenha um papel essencial na manutenção da integridade estrutural do capsídeo, a proteína *L2* desempenha papel

importante para assegurar que o genoma viral seja conduzido corretamente para o núcleo da célula onde a expressão dos genes virais irá ocorrer (MELLO e NETO, 2020).

Os genes *E1* e *E2* codificam proteínas que são vitais para a replicação do DNA e controle da transcrição gênica do vírus. A proteína *E4* é expressa nos estágios tardios da infecção e tem um papel importante na alteração da matriz intracelular, maturação e liberação das novas partículas virais. A expressão dos genes *E6* e *E7* ocorre na fase de maturação celular, onde a oncoproteína *E6* inibirá a proteína supressora do tumor p53 e a *E7* inibirá a proteína Retinoblastoma (pRb), o que ocasionará deficiência no controle do ciclo celular, promovendo a replicação do HPV e imortalização celular (PEREIRA, GOMES, 2023).

Os mecanismos de infecção das células pelo HPV envolvem inúmeros eventos orquestrados minuciosamente sem que o sistema imune do hospedeiro seja acionado, promovendo todos os eventos para ocorrer a replicação viral nas células e integralização viral com o DNA hospedeiro, promovendo a malignização das células e desenvolvendo as lesões precursoras e o câncer ((MELLO e NETO, 2020).

Como apresentado e é bem elucidado a presença do HPV, somente a infecção não é suficiente para desenvolver os mecanismos carcinogênicos, portanto é necessário que a infecção persista, o que ocorre na presença de vírus de alto grau oncogênico e essa dinâmica na maioria dos carcinomas escamosos cervicais é resultante da evolução de lesões pré-malignas que persistiram por décadas. Na infecção o DNA viral pode integrar ou não ao genoma da célula infectada imatura, impedindo a maturação e diferenciação celular. A integração do genoma viral ao da célula hospedeira deve-se à ação de cofatores iniciantes ou promotores genéticos, imunológicos, infecciosos. Sabe-se que as infecções que persistem por mais de uma década, permitem o desenvolvimento de alterações genéticas adicionais e a progressão de lesões de baixo e alto graus para o câncer invasor (PINTO e QUEIROZ, 2013; MELLO e NETTO, 2020; PEREIRA, GOMES, 2023).

2.3 METAPLASIA ESCAMOSA

2.3.1 Metaplasia escamosa x Zona de transformação

As lesões pré-malignas do colo uterino em sua maioria, originam-se na área conhecida como ZT, região onde as células endocervicais são substituídas por epitélio escamoso, o qual passa pelo processo de transformação denominado metaplasia escamosa (**Figura 2**) sendo

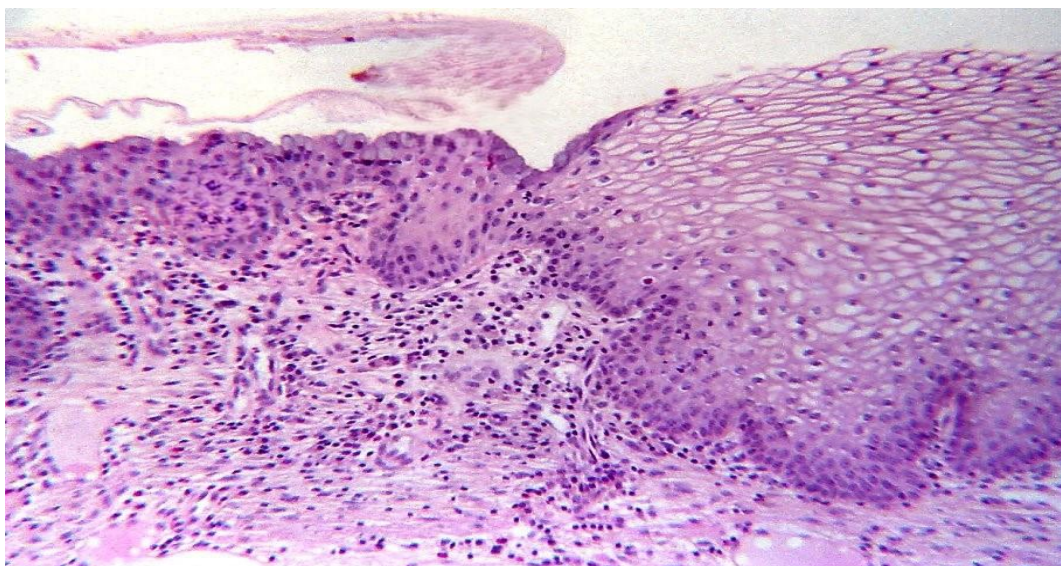
um mecanismo adaptativo e protetivo, comum de ocorrer na endocérvice do colo uterino (KOSS, 2006 c).

Esse processo ocorre para substituir células sensíveis ao estresse e traumas por células com capacidade de conferir maior proteção e de tolerar melhor o ambiente hostil à ação de agentes agressores de ordem física, biológicos ou químicos. A metaplasia escamosa é a consequência da proliferação e maturação de um subconjunto único de células progenitoras, totipotentes, chamadas de células de reservas, que são vistas esporadicamente sob as células colunares endocervicais. As células de reservas adquirem características escamosas formando inicialmente um epitélio escamoso metaplásico imaturo, posteriormente atingindo grau de maturação, formando um epitélio escamoso indistinguível do epitélio escamoso ectocervical original (KOSS, 2006 d; MOSHI *et al.*, 2020).

O epitélio escamoso estratificado possui a característica de proporcionar maior resistência, por tratar-se de um tecido forte, estratificado, com habilidade de sobreviver em circunstâncias que o epitélio glandular não suporta, devido a sua fragilidade e delicadeza. Embora o epitélio metaplásico configure essa característica de proteção, o processo pode apresentar alguns pontos de desvantagens, sendo que com a substituição do epitélio glandular perde-se a função muco secretora e a ação dos cílios, tornando-o uma área de risco nos eventos neoplásicos, sendo uma área mais susceptível a esse processo (KOSS, 2006b; KUMAR *et al.*, 2008 BIBBO; WILBUR, 2008).

Há um consenso geral de que as células de reservas podem ser consideradas uma população de células progenitoras, capazes de originar o epitélio do tipo escamoso. Inúmeros estudos têm sido propostos para descrever a origem das células de reservas e seu envolvimento na formação de lesões pré-malignas. Tanto os carcinomas escamosos quanto os adenocarcinomas se desenvolvem na ZT o que intensifica a justificativa de que as células de reservas desempenham papel central na patogênese dessas malignidades. Averigua-se amplamente que com o resultado da infecção persistente do HPV na ZT, a proliferação e diferenciação normais de células de reservas podem ser prejudicadas e lesões precursoras desenvolvem-se para carcinomas cervicais. As células de reservas distribuem-se desde a junção escamo colunar (JEC) por todo o epitélio colunar cervical até a borda ístmica (MOSHI *et al.*, 2020; REICH e REGAUER, 2023).

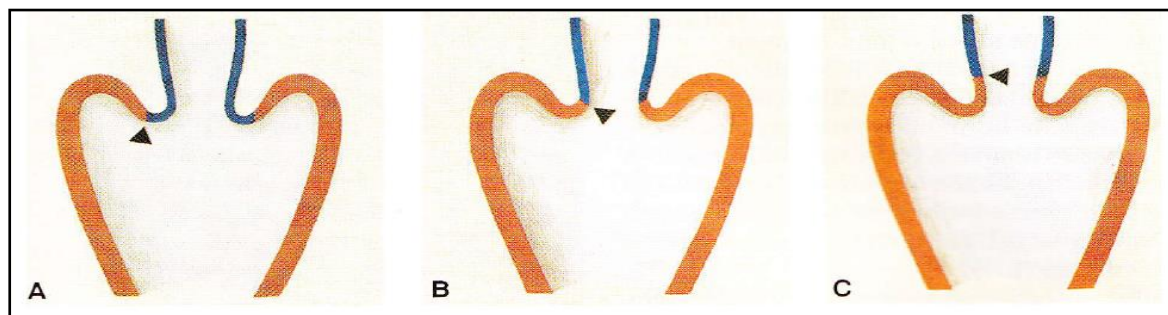
Figura 2 Áreas de metaplasia escamosa no epitélio endocervical na Zona de Transformação.



Fonte Adaptado Histopathologie du col utérin - atlas numérique (iarc.fr), 2024.

No colo do útero esse fenômeno é comum na junção escamo-colunar (JEC) (**Figura 3**) ou também chamada de zona de transformação. O processo de transformação pode ser de ordem fisiológica em resposta a um estímulo hormonal, que durante a puberdade e o menacme é observado com maior frequência. Em virtude da posição anatômica a zona de transformação varia consideravelmente e também, sobretudo, com a idade da mulher. Em mulheres jovens a JEC, usualmente, está localizada externamente ao orifício cervical externo, sendo em algumas ocasiões identificável a olho nu pela colposcopia como uma área vermelha, bem delimitada, em algumas vezes confundida como área de erosão. No entanto, somente é uma ectopia (eversão) no canal endocervical. Com a maturidade da mulher a JEC tende a interiorizar-se para o canal endocervical, não possibilitando sua visualização (KOSS, 2006c).

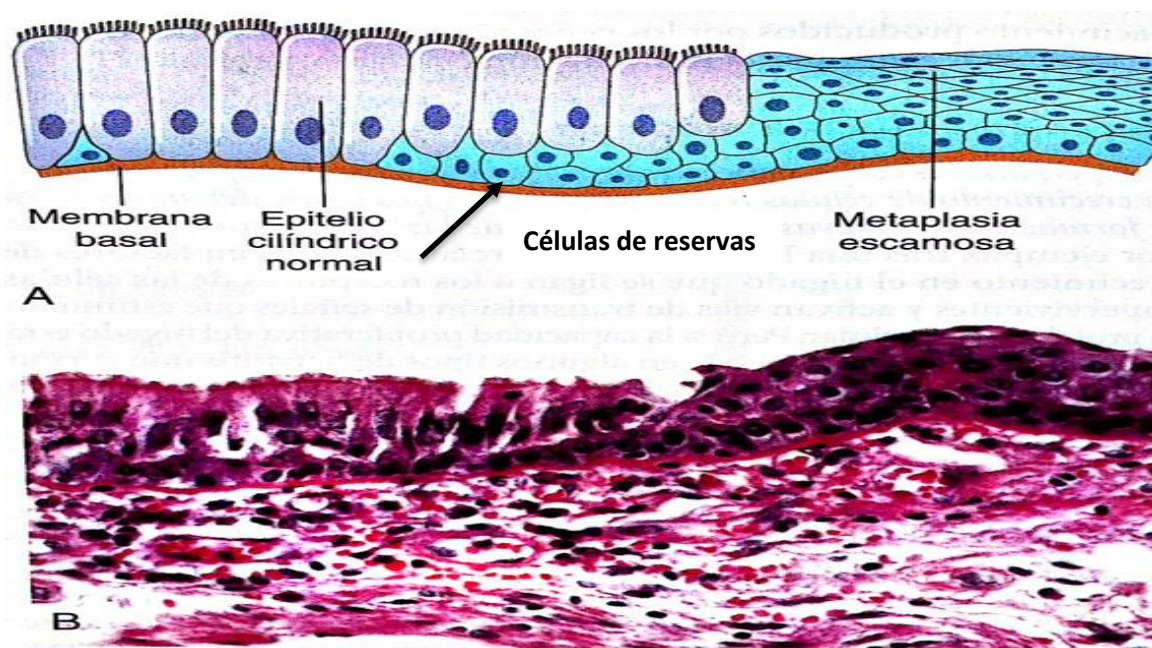
Figura 3 Desenho esquemático da localização da zona de transformação em diferentes faixas etárias de idade. (A) Na ectocérvice, durante a puberdade. (B) Na região do orifício cervical externo, durante a menacme. (C) No canal endocervical, após a menopausa.



Fonte: Koss, 2006 b.

A metaplasia escamosa imatura tem origem a partir da proliferação de células de reservas (**Figura 4**), que estão localizadas na camada basal da endocérvice, as quais possuem alto potencial de diferenciar-se tanto em células endocervicais quanto em células escamosas, tendo a característica de totipotência, plasticidade celular e em seguida passam a diferenciar-se em metaplasia escamosa imatura e em processo de diferenciação em metaplasia madura (KOSS, 2006d; BIBBO; WILBUR, 2008).

Figura 4 Representação processo de metaplasia escamosa



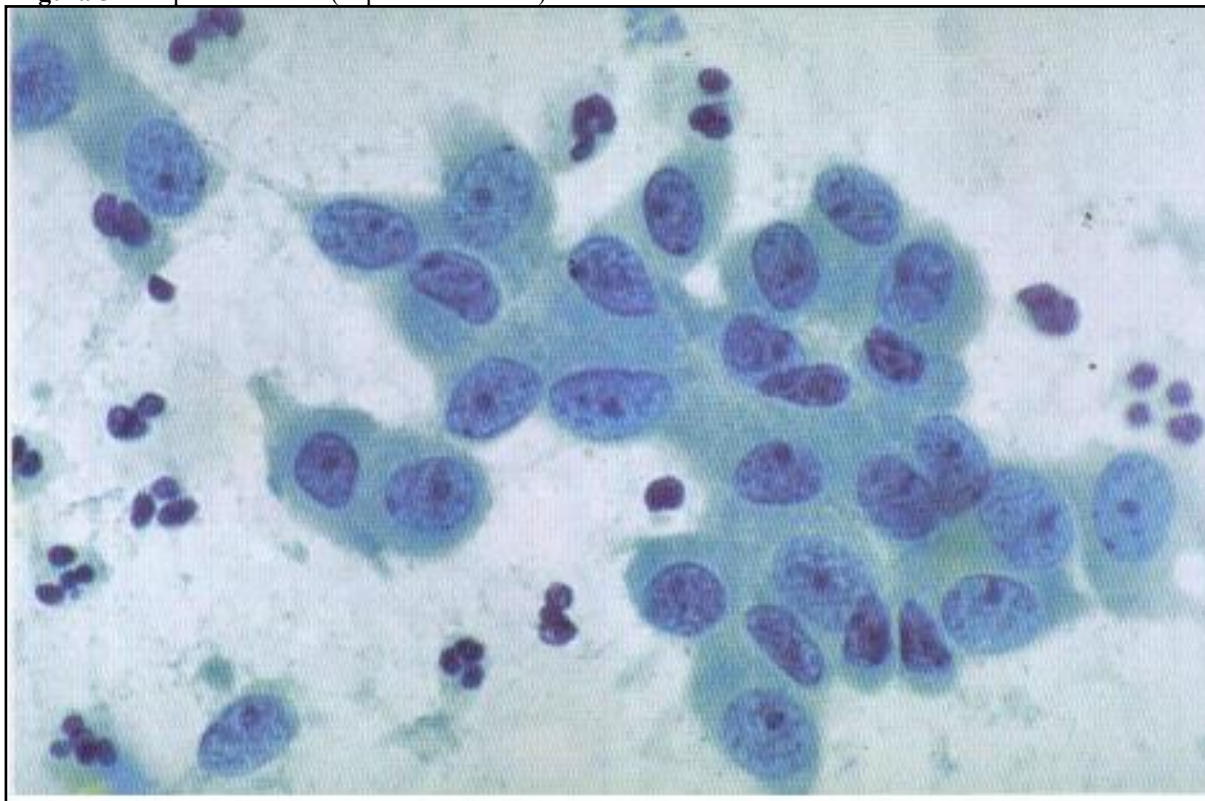
Fonte Kumar et al., 2008.

2.3.1 Aspectos citomorfológicos da metaplasia escamosa imatura

A metaplasia escamosa imatura (**Figura 5**) representa um espectro morfológico de mudanças epiteliais de uma única ou várias camadas de células de reservas. Sua visualização nos esfregaços cervicais não é tão comum de ocorrer, no entanto quando representadas nos esfregaços é de extrema importância a correta interpretação das mesmas, pois muitas vezes apresentam similaridade com atipias. Células imaturas são frequentemente encontradas isoladas, quando encontradas essas células, apresentam tamanho aproximado de células parabasais, com formas redondas ou ovais, com alta relação núcleo-citoplasma, devido a relativa imaturidade celular. A coloração citoplasmática tende a ser cianofílica, densa, por vezes, delicada e vacuolizada. Os núcleos são redondo/ovoide de contornos lisos, apresentando cromatina fina e regularmente distribuídas. Essas células frequentemente

dispõem-se em grupamentos frouxos, lembrando um calçamento de pedras, podem apresentar prolongamentos, conferindo-lhes um aspecto estrelado (BIBBO E WILBUR, 2008; BRASIL, 2012; GUAJARDO, 2013; NAYAR E WILBUR, 2018).

Figura 5 Metaplasia imatura (Papanicolaou x OI)



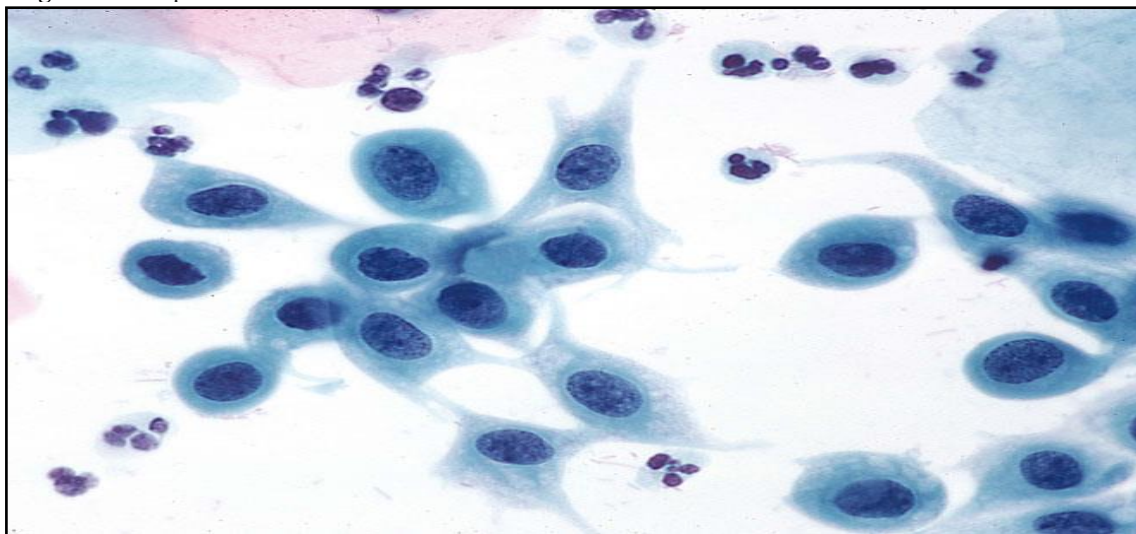
Fonte Adaptado de BIBBO e WILBUR, 2008.

2.3.2 Aspectos citomorfológicos da metaplasia escamosa madura

As células metaplásicas (**Figura 6**) à medida que se diferenciam e maturam apresentam uma nova forma e expandem seu tamanho, evolutivamente apresentando características do epitélio escamoso sendo indistinguível sua origem glandular. As características morfológicas das células maduras são citoplasma levemente mais denso com bordas citoplasmáticas mais arredondadas, núcleos redondos ou ovóides, apresentando membrana nuclear lisa e cromatina fina, regularmente distribuída, nucléolo ocasional, apresenta por vezes prolongamentos citoplasmáticos tipo “aracnoide”, essas projeções citoplasmáticas, são comumente visualizadas em preparações convencionais em virtude do rompimento das estruturas de coesão celulares pela força aplicada na distensão do material

celular (BIBBO e WILBUR, 2008; BRASIL, 2012; GUAJARDO, 2013; NAYAR e WILBUR, 2018;).

Figura 6 Metaplasia escamosa madura.



Fonte: NAYAR e WILBUR, 2018.

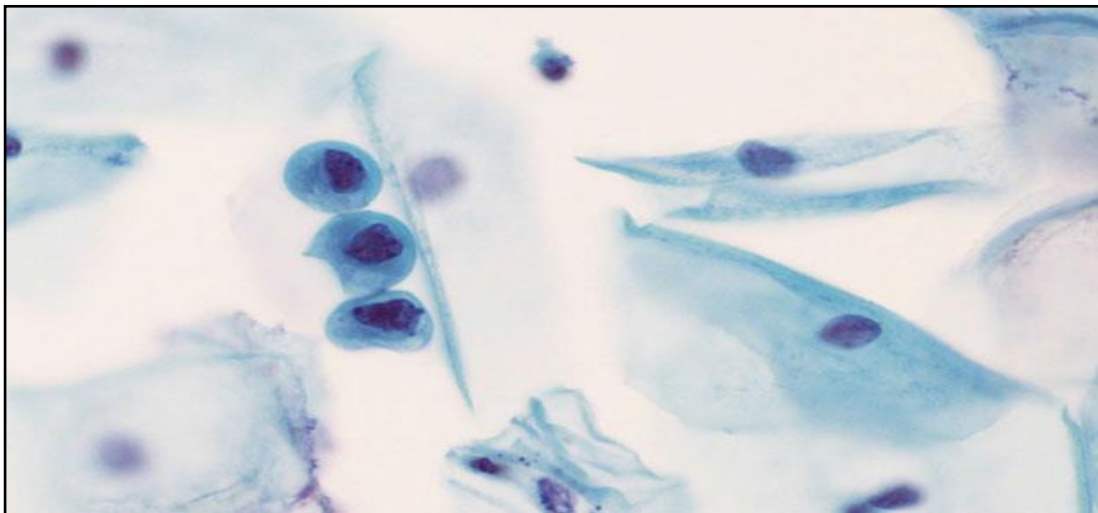
2.3.3 Mimetizadores da metaplasia escamosa imatura

A avaliação de células metaplásicas é uma das mais desafiadoras tarefas na prática citológica cotidiana, em especial aquelas representações com alta relação núcleo-citoplasmáticas. Os achados de metaplasia escamosa imatura (**Figura 7**), são observadas com pouca frequência nos esfregaços cervicais, ou pela falta de experiência pode ser deixada passar sem ser mencionada nos laudos, sendo assim um limitador sua observação morfológica, dificultando a acuidade visual em distingui-la. Na imagem observa-se esfregação de paciente na perimenopausa com histórico de citologia atípica (ASC-US). Três pequenas células metaplásicas atípicas com núcleo hipercromáticos e membrana nuclear irregular são identificadas. As considerações interpretativas incluíram metaplasia imatura; entretanto, uma lesão de alto grau não pode ser excluída. Assim, a interpretação de uma ASC-H foi realizada. O procedimento de excisão elétrica (LEEP) revelou áreas focais de HSIL bem como de metaplasia imatura. A análise concomitante da citologia favoreceu estas células a representar um HSIL. A distinção da metaplasia escamosa imatura é imprescindível para fazer diagnósticos diferenciais, entre eles: lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL), carcinoma de pequenas células. A grande dificuldade do diagnóstico de metaplasia escamosa imatura é que o mesmo é um grande mimetizador de lesões de alto grau (HSIL) e provoca

no profissional citologista incertezas apresentando características morfológicas semelhantes com células basais. Apresenta citoplasma denso, relação-núcleo citoplasma aumentada, aumento nuclear com hipercromasia. Em situações dessa natureza a interpretação de atípias de células escamosas não podendo excluir lesão de alto grau (ASC-H) é admitida (**Figura 8**). Citologia de rotina de uma paciente de 30 anos. Células metaplásicas raras com núcleos aumentados e hipercromáticos, indicando possível inflamação aguda. Um diagnóstico de ASC-H foi dado. Biópsias cervicais subseqüentes revelaram metaplasia escamosa imatura, sendo esta capaz de mimetizar, muito comumente, lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL). Contudo, a interpretação de ASC-H é apropriada, especialmente quando somente uma rara e anormal população de células com “citoplasma metaplásico e alta razão núcleo citoplasma estão presentes.

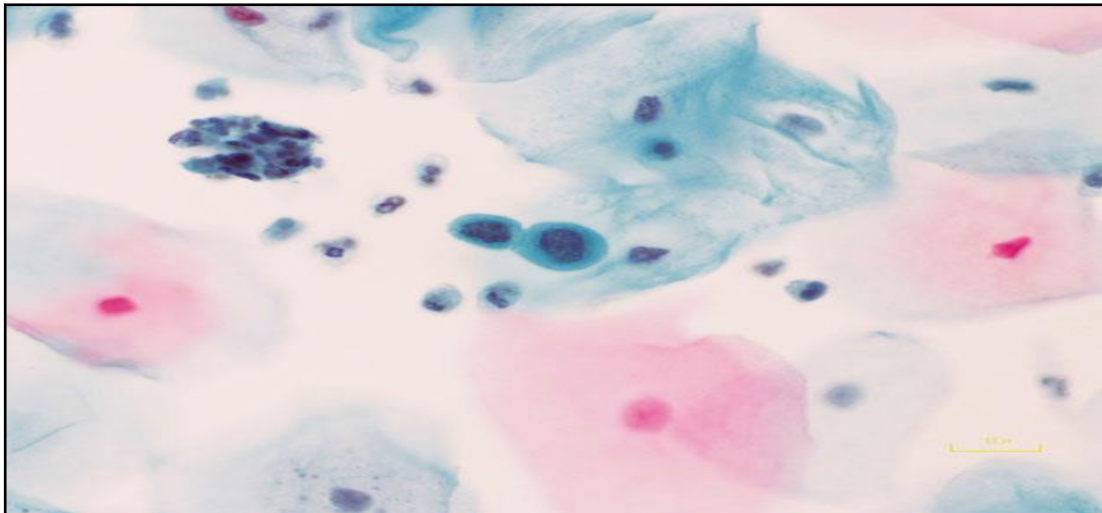
Muitas vezes a metaplasia escamosa imatura é interpretada como atipia. A recomendação nesses casos é realizar a biópsia para a confirmação diagnóstica ou reclassificação da mesma. Nesse contexto é de suma importância o conhecimento morfológico da metaplasia imatura para diferenciar de lesões de alto grau, proporcionando um melhor diagnóstico e acompanhamento da paciente (NAYAR e WILBUR, 2018).

Figura 7 ASC-H (*LBP, SurePath*).



Fonte: NAYAR e WILBUR, 2018.

Figura 8 ASC-H (*LBP, SurePath*).



Fonte: NAYAR E WILBUR, 2018.

3 JUSTIFICATIVA

Considerando que as células metaplásicas escamosas imaturas podem mimetizar lesões intraepiteliais escamosas de alto grau ou coexistirem, é de vital importância sua correta análise e observação pelas características citomorfológicas para melhor encaminhamento da paciente e evitar subvalorização ou hipervalorização do diagnóstico. Dessa forma, devido a pouca produção científica sobre o tema, o trabalho, vem contribuir com a revisão de literatura, de maneira que contribuirá, na promoção da educação continuada de citologistas, o acompanhamento das mulheres com diagnóstico de metaplasia escamosa imatura e garantir a qualidade nos exames citológicos, mesmo com o advento da biologia molecular em território nacional.

4 OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Descrever a importância da identificação da metaplasia escamosa imatura nos exames cervicais.

4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar os aspectos citomorfológicos que permitem o reconhecimento da metaplasia escamosa imatura.
- Ressaltar a importância da identificação da metaplasia escamosa imatura nos esfregaços cervicais, para assegurar a qualidade dos exames citopatológicos e o correto seguimento das pacientes.
- Revisar a literatura disponível no momento acerca da metaplasia escamosa imatura em esfregaços cervicais e suas dificuldades limitantes no diagnóstico citológico e histológico, associados ao HPV.

5 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura que buscou evidenciar e discutir como a associação da metaplasia escamosa imatura está associada ao desenvolvimento do CCU e a susceptibilidade de infecções pelo HPV nessa linhagem celular e suas abordagens para melhorar sua conduta e interpretação quando observados e descritos em exames citopatológicos.

Foi realizado um levantamento bibliográfico utilizando palavras-chaves por meio dos seguintes termos usados, “immature squamous metaplasia” “cervical cancer” “immature squamous metaplasia in cervical smears”, “reserve cell hyperplasia”, “atypical immature squamous metaplasia”, “*Papilomavirus humano*”. Foram utilizadas publicações indexadas nas bases Pubmed e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). Pesquisas em livros atualizados, pertinentes ao assunto também foram consultados para a elaboração do referencial teórico. Houve delimitação de tempo para as pesquisas, que determinou artigos, dissertações e teses do período de 2019 a 2024, pela quantia reduzida de trabalhos publicados sobre a temática na língua portuguesa, foram selecionados em sua maioria artigos na língua inglesa.

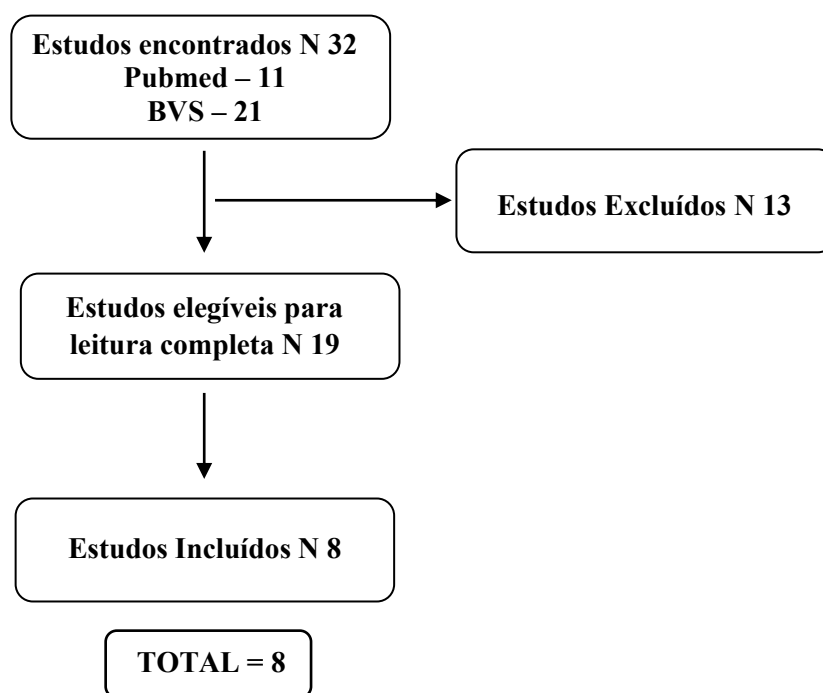
Usou-se como critério de inclusão dos artigos, trabalhos que abordam a metaplasia escamosa imatura no desenvolvimento do CCU, associação da infecção do HPV nessa representação celular, dificultadores na interpretação dessa tipologia celular nos esfregaços cervicais e exames histológicos com diagnósticos de HSIL. Foram excluídos trabalhos que não abordavam a metaplasia escamosa imatura em esfregaços cervicais ou em exames histológicos ou que não tinham associação ao desenvolvimento do CCU.

Realizou-se a leitura dos artigos selecionados, incluindo neste estudo, aqueles que utilizaram métodos epidemiológicos na abordagem do risco de câncer. Foram também incluídas publicações de órgãos oficiais sobre epidemiologia do câncer no âmbito nacional e internacional, assim como livros restritos ou não ao intervalo pré-estabelecido de seleção dos demais, em decorrência de seu valor como referência histórica e/ou sua relevância no contexto apresentado.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Sendo assim, inicialmente um total de 32 publicações com essa temática foram levantadas, desse total, apenas oito foram selecionados para o desenvolvimento do trabalho. A leitura do resumo foi a base para determinar se os trabalhos seriam lidos na íntegra ou excluídos, também os artigos que abordavam metaplasia em outro sítio anatômico, foram excluídos. Os trabalhos selecionados tratavam-se de estudos retrospectivos e revisões bibliográficas. A **Figura 9**, apresenta a busca e seleção dos artigos utilizados para a elaboração e desenvolvimento sobre a temática, que norteia o trabalho.

Figura 9 Busca e seleção dos estudos que apresentavam associação da metaplasia escamosa imatura em esfregações cervicais.



Os resultados obtidos, através da seleção dos trabalhos acerca na metaplasia escamosa imatura, foram encontrados 8 trabalhos que discorrem sobre a mesma, no entanto, após leitura e entendimento, identifica-se que 5 cinco artigos são revisões de literatura, os quais abordam critérios morfológicos. Os outros artigos são trabalhos retrospectivos, que aplicaram alguma metodologia para elucidar propostas teóricas sobre a temática. Nos **Quadros 4 e 5** a seguir está sistematicamente separado os trabalhos de revisões e os trabalhos retrospectivos para melhor compreensão.

Quadro 4. Artigos revisões bibliográficas

ANO/ AUTOR	TÍTULO/ PERIÓDICO	CONTEXTO	TEORIA	OBJETIVO	MÉTODO	RESULTADOS
2019 Doorbar,J e Griffin, H.	Refinando nossa compreensão da neoplasia cervical e suas origens celulares. Papillomavirus Research	Câncer do colo do útero, HPV, células de reservas, Zona de Transformação (ZT)	Colo do útero; outros tecidos (sítios) de infecção pelo HPV; Desregulação da Expressão gênica do HPV em diferentes tipos celulares; células especializadas que formam esses sítios.	Revisar a influência da infecção pelo HPV em diferentes tipos celulares no desenvolvimento do câncer cervical e outros sítios.	Revisão bibliográfica	O artigo traz uma sucinta revisão sobre os mecanismos de infecção e a susceptibilidade de alguns tipos celulares de se infectar pelo vírus e ocorrer o desenvolvimento do câncer em diferentes regiões de zona de transformação em outros locais anatômicos como o colo uterino.
2021 Sigrid Regauer e Olaf Reich	A origem do Papilomavirus Humano (HPV) — câncer escamoso induzido Current Opinion in Virology	Instituto de Diagnóstico e Pesquisa de Patologia, Medical University Graz, Neue Stiftingtalstrasse 6, 8010 Graz, Austria	Carcinogênese, HPV, Células de reservas, Metaplasia escamosa Imatura, Junção escamocolumnar.	Revisar aspectos clínicos, histológicos e semânticos e recentes da gênese Ca cervical induzida pelo HPV e discutir a origem celular do CEC	Revisão bibliográfica	O trabalho realizado foi um compilado de informações com aspectos histológicos a respeito da gênese das CEC induzida pela HPV potencialmente oncogênicos, juntamente abordando a necessidade da comunidade científica se adentrar em futuras pesquisas para melhor elucidar o desenvolvimento dos HSIL e CEC nas áreas de transformação metaplásica as quais apresentam diferentes estágios de maturação, dentre esses podendo ser potencial reservatório para infecções latentes de HPV, precisando de maior atenção.
2023 Olaf Reich e Sigrid Regauer	Eliminação de células de reserva para prevenção do câncer de colo uterino associado ao HPV Virus Research	Departamento de Obstetria e Ginecologia, Universidade Médica de Graz, Graz, Austria	Células de reserva, HPV, Carcinogênese cervical, Prevenção	Descrever em detalhes a carcinogênese cervical após a infecção por HPV de células de reserva subcolunares e discutir novas estratégias de intervenção para os pacientes	Revisão bibliográfica sobre a origem do CEC cervical, baseada em estudos observacionais embriológicos, fetais e adultos publicados	A carcinogênese do CEC, apresenta inúmeros eventos, em relação a infecção pelo HPV e os tipos celulares envolvidos, no desenvolvimento das lesões pré neoplásicas e câncer propriamente dito. Nessa abordagem, salientou-se que a Zona de transformação, que apresenta a área coexistente dos dois epitélios estratificado e glandular apresentam maior susceptibilidade de infecções persistentes e desenvolver as lesões por essas células e muitos casos de HSIL recidivar pela não completa remoção de células de reservas imortalizadas. É visto que as vacinas profiláticas e os programas de rastreio reduziram com sucesso a carga das infecções por HPV e das lesões pré neoplásicas do colo do útero. No entanto, para aquelas mulheres que estão infectadas com tipos de HPV que as vacinas não contemplam as mesmas ficam desassistidas. É de suma importância os esforços atuais serem direcionados para o tratamento e prevenção de recidivas de lesões pós tratamento, contudo, o tratamento de toda a área de risco para HSIL/CEC com estratégias de intervenção direcionadas abre caminho para futuras reduções da incidência e mortalidade por câncer cervical.
2023 Shin,Euna h et.al	Causadores de problemas na interpretação citológica do colo uterino Journal of Pathology and Translational Medicine	Departamento de Patologia, Yonjin Severance Hospital, Faculdade de Medicina da Universidade Yonsei, Yonjin, Coreia	Citologia, Colo uterino, Atrofia, Metaplasia, Acometimento glandular, Lesão escamosa intraepitelial de alto grau	Apresentar de maneira concisa características cito morfológicas de achados celulares que mimetizam e por consequência dificultam a precisão diagnóstica de lesões de alto grau.	Revisão bibliográfica	Foi realizado uma revisão detalhada de aspectos citomorfológicos das estruturas que em grande parte da rotina citológica, despertam a inquietude nos diagnósticos, por tratar-se de diagnósticos diferenciais para HSIL, com peculiaridades mínimas que podem levar a um subdiagnóstico ou superdiagnóstico. Ressalta novamente que o ambiente da cérvix sofre de maneira habitual por inúmeras mudanças tanto de origem endógena como exógena, possibilitando a maior vulnerabilidade da zona de transformação a agressões.
2023 Vanda F.Torou	Lesões desafiadoras na citologia cervical: o elusivo HSIL Cytopathology	Departamento de Patologia, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA	Câncer Cervical, Citologia, Exame de Papanicolaou, Lesão intraepitelial escamosa	Destacar as características diagnósticas do HSIL, suas várias aparências e importantes considerações diferenciais benignas e neoplásicas, com ênfase em pistas morfológicas que possam auxiliar na distinção entre esses diferentes processos.	Revisão bibliográfica	Foi realizado uma revisão das possíveis situações e diagnósticos mimetizadores de HSIL, elucidando aspectos citomorfológicos e características das particularidades de cada entidade, para que se possa minimizar sobrediagnósticos ou subdiagnósticos, perfazendo o tratamento correto e progressão para carcinoma invasivo. Esses padrões desafiadores da citologia que necessitam de atenção aumentada para o melhor diagnóstico e seguimento clínico, por essa razão é de essencial conhecimento dessas entidades e suas limitações.

Quadro 5. Artigos retrospectivos

ANO/ AUTOR	TÍTULO/ PERIÓDICO	CONTEXTO	TEORIA	OBJETIVO	MÉTODO	RESULTADOS
2020 Moshi et.al.	Mudanças na expressão de SOX17 e SOX2 no desenvolvimento de metaplasia escamosa e lesões intraepiteliais escamosas do colo uterino. Cancer Medicine	Departamento de Biologia Celular Molecular, GROW School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, Holanda	Células de reservas; Zona de transformação (ZT); Junção escamocolumnar; Lesões intraepiteliais escamosas; SOX17 e SOX2	Estudar a expressão de SOX17 e SOX2 na zona de transformação do colo uterino, o qual sofre alterações dinâmicas, possibilitando formações de novas junções e originando lesões pré malignas.	Amostras de 23 casos histológicas de lesões pré neoplásicas, avaliadas por 2 patologistas, as quais foram avaliados por meio de IHQ com marcadores SOX17, SOX2, HPV 16, 18 e 31, e marcadores para queratina 7 e 17. Os cortes foram escaneados, as imagens foram visualizadas e selecionadas utilizando-se o Software Visualizador de Imagens. A genotipagem do HPV foi realizada com ensaio de amplificação de sonda multiplex (MLPA) ou o kit Single Tube Multiplex Amplification in Real Time (SMART) (PathoFinder). Para avaliação da metilação de SOX17 foi utilizado áreas dissecadas manualmente dos cortes histológicos, essas áreas foram selecionadas de acordo com a imunocoloração para p16, SOX17 ou positividade para HPV pela Hibridização "in situ".	As amostras avaliadas de tecidos normais e as que apresentaram lesões pré neoplásicas, apresentaram resultados que corroboram com a teoria que a ZT é uma região suscetível a novas infecções virais de HPV e o desenvolvimento de lesões pré neoplásicas, em alguns casos sem necessidade de avançar do Lsil para o Hsil. O N amostral do estudo foi de 80 casos que apresentaram lesões pré neoplásicas, os quais desses 20 casos eram CEC, 10 casos de SIL/AIS coexistente e 50 casos de Sil os quais 17 (Lsil) e 33 (Hsil). Os resultados encontrados com a imunocoloração para SOX17 e SOX2 apresentou-se na seguinte maneira: 45 casos apresentaram marcação exclusiva para SOX2, 8 casos apresentaram expressão dominante para SOX2, 2 casos apresentaram marcação dominante para SOX17; 5 casos foram completamente negativos para ambos marcadores, 8 casos apresentou imunomarcção para ambos marcadores dos 60 casos, todos os 20 casos de CEC foram marcados por SOX2, as lesões coexistente escamosa e glandular, o componente escamoso expressou em 7 casos dos 10, enquanto o componente glandular apresentou maior positividade para SOX17 com 5 casos.
2022 Imai et al.	Reclassificação da metaplasia imatura atípica do colo uterino pela combinação de características nucleares em cortes corados pela hematoxilina e eosina sem imunohistoquímica auxiliar Human Pathology	Departamento de Patologia Diagnóstica, Ota Memorial Hospital, SUBARU Health Insurance Society, Gunma, 373-8585, Japão	Endocérvice, Metaplasia escamosa imatura, Metaplasia escamosa imatura atípica, p16, ki 67, HSIL	Reclassificar com exatidão a Metaplasia imatura atípica endocervical nos cortes corados por hematoxilina e Eosina (HE) sem imuno-histoquímica auxiliar. Descobrir características morfológicas e suas combinações em cortes corados com HE para estratificar a MIA sem a imunohistoquímica (IHQ) auxiliar.	Foram analisados retrospectivamente biopsias endocervicais, entre novembro de 2020 e abril de 2022. Os casos foram reavaliados por um patologista que selecionou lesões que inicialmente foram diagnosticadas como hiperplasia de células de reserva, metaplasia imatura e metaplasia imatura atípica. Posteriormente outro patologista analisou os espécimes e a discordância diagnóstica foi resolvida por uma discussão. Eles desconheciam do diagnóstico de HPV e IHQ. A classificação foi realizada pelos aspectos histológicos com base na classificação da OMS para tumores genitais femininos. Os patologistas reclassificaram independentemente a (AIM) em negativa, lesão intraepitelial ou malignidade (NILM), LSIL ou HSIL dependendo de sua subjetividade. Em seguida, os diagnósticos foram separados em NILM/LSIL (HE) ou HSIL (HE). A imuno-histoquímica para p16 e Ki-67 foi realizada como padrão de referência para o diagnóstico de HSIL.	Dois patologistas revisaram independentemente os cortes corados por HE e a discordância no diagnóstico inicial da AIM, que era inferior a 10%, foi resolvida por uma discussão. Foram incluídos nesse estudo 133 casos de metaplasia imatura atípica de 79 pacientes, ou seja, 1 lesão de 39 pacientes, 2 lesões de 31 pacientes, 3 lesões de 6 pacientes, 4 lesões de 2 pacientes e 6 lesões de 1 paciente. Após análise subjetiva, foram aplicados os critérios nucleares para a classificação. Em seguida foram reclassificados em 29 HSIL (IHC) e 104 NILM/LSIL (IHC) por IHC para p16 e Ki-67 como padrão de referência. Os patologistas, desconheciam os resultados da IHQ e reclassificaram independentemente a AIM em qualquer uma das NILM, LSIL ou HSIL, subjetivamente. O diagnóstico baseado em características nucleares melhorou significativamente a acurácia diagnóstica em cortes corados com HE em comparação com o diagnóstico subjetivo e pode ser útil quando a imunohistoquímica não está disponível. No entanto, uma proporção considerável da MIA ainda permaneceria mal diagnosticada e a imunohistoquímica para p16 e Ki-67 deveria ser obrigatória para uma reclassificação precisa.
2023 Okodo, M. et. al	Características citológicas de células escamosas metaplásicas imaturas infectadas pelo papilomavírus humano provenientes de neoplasia intraepitelial cervical grau 2 Medical Virology	Departamento de Tecnologia Médica, Faculdade de Ciências da Saúde, Kyorin University, Tóquio, Japão	Neoplasia intraepitelial cervical, genotipagem, células escamosas metaplásicas imaturas,	Identificar o Papilomavírus humano (HPV) que infectam agrupamentos de Metaplasia Imatura em neoplasia intraepitelial cervical 2 em esfregaços de Papanicolaou para determinar as características citológicas das células derivadas da lesão	É um estudo de análise citomorfométrica da MI usando uma nova abordagem que combina a tipagem de HPV baseada em MMD e reação em cadeia da polimerase (PCR) para evitar subdiagnóstico devido a erros de amostragem citológica. Amostras de 551 mulheres entre o período de julho de 2021 a dezembro 2022, com exame citológico alterado em outros hospitais do Japão e encaminhadas a este serviço, para serem realizados exames completos de citologia, biópsia cervical e colposcopia. As citologias em meio líquido, foram coletadas antes da biópsia. Após coleta das biopsias e colposcopia as amostras de tecidos foram fixadas em formalina e incluídas em parafina. O primeiro corte de tecido foi corado com HE, e avaliado histologicamente por 1 patologista, e o segundo corte foi usado para genotipagem do HPV. As amostras de citologia foram preparadas por centrifugação pelo método Surepath. Os casos de citologia foram avaliados por 2 citotecnólogos. As pacientes incluídas nesse estudo a partir da primeira triagem de diagnósticos foram aquelas com diagnósticos de NIC2 na biópsia e HSIL na citologia. Para distinguir células derivadas da lesão NIC2 de células MI com núcleos que não mimetizam HSIL, identificamos 32 casos em que esses tipos celulares foram encontrados concomitantemente no mesmo esfregaço de HSIL. Para realização dos testes de genotipagem foram usados pellets de amostras residuais da citologia líquida. As células de agrupamentos selecionados na citologia foram fotografadas individualmente. Nas biopsias um patologista revisou os espécimes em HE e selecionou a mucosa com NIC2 para amostragem. Os tecidos também foram fotografados.	O estudo apresentou resultados que aglomerados celulares de MI compostos com células com área nuclear superior ao dobro de neutrófilos ou células que apresentam grande variação de tamanho nuclear são provavelmente células neoplásicas causadas pelo HPV. Aproximadamente 40% dos espécimes de CML com HSIL apresentaram múltiplas infecções por HPV. Portanto, o método MMD fornece evidências diretas para a infecção de células-alvo em esfregaços de Papanicolaou. Além disso, a correspondência de genótipos entre MI em esfregaços de Papanicolaou com múltiplas infecções por HPV e NIC2 tecidual ressalta a probabilidade de que MI com tamanho nuclear alterado seja de origem NIC2.

Os trabalhos selecionados, apresentam como ponto central da pesquisa, a associação da metaplasia escamosa imatura com o aparecimento das lesões precursoras, e em sequência o desenvolvimento para o câncer invasivo com associação à infecção viral do HPV dos tipos oncogênicos, inicialmente comum seu desenvolvimento na zona de transformação do epitélio.

O principal papel do exame de Papanicolaou está na detecção e diagnóstico do CCU e suas lesões precursoras, que estão relacionadas em grande maioria à infecção pelo HPV de alto. As lesões pré neoplásicas são divididas em lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL), com uma taxa relativamente elevada de regressão e lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL) com maior probabilidade de progressão para um CEC. Histologicamente, essas lesões são graduadas baseando-se na avaliação morfológica e no acometimento de espessamento epitelial e não no teste de HPV, pois ambas estão associadas mais frequentemente a HPV de alto risco do que de baixo risco (TOROUS, 2023).

A área de transformação ou transição entre o epitélio escamoso e glandular, em vários tipos de mucosa que ocorre essa mudança adaptativa, tem sido descrita pelos pesquisadores como uma região de alto risco para o desenvolvimento de metaplasia que em algumas situações é normal e também podem surgir as lesões pré neoplásicas dessa área (MOSHI *et.al* 2020). A metaplasia escamosa é resultado da transformação e maturação de um conjunto de células progenitoras, as chamadas células de reservas, que são observadas ocasionalmente sob células endocervicais até a borda ístmica (DOORBAR e GRIFFIN, 2019; REICH e REGAUER, 2023).

Há um consentimento que as lesões pré-malignas do colo uterino se originam na zona de transformação (ZT), área onde as células endocervicais são substituídas por epitélio escamoso metaplásico, essa fusão de epitélio escamoso com epitélio endocervical, é conhecida como junção-escamocolunar (JEC). O processo de reepitelização que ocorre próxima a essa junção, é denominada de metaplasia escamosa. Por apresentar plasticidade celular em diferenciar-se em outra linhagem celular, essa região apresenta alto risco de desenvolvimento de lesões pré neoplásicas, sendo vulneráveis a infecção pelos HPV, e a persistência dessas infecções (DOORBAR e GRIFFIN, 2019; REGAUER e REICH, 2021).

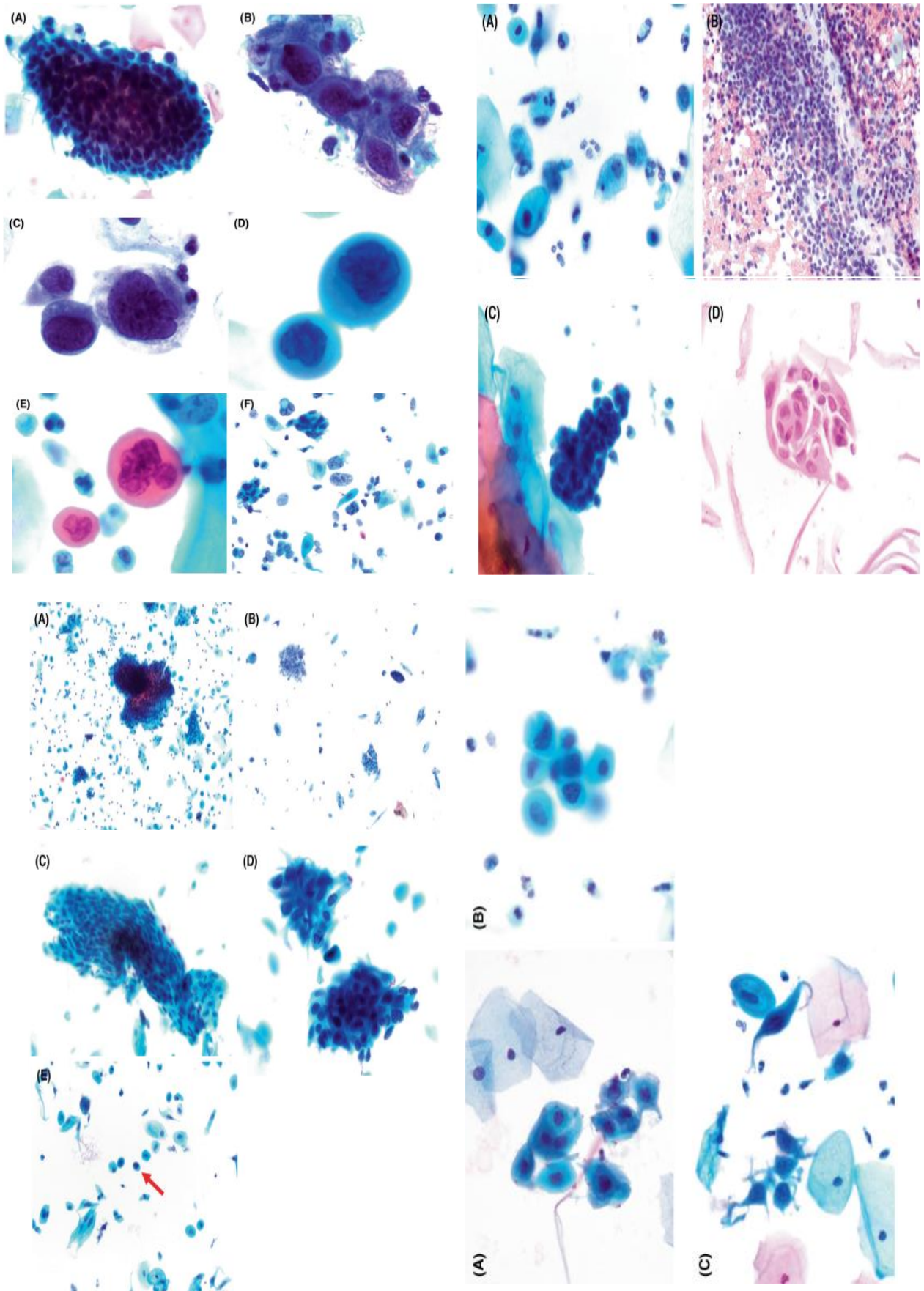
Na última década, levantou-se um debate contestável sobre quais células estão envolvidas preliminarmente na carcinogênese cervical. É bem aceito que as células de reserva dão origem ao epitélio escamoso metaplásico e que lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL)/CEC se desenvolvem após a infecção por HPV do epitélio escamoso metaplásico de diferentes níveis de maturação (REICH e REGAUER, 2023).

A metaplasia escamosa é o evento de substituição do epitélio colunar de camada única por epitélio escamoso estratificado, sendo um processo fisiológico independente da infecção pelo HPV. Esse processo de transformação inicia-se com hiperplasia de células de reserva sob o epitélio colunar e desenvolve-se em epitélio metaplásico imaturo com várias camadas de células espessas. Pelo estímulo estrogênico que ocorre, as camadas celulares intermediárias e superficiais, apresentam em seu interior glicogênio, e um epitélio escamoso maduro espesso é estabelecido. A metaplasia imatura consiste em células semelhantes as células basais uniformes sem glicogênio e, em muitos casos, compreende células colunares secretoras de mucina na superfície (Imai *et al.*, 2022).

As lesões pré neoplásicas de HSIL são comumente encontradas em células escamosas imaturas, apresentando menor maturidade citoplasmática em relação aos LSIL. O tamanho das células em lesões de alto grau pode variar, com algumas sendo compostas por células maiores e outras por células menores. Apesar do grau de alargamento nuclear seja variável em HSIL, a relação núcleo/citoplasma é geralmente maior do que a observada em LSIL, pois as células são menores.

As características nucleares incluem irregularidade da membrana nuclear podendo ser bem proeminente, sendo observado ocasionalmente reentrâncias ou sulcos, com núcleos geralmente hipercromáticos com cromatina grosseira distribuída irregularmente. A aparência citoplasmática de HSIL podem variar na aparência, incluindo formas metaplásicas ou queratinizadas. Comumente os nucléolos estão ausentes, no entanto podem ser observados em situações que há extensão glandular ou alterações reparativas. As células displásicas podem ser observadas de diversas maneiras no esfregaço, podem ser encontradas isoladas, em agrupamentos sincicial, formando grupo hipercromáticos amoldados. As lesões de HSIL podem ser desafiadoras na rotina citológica por apresentarem diversos dificultadores e mimetizadores na sua interpretação. Sintetizamos as formas diferentes de representações de HSIL e seus mimetizadores enfatizando na metaplasia escamosa que podem ser observadas no **Quadro 6** (TOROUS, 2023; SHIN, *et al.*, 2023).

Quadro 6 Diferentes HSIL, mimetizadores e metaplasia escamosa imatura..



Fonte Adaptado TOROUS, 2023.

No quadro 7 apresentamos de maneira resumida as diferenças morfológicas entre a metaplasia escamosa imatura e o HSIL.

Características citológicas	Metaplasia escamosa imatura	HSIL
Características Nucleares		
Padrão de cromatina	Uniformemente distribuída, finamente granular	Grosseiramente granular
Membrana Nuclear	Lisa	Irregular, com reentrâncias
Nucléolo	Muitas vezes presentes	Ausente
Características citoplasmáticas		
Alterações citoplasmáticas	Presente	Ausente
Quantidade	Notável	Escasso, muitas vezes indiscernível
Relação N/C	Baixo	Alto

Fonte: Adaptado de Shin *et al.*, 2023

As células escamosas metaplásicas são comumente identificadas na citologia como células de citoplasma denso, de coloração cianofílica e bordas celulares arredondadas e bem definidas. A presença de vacuolização citoplasmática é geralmente observada. As projeções citoplasmáticas de "aranha" podem ser observadas em esfregaços convencionais devido à ruptura dos anexos celulares pelo processo de esfregaço ou em preparações líquidas se tiverem sido raspadas à força. O tamanho e a forma da célula variam com o grau de maturação. Por serem células imaturas, elas terão uma relação núcleo/citoplasma alta, o que pode ocasionar dúvidas para uma lesão de alto grau. No entanto, os núcleos são geralmente redondos a ovais com membranas nucleares lisas e cromatina fina. Observar com atenção aos detalhes nucleares é de suma importância, visto que as células HSIL podem demonstrar citoplasma denso do tipo metaplásico. Por essa razão as características nucleares, tais como alargamento nuclear, irregularidade da membrana e/ou hiper Cromasia, são favoráveis ao HSIL. A classificação dos casos desafiadores pode ser incluída na categoria de situações indeterminadas, não podendo excluir a possibilidade de uma lesão epitelial escamosa de alto grau (ASC-H) (TOROUS, 2023).

Os estudos realizados por Moshi *et al.* (2020), para avaliar a expressão de marcadores de linhagem celular SOX17 e SOX2, proteínas reguladoras de transcrição, as quais desempenham papel fundamental no desenvolvimento humano, dentre eles a expressão no epitélio escamoso e metaplásico conforme há maturação celular e são observadas concomitante em áreas de formações

de novas junções escamo colunares, pela transformação do epitélio glandular em epitélio escamoso. Essa análise, corrobora, cada vez mais com as justificativas científicas, que as células de reservas, as quais são responsáveis pelo processo de metaplasia e o desenvolvimento de novas JECs, são potenciais progenitoras de lesões cervicais e glandulares. Nesse estudo avaliativo, das expressões dessas proteínas, observou-se a expressão exclusivamente no epitélio glandular pela SOX17 e a SOX2 no epitélio escamoso. Aos avaliar a topográfica nesses marcadores em lesões pré-neoplásicas escamosas e glandulares, nota-se uma expressão de SOX2 quase que exclusivamente em SIL e expressão mais complexo de SOX17 e SOX2 em lesões glandulares. Quando avaliado a expressão dessas proteínas em área de ZT do colo uterino, que apresentam área normal de epitélio e área de lesão pré-neoplásica, há expressão de ambos marcadores, sugerindo que as células de reservas e/ou metaplásicas existentes podem ser os progenitores para o HSIL. Por essa razão, as áreas multifocais do epitélio endocervical remanescente, entre as regiões de metaplasia escamosa, devem ser dada real importância. O estudo fortalece as evidências já apresentadas e discutidas que as novas junções escamocolumnares com regiões de metaplasia e células de reserva abaixo do epitélio endocervical, são potenciais alvo para a infecção pelos HPV de alto risco oncogênico, justificando a importância da identificação e da correta interpretação desses achados nos exames citológicos, quanto histológicos do colo do útero.

A análise morfológica da metaplasia escamosa imatura em espécimes teciduais oriundos de biópsias do colo uterino em áreas de lesões pré-neoplásica, também geram igualmente desafios diários na prática diagnóstica, assim como na prática citológica, apresentam esse desafio quanto a esse tipo celular. Por tratar-se de diagnósticos desafiadores e que geram muitas dúvidas, um estudo propôs realizar a reclassificação dos diagnósticos de metaplasia imatura atípica do colo uterino em cortes de HE, sem o auxílio de imuno-histoquímica (IHQ). A reclassificação da metaplasia imatura atípica em alterações reacionais e lesões neoplásicas são sempre desafiadoras para os profissionais. Na histologia a diferenciação da metaplasia escamosa imatura e da lesão intraepitelial escamosa (SIL)/neoplasia intraepitelial cervical (NIC), comumente é fácil. Contudo, na presença de endocervicite, o epitélio metaplásico pode se apresentar com atipia celular e nuclear, que na histologia é chamada de metaplasia imatura atípica, sendo então um desafio para o diagnóstico diferencial entre alterações reacionais e lesões neoplásicas, principalmente em lesões de alto grau. O diagnóstico pela técnica comumente usada na rotina diagnóstica que consiste na observação dos espécimes pela coloração de hematoxilina e eosina (HE) é um trabalho subjetivo e depende muito da experiência dos analistas (Imai *et al.*, 2022).

A reclassificação de 133 amostras de metaplasia escamosa imatura nesse estudo, essencialmente foi dado pela análise subjetiva de revisão desses casos e novamente classificados

em NILM/LSIL e HSIL pela observação nos cortes em HE. A primeira análise os profissionais desconheciam a presença de HPV nos espécimes e os resultados de IHQ até os diagnósticos baseados no HE serem concluídos. A reclassificação baseou-se na análise criteriosa das características nucleares, que foram definidas para determinar se metaplasias escamosas imaturas seriam categorizadas em outra situação de NILM/LSIL ou HSIL. Os critérios nucleares definidos para a reclassificação foram alargamento nuclear com anisocariose, hiperchromasia nuclear e presença de mitose. A análise das amostras quando empregada 2 ou mais características nucleares foi precisamente diagnosticada as amostras como HSIL, sendo assim, o diagnóstico baseado em características nucleares aprimorou consideravelmente a precisão diagnóstica nos cortes corados em HE em comparativo ao diagnóstico subjetivo e pode ser de grande utilidade quando a imuno-histoquímica não está disponível. Apesar disso, a reclassificação das 133 amostras do estudo com as avaliações posteriores de IHQ pela imunomarcagem com p16 e Ki-67 foram usadas como referência e foi dado da seguinte maneira com 104 amostras reclassificadas em NILM/LSIL e 29 HSIL. Dessa maneira, evidencia que uma parcela de metaplasia escamosa imatura atípica permaneceria subdiagnosticada e justifica-se nesses casos o emprego na imuno-histoquímica para p16 e Ki-67 para uma reclassificação precisa (Imai *et al.*, 2022).

Diante das evidências científicas apresentadas que corroboram que a presença de HPV, está associado a uma diversidade de cânceres. A infecção persistente das células epiteliais, promove a transformação e podem evoluir para neoplasias intraepiteliais e carcinoma cervical invasivo. Diante desse cenário, o teste de HPV está sendo implementado como método diagnóstico de rastreamento. Porém, mulheres com HPV positivo para alto risco, mas negativas para lesões intraepiteliais, podem ser subdiagnosticadas por não realizarem colposcopia (Imai *et al.*, 2022).

Já o estudo realizado por Okodo *et al.* (2023), propôs identificar características citológicas que auxiliam identificar células derivadas de NIC2 de metaplasia escamosa imatura, com base nos resultados do isolamento de microdissecção de agrupamentos metaplasia escamosa imatura em esfregaços de Papanicolaou e a identificação de tipos de HPV em neoplasias intraepiteliais cervicais grau 2. As amostras foram limitadas a NIC2 para focar apenas nas diferenças nos achados nucleares entre NIC2/células atípicas equivalentes a displasia moderada e células de metaplasia escamosa imatura, já que são muito semelhantes em tamanho, forma e características citoplasmáticas. Para distinguir células derivadas da lesão de células de metaplasia escamosa imatura, com nucléolos que não mimetizam HSIL, foi identificado 32 casos em que esses tipos celulares foram encontrados simultaneamente no mesmo esfregaço de HSIL. As análises para selecionar os casos que apresentaram os agrupamentos alvo do estudo, foram primeiramente separados os casos de NIC2 diagnosticados na biópsia tecidual e HSIL na citologia. A citologia foi revisada pelos citologistas,

os quais selecionaram as células-alvos para amostragem, os quais foram fotografados para amplificação e posterior análise nuclear. As amostras também foram submetidas a detecção de HPV tanto nas amostras de citologia quanto nas amostras de tecido. Os resultados evidenciados no estudo com intuito de identificar a presença de HPV em células metaplásicas oriundas de neoplasias cervicais intraepiteliais, demonstraram que as células de metaplasia imatura com nucléolos e tamanhos variados podem estar fortemente associados por HPV oriundo de NIC2 e por consequência são predispostos a serem agrupamentos de células de NIC2, sendo necessário manejo adicional nesses casos. No entanto, ainda ficam muitas dúvidas para afirmar que estes achados são condizentes com alterações oriundas das infecções de HPV nas NIC2 em células metaplásicas imaturas. No entanto a equivalência de genótipos encontrados entre metaplasia escamosa imatura em esfregaços de Papanicolaou, com inúmeras infecções por HPV e NIC2 tecidual, evidencia a possibilidade de que a metaplasia escamosa imatura com tamanho nuclear alterado seja de origem da área de lesão NIC2. O estudo mostra que agrupamentos com variação de área nuclear mais que o dobro comparado ao tamanho da célula neutrofílica são certamente positivos para HPV. Consequentemente, para minimizar o erro diagnóstico e a subestimação desses achados nos esfregaços de citologia, os citologistas ao encontrar metaplasia escamosa imatura com atipias nucleares, devem avaliar, mesmo com ausência de características mimetizadoras de HSIL, possivelmente são alterações neoplásicas causadas pelo HPV e com probabilidade de serem de origem NIC2. A geração de dados acerca da análise citológica da metaplasia imatura usando microdissecção, assim como, a confirmação de a metaplasia imatura com atipia de aumento nuclear está intimamente associado a lesões de alto grau, procederá na diminuição nos erros de interpretação das amostras.

Os trabalhos entre si apresentam em comum a limitação do pequeno número de amostra para afirmar com maior solidez a influência desses achados nos estudos, com a persistência do HPV e se as HSIL encontradas na citologia e NIC2 na histologia são da mesma área amostral. Contudo, esses estudos enfatizam a dificuldade diagnóstica tanto na citologia e na histologia entre metaplasia imatura e de lesões de alto grau, fazendo necessário a contínua pesquisa para melhorar os acompanhamentos das pacientes com esses diagnósticos.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O agente etiológico relacionado com a carcinogênese do colo do útero é o HPV, protagonista pela totalidade de quase 70% dos casos de neoplasias. O desenvolvimento inicial dos eventos neoplásicos frequentemente inicia-se na zona de transformação do colo uterino, tornando-a uma região de maior vulnerabilidade a infecções por patógenos e agentes carcinogênicos, entre eles o HPV. A população celular, que é originada nessa localização do colo uterino, são células imaturas, com atividade metabólica expressivamente aumentada, em virtude de sua plasticidade celular, sendo assim propensas a infecções e, por conseguinte, evoluir para lesões pré-cancerosas ou para neoplasia.

No exercício citológico cotidiano a análise dessas populações celulares é ocasionalmente rara, contudo, quando identificadas é pertinente relatar no diagnóstico. Pois os estudos têm intensificado a análise e correlação do início das lesões pré-neoplásicas nessa região do colo uterino. No entanto, ao analisar e descrever nos laudos de citologia a representação de células metaplásicas, que sugerem uma adequada qualidade na coleta da amostra, em muitas situações não há representação dessas entidades celulares. Diante, desse fato em muitos casos a representação dos epitélios e da zona de transformação está ausente, não tornando a amostra inadequada, perante as normas de laudos citopatológicos, no entanto podem haver casos de neoplasia que não são rastreados pela ausência dessa amostragem.

Sendo assim, faz-se necessário intensificar a importância da representatividade das células da zona de transformação do colo uterino, realizar educação continuada com as Unidades de Coletas especialmente do SUS. Para os citologistas é de suma importância, revisar os aspectos citomorfológicos das células imaturas, quando presente nos exames de rotina para minimizar subdiagnósticos ou hiperdiagnósticos dessas amostras, melhor acompanhamento da paciente. Com o avanço da tecnologia molecular investir em pesquisas e validação de parâmetros com maior precisão, para realizar estudos com imuno marcação, tipagem para HPV em diagnósticos inconclusivos tanto em amostras de citologia quanto de amostras teciduais, por serem diagnósticos desafiadores tanto para citologistas quanto para patologistas, pois mimetizam muitas vezes lesões intraepiteliais escamosas de alto grau.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Ministério da Saúde. **Características citológicas nos esfregaços cervicovaginais normais**. In: Técnico em Citopatologia. Caderno de referência 1: Citopatologia Ginecológica. Brasília. 2012. Cap. 4, p. 63-65.

BIBBO, Marluci, WILBUR. C David. **Benign proliferative, Intraepithelial Neoplasia and Invasive cancer of de the uterine cervix**. In: Comprehensive Cytopathology. Third Edition. Elservier. 2008. Cap. 8, p. 139.

DA SILVA, Laíza Alves; GOMES, Maryane Alves; DALLA LIBERA, Larisse Silva. **O papel da interleucina 10 na infecção pelo papilomavírus humano de alto risco associado a carcinogênese cervical**. Revista Eletrônica da Faculdade Evangélica de Ceres, v. 10, n. 1, p. 201-225, 2021.

DOORBAR, John et al. **Biology of the human papillomavirus life cycle: The basis for understanding the pathology of precancer and cancer**. In: Human Papillomavirus. Academic Press, 2020. p. 67-83.

GUAJARDO, Raquel G. **Alterações morfológicas benignas. Atipias de células escamosas. Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LIEBG)**. In: Manual de Citopatologia diagnóstica. Ed. 1º. São Paulo. Manole, 2013. Cap.4.7, p. 96-98.

GUEDES, Daiany Helena Stein et al. **Fatores associados ao papilomavírus humano entre mulheres com câncer de colo uterino**. Rev Rene, v. 21, n. 1, p. 32, 2020.

INTERNATIONAL AGENCY OF RESEARCH ON CANCER (IARC). **Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses**. Lyon: WHO; IARC, 2007. 636p. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, v. 90). Disponível em <IARC Publications Website - Human Papillomaviruses>. Acesso em 20 de outubro de 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Deteção precoce do câncer.** – Rio de Janeiro: INCA, 2021. Acesso em: 06 de abril de 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Estimativa 2023:** incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Acesso em: 06 de abril de 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Incidência.** Disponível em:< <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-do-colo-do-utero/dados-e-numeros/incidencia>>. Acesso em: 06 de abril de 2024a.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Prevenção e fatores de risco. Versão para profissionais de saúde.** Disponível em: < <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/colo-do-utero>> Acesso em: 06 de abril de 2024b.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Conceito e Magnitude.** Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-do-colo-do-utero/conceito-e-magnitude>> Acesso em 06 de abril de 2024c.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Deteção precoce.** Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-do-colo-do-utero/acoes/deteccao-precoce>> Acesso em 07 de abril de 2024d.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Deteção precoce/diretrizes do rastreamento.** Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/controlado-cancer-do-colo-do-utero/acoes/deteccao-precoce>> Acesso em 07 de abril de 2024e.

IMAI, Yasuo et al. **Reclassification of atypical immature metaplasia of the uterine cervix by combination of nuclear features on hematoxylin and eosin–stained sections without auxiliary immunohistochemistry.** Human Pathology, v. 129, p. 113-122, 2022.

KOSS, L. G.; GOMPEL, C. **Lesões Escamosas (Epidermóides) Pré-cancerosas do Colo Uterino** In: Introdução à citopatologia ginecológica com correlações histológicas e clínicas. Ed. Roca, 2006 a. Cap. 9, p.83-87.

KOSS, L. G.; GOMPEL, C. **Anatomia e Histologia do trato genital feminino** In: Introdução à citopatologia ginecológica com correlações histológicas e clínicas. Ed. Roca, 2006 b. Cap. 4, p.28.

KOSS, L. G. **The normal female genital tract.** In: Koss' Diagnostic cytology and its histopathologic bases. 5th ed. 2006 c. Cap. 8, p. 189 - 190.

KOSS, L. G. **Benig Disorders of the uterine cervix and vagina.** In: Koss' Diagnostic cytology and its histopathologic bases. 5th ed. 2006 d. Cap. 10, p. 243-245.

KUMAR, V et al. **Lesão celular, morte celular e adaptações.** In: Robbins Patologia Básica. 8^a edição. Rio de Janeiro. Elsevier. 2008. Cap. 1, p. 5 - 6.

MOSHI, Jobran M. et al. **Switches of SOX17 and SOX2 expression in the development of squamous metaplasia and squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix.** Cancer Medicine, v. 9, n. 17, p. 6330-6343, 2020.

NETO, Jacinto C.S; MELLO, Alanne R. da S. **Papilomavírus humano (HPV) e o Câncer cervical.** In: Citologia Clínica do Trato Genital Feminino. Ed. 2º. Rio de Janeiro. Thieme Revinter, 2020. Cap. 7, p.57-65.

NAYAR, Ritu; WILBUR, C. David. (Editores). **Sistema de Bethesda para relato de citologia cervical. Definições, critérios e notas explicativas.** 3º Edição – São Paulo: Livraria Livromed, 2018.

OKODO, Mitsuaki et al. **Cytological features of human papillomavirus-infected immature squamous metaplastic cells from cervical intraepithelial neoplasia grade 2.** *Journal of Medical Virology*, v. 95, n. 12, p. e29311, 2023.

PEREIRA, Malene Lima Gomes et al. **Polimorfismo do gene da Interleucina 6 (rs1800795) e sua relação com papilomavírus humano em mulheres do nordeste brasileiro.** 2023. Disponível em: < <https://tedebc.ufma.br/jspui/handle/tede/tede/4831> > Acesso em: 13 de abril de 2024.

PINTO, Álvaro P; DE QUEIROZ, Conceição M. P. **Oncogênese Cervical.** In: Manual de Citopatologia diagnóstica. Ed. 1º. São Paulo. Manole, 2013. Cap.4.5, p. 73-77.

REGAUER, Sigrid; REICH, Olaf. The origin of Human Papillomavirus (HPV)—induced cervical squamous cancer. **Current opinion in virology**, v. 51, p. 111-118, 2021.

REICH, Olaf; REGAUER, Sigrid. Elimination of reserve cells for prevention of HPV-associated cervical cancer. **Virus Research**, v. 329, p. 199068, 2023.

SHIN, Eunah; YU, Jaeun; HONG, Soon Won. **Trouble-makers in cytologic interpretation of the uterine cervix.** *Journal of Pathology and Translational Medicine*, v. 57, n. 3, p. 139, 2023.

TOROUS, Vanda F. **Challenging lesions in cervical cytology: The elusive HSIL.** *Cytopathology*, v. 35, n. 1, p. 48-59, 2024.

IARC. Zone de transformation. Disponível em: < Histopathologie du col utérin – atlas numérique>. Acesso em 19 de julho de 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Early detection. Geneva: WHO, 2007. Cancer control: knowledge into action: WHO guide for effective programmes, module 3. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241547338> Acesso em: 20 de outubro de 2024.