

## ALTERAÇÕES EPITELIAIS BENIGNAS DO TRATO GENITAL FEMININO CAUSADAS POR MUDANÇAS CELULARES REATIVAS

Marcia Edilaine Lopes Consolaro\* \*\*  
Linda Emiko Suzuki\*

CONSOLARO, M. E. L.; SUZUKI, L. E. Alterações epiteliais benignas do trato genital feminino causadas por mudanças celulares reativas. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 2(2): 169-174, 1998.

**RESUMO:** As alterações morfológicas benignas que podem ocorrer na cérvix uterina comumente trazem dificuldades diagnósticas, inclusive confusões com processos pré-neoplásicos e neoplásicos. Diversos são os fatores que podem causar danos em nível epitelial que são traduzidos à colpocitologia, através de alterações celulares reativas. Dentre os fatores causais podemos citar as inflamações provocadas por agentes biológicos, físicos e químicos. Este assunto é de suma importância, porém a literatura é escassa. Tendo em vista estas dificuldades, este trabalho consiste da revisão bibliográfica sobre tema com a seguinte abordagem: reparo tecidual, metaplasia escamosa, alterações inflamatórias e deficiência de folatos e/ou vitamina B12, bem como a descrição dos aspectos diagnósticos diferenciais com processos pré-neoplásicos.

**PALAVRAS-CHAVE:** alterações citológicas benignas; inflamações cérvico-vaginais; metaplasia escamosa; reparo cérvico-vaginal.

### BENIGN EPITHELIAL ALTERATIONS OF THE FEMALE GENITAL TRACT CAUSED BY REACTIVE CELLULAR CHANGES

CONSOLARO, M. E. L.; SUZUKI, L. E. Benign epithelial alterations of the female genital tract caused by reactive cellular changes. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 2(2): 169-174, 1998.

**ABSTRACT:** The benign morphological alterations that can occur on the uterine cervix often bring diagnostic difficulties, including misjudgements of these alterations as pre-neoplastic and neoplastic processes. Several are the factors which can cause damage to the epithelium and are translated to colpocytology through reactive cellular alterations. Among these we can mention inflammations triggered by biological, physical and chemical agents. This issue is of great importance but literature is scarce. Having these limitations in mind, this work is a bibliographic review of this theme with the following approach: tissue repair, esquamous metaplasia, inflammatory alterations and folate and/or vitamin B12 deficiency, as well as the description of the differential diagnostic aspects as compared with pre-neoplastic processes.

**KEY WORDS:** benign cytologic alterations; cervico-vaginal inflammations; cervico-vaginal repair; esquamous metaplasia.

#### Introdução

São diversas as condições patológicas benignas que podem produzir células suspeitas, as quais devem ser diferenciadas em diagnóstico das células cancerosas. Isto ocorre porque os epitélios que revestem a vagina e a cérvix uterina (pluriestratificado escamoso não queratinizado e colunar simples) estão sujeitos a uma variedade de estímulos que resultam em alterações

morfológicas nos seus componentes celulares. Agentes infecciosos, físicos ou químicos, todos podem causar danos epiteliais e resultar em alterações reativas que se manifestam citologicamente. Estas alterações benignas são evidentes em amostras celulares a partir de áreas envolvidas e devem ser distinguidas de alterações celulares de morfologia frequentemente similares devidas a processos pré-neoplásicos e

\* Professoras da Disciplina de Citologia Clínica da UEM.

\*\* Professora da Pós-Graduação da UNIPAR.

**Endereço para correspondência:** Márcia Edilaine Lopes Consolaro. Universidade Estadual de Maringá. DAC. Av. Colombo, 5790, CEP: 87020-900, Maringá-PR.

neoplásicos (TAKAHASHI, 1982; BONFIGLIO & EROZAN, 1997; GOMPEL & KOSS, 1997).

Segundo o Sistema Bethesda de classificação, estas alterações são divididas entre aquelas causadas por agentes infecciosos específicos e aquelas causadas por mudanças celulares reativas, sendo que esta última compreende: padrão de reparo tecidual, metaplasia escamosa, alterações celulares inflamatórias e deficiência de ácido fólico e/ou vitamina B12 simulando neoplasias (TAKAHASHI, 1982; LUNDBER, 1989; SHERMAN *et al.*, 1992; BONFIGLIO & EROZAN, 1997; GOMPEL & KOSS, 1997).

São escassas as referências sobre este tema e existe uma extrema importância na devida compreensão sobre as alterações epiteliais benignas porque estas devem ser diferenciadas das malignas na prática laboratorial rotineira em colpocitologia. Tal fato motivou a realização de uma revisão da literatura sobre as manifestações celulares das alterações epiteliais benignas do trato genital feminino, bem como da sua diferenciação com células pré-cancerosas e cancerosas.

## Desenvolvimento

### Reparo Tecidual

Células de reparo ou regeneração em lesões cervicais são encontradas em qualquer processo de reparo que se segue a uma lesão de mucosa. As agressões que geram essas alterações têm origens múltiplas, entre as quais a biópsia, cauterização ou criocoagulação do colo, histerectomia, radioterapia, inflamações agudas ou crônicas cervicais e a presença de pólipos endocervicais. O exame colpocitológico reflete um crescimento celular rápido, correspondendo à síntese das proteínas necessárias à reparação. As células malphigianas, em sua maioria metaplásicas, descamam em largos aglutinados achatados. Os núcleos são volumosos, de tamanhos variados, mostram uma cromatina granulosa e contêm nucléolos bem visíveis e às vezes múltiplos (Figura 1). As mitoses são freqüentes. O citoplasma é vacuolizado e colonizado por leucócitos polinucleares (BIBBO *et al.*, 1971; GEIRSSON *et al.*, 1977; TAKAHASHI, 1982).

Segundo GOMPEL & KOSS (1997), as células glandulares de reparo apresentam

tamanhos grandes, com núcleos também grandes, ocasionalmente irregulares e um citoplasma abundante, cianófilo e vacuolizado. A presença de células cilíndricas grandes com citoplasma espumoso ilustra também os remanejamentos inflamatórios da mucosa endocervical.

O diagnóstico diferencial entre fenômenos de reparação e células neoplásicas nem sempre é fácil. Essa dificuldade fica clara quando se examina os cortes histológicos dessas lesões que são diferenciados apenas por nuances quantitativas (TAKAHASHI, 1982; GOMPEL & KOSS, 1997). Os macrófagos acompanham os fenômenos de reparação e são numerosos. Podem mostrar núcleos múltiplos, às vezes volumosos e hiper cromáticos. Esses núcleos, quando nus, levam a confusão com células neoplásicas. A presença de formas de transição entre estes macrófagos atípicos e os benignos facilitam a sua identificação (GOMPEL & KOSS, 1997). Desta forma, o diagnóstico diferencial com lesões displásicas e sobretudo as lesões intraepiteliais malphigianas (LIM) de alto grau ou adenocarcinoma da endocérvice é, às vezes, difícil (TAKAHASHI, 1982; GOMPEL & KOSS, 1997).

### Metaplasia Escamosa

Define-se como metaplasia a produção de um tipo de tecido adulto por células que normalmente se diferenciam para outro padrão tecidual, sendo a troca de tecido menos resistente por outro mais resistente devido a estímulo adverso persistente em local com epitélio sensível, levando a dano e reparo com alta freqüência (BOGLIOLO, 1982; ROBBINS *et al.*, 1997).

A cérvix é um local importante de patologia, particularmente em mulheres em idade reprodutiva. A ectocérvice é revestida por epitélio escamoso e o canal endocervical por epitélio colunar mucosecretor que apresenta invaginações glandulares. Durante as várias fases da vida reprodutiva da mulher, a junção entre os epitélios escamoso e colunar migra para a convexidade da ectocérvice e, posteriormente, retorna para o canal endocervical. Esta **junção escamocolunar** é o local da maioria das doenças que ocorrem na cérvix, sendo também referida como zona de transformação ou junção exocolunar. A junção escamocolunar original localiza-se na região do orifício externo, mas sua localização precisa ao

nascimento é influenciada pela exposição aos hormônios maternos *in utero*. Na puberdade, as influências hormonais causam a extensão do epitélio colunar para a ectocérvix formando um **ectrópio** ou **erosão cervical**. Este processo é aumentado pela primeira gestação, particularmente quando ela ocorre logo após a menarca. Antes da puberdade o pH da vagina e da cérvix é alcalino, mas a posterior degradação bacteriana do glicogênio do epitélio escamoso cervical e vaginal torna o ambiente ácido, com pH próximo de 3 (AYALA & ORTIZ, 1978; BOGLIOLO, 1982; TAKAHASHI, 1982; HUSAIN & BUTLER, 1992; GOMPEL & KOSS, 1997; ROBBINS *et al.*, 1997).

A exposição do epitélio colunar sensível do ectrópio ao ambiente ácido da vagina pós-puberdade induz uma metaplasia escamosa e uma zona de transformação entre o epitélio colunar endocervical e o epitélio escamoso ectocervical. Esta zona é composta por novo epitélio escamoso em uma área previamente ocupada por epitélio colunar. Desta forma a junção escamocolunar tem um tamanho variável, mas seu sítio sempre é próximo ao orifício externo e em mulheres de idade avançada a junção pode retrair para o canal endocervical. Conforme o exposto, as principais causas da metaplasia escamosa são: inflamação crônica (cervicite crônica), pólipos endocervicais e eversão do endocérvix (ectrópio) (AYALA & ORTIZ, 1978; TAKAHASHI, 1982; HUSAIN & BUTLER, 1992; GOMPEL & KOSS, 1997).

As características celulares expressas em esfregaços cérvico-vaginais são: aglomerados celulares com disposição plana (paralelepípedo); citoplasma relativamente abundante e com formato irregular; núcleos aumentados, hiperromáticos, apresentando porém, cromatina com distribuição regular, membrana nuclear delicada e homogênea, residindo nestes aspectos nucleares o ponto de diferenciação entre células metaplásicas e displásicas (Figura 1) (TAKAHASHI, 1982; HUSAIN & BUTLER, 1992).

### **Alterações Celulares Inflamatórias**

A inflamação é o conjunto dos fenômenos de reação a qualquer agressão tissular, seja bacteriana, viral, micótica, parasitária, pós-traumática, química ou física. Na verdade trata-se de uma série de modificações que ocorrem nos

tecidos vivos mediante determinados tipos de agressão, sendo uma das principais reações defensivas do organismo (BOGLIOLO, 1982; BONFIGLIO & EROZAN, 1997; ROBBINS *et al.*, 1997).

Segundo GOMPEL & KOSS (1997), as lesões inflamatórias se caracterizam em nível microscópico por reação vascular com formação de capilares; migração de leucócitos, macrófagos e plasmócitos para o local da inflamação; modificação da estrutura dos epitélios (hiperplasia, metaplasia, fenômenos de reparação); presença eventual do agente causal e alterações morfológicas variadas. Algumas são comuns a todas as inflamações, outras apresentam modificações específicas a determinado agente.

A citologia tem papel importante no reconhecimento das lesões inflamatórias do trato genital. Permite avaliar a intensidade da reação inflamatória, acompanhar sua evolução e, em certos casos, determinar a natureza do agente causal (AYALA & ORTIZ, 1978; GOMPEL & KOSS, 1997).

Na vigência de um processo inflamatório cérvico-vaginal, a avaliação hormonal não é realizada, isto porque a inflamação desempenha um papel causal na descamação de diversos padrões celulares anormais, porém dentro dos limites da benignidade (AYALA & ORTIZ, 1978; TAKAHASHI, 1982).

Qualquer que seja a sua causa, um processo inflamatório provoca o aparecimento de um exudato inflamatório composto por leucócitos, histiócitos e fenômenos de necrose celular que modificam o aspecto dos esfregaços, tornando-os sujos e dificultando o exame das células epiteliais (GOMPEL & KOSS, 1997).

Conforme descrito por HOLLANDER & GUPTA (1974), os polinucleares neutrófilos podem ser numerosos, isolados ou em aglomerados (Figura 1). Os linfócitos são vistos mais amiúde nas lesões crônicas e exibem todas as formas de evolução, desde o pequeno linfócito até linfoblastos e imunoblastos. A presença de macrófagos por vezes multinucleados e contendo fragmentos celulares fagocitados, é freqüente nas inflamações crônicas.

Os fenômenos inflamatórios são comumente acompanhados de hemácias lisadas, sendo que as mucosas atroficas ou congestas

sangram mais facilmente. Nesses casos, as hemácias podem mascarar as células epiteliais e tornam difícil a interpretação do esfregaço. A presença de macrófagos com citoplasma carregado de pigmentos sangüíneos castanhos (hemossiderina) define a existência de sangramentos antigos ou crônicos. Pode-se encontrar cristais rombóides microscópicos de hematoïdina em sangramentos crônicos (HOLLANDER & GUPTA, 1974).

Durante a inflamação, o tipo celular dominante pode se modificar. Assim, na mulher jovem, uma ulceração mucosa pode provocar um aumento das células parabasais e na mulher pós-menopausada, a inflamação pode estimular a proliferação epitelial e cria uma falsa imagem de estimulação estrogênica (AYALA & ORTIZ, 1978; GOMPEL & KOSS, 1997).

Em nível das células malphigianas modificadas pela inflamação, os núcleos mostram irregularidades de contorno e/ou uma condensação de cromatina que pode evoluir para a picnose (cariopicnose). Quando a degeneração é pronunciada, os núcleos adquirem um aspecto homogêneo e depois se fragmentam antes de desaparecer (cariorrexe). O citoplasma desenvolve vacúolos cujo tamanho e número variam. Essa vacuolização pode mostrar um aspecto típico, como por exemplo, na infecção por *Trichomonas vaginalis* que apresenta vacúolo ou halo perinuclear estreito (Figura 1). O citoplasma pode estar destruído parcial ou totalmente, deixando núcleos nus (citólise) (Figura 1). Perde suas afinidades tintoriais exibindo uma falsa eosinofilia (eosinofilia de células normalmente cianófilas, tais como células parabasais e intermediárias). As células metaplásicas malphigianas são freqüentemente muito numerosas nesses esfregaços. A relação entre os volumes do núcleo e do citoplasma (relação núcleo citoplasmática) muda pouco nos estados inflamatórios (AYALA & ORTIZ, 1978; TAKAHASHI, 1982; GOMPEL & KOSS, 1997).

As células cilíndricas mostram sinais de degeneração com citoplasma estufado e vacuolizado, colonizado por polinucleares e empurrando o núcleo para a periferia. Os núcleos são pálidos e grandes. O aumento da secreção mucosa provoca um inchaço do

citoplasma. Essas anomalias, quando acentuadas, não devem ser confundidas com atipias pré-cancerosas e cancerosas. Nestas fases, a hipercromasia é mais marcada e os nucléolos mais aparentes (AYALA & ORTIZ, 1978; GOMPEL & KOSS, 1997).

As alterações celulares secundárias ao processo inflamatório que podem ser expressas no esfregaço cérvico vaginal podem ser resumidamente descritas como: presença de grande número de células, inclusive profundas no caso de cervicite com erosão; pseudo eosinofilia e cariomegalia (indicando síntese proteica); leucocitose; fundo do esfregaço sujo (diátese inflamatória decorrente de degeneração e necrose tissular); alterações celulares degenerativas (apagamento de bordas citoplasmáticas, grânulos citoplasmáticos, vacuolização citoplasmática, halo perinuclear, metacromasia, retração do núcleo, vacúolos no núcleo, cariorrexe, multinucleação); presença ou não do agente etiológico.

Os fatores predisponentes para o desenvolvimento de inflamações cervicais vaginais são os fatores hormonais (quadros hipotróficos e atróficos são mais suscetíveis), uso de Dispositivo Intrauterino (devido à agressão mecânica por ele causada), a radioterapia (devido à destruição celular), a gravidez (devido à alteração nos hormônios e na flora) e a alta rotatividade de parceiros sexuais (maior facilidade em contrair infecções sexualmente transmissíveis) (AYALA & ORTIZ, 1978; TAKAHASHI, 1982).

### **Deficiência de Ácido Fólico e/ou vitamina B<sub>12</sub> simulando neoplasias**

Segundo TAKAHASHI (1982), as anomalias morfológicas celulares devidas à deficiência de folatos não se restringe às células hematopoiéticas, podendo ocorrer também nos epitélios cérvico vaginais. Deficiência de folatos implica em distúrbios na síntese de DNA (Ácido Desoxirribonucleico), que se reflete no núcleo celular que manifesta: binucleação; aumento na relação núcleo/citoplasma e vacuolização citoplasmática principalmente.

Tais alterações simulam pré-neoplasias e neoplasias e podem levar a diagnósticos incorretos. Normalmente, após, o tratamento de reposição o epitélio tende a restabelecer-se.

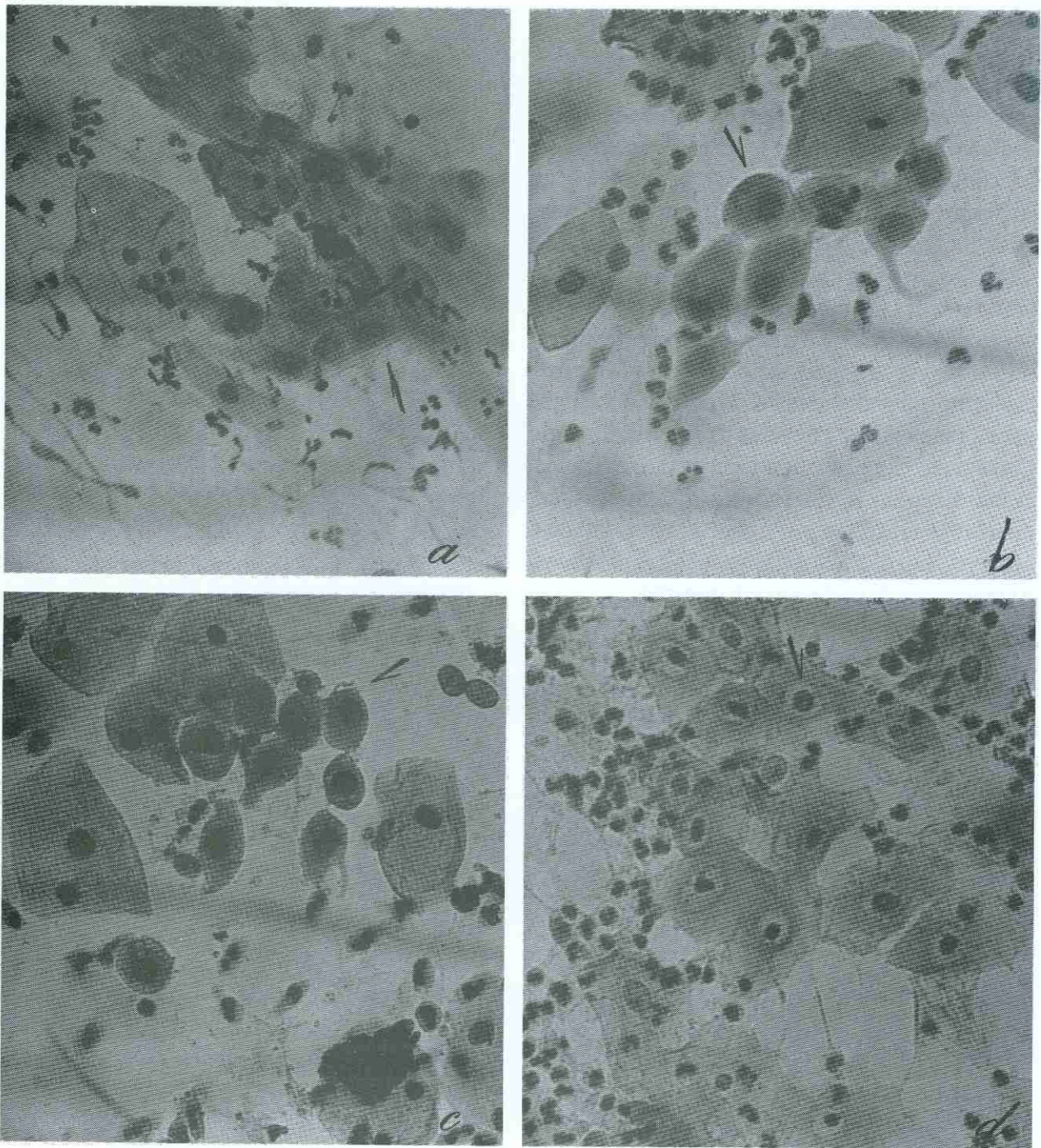
### Considerações Finais

Com o levantamento bibliográfico realizado, acreditamos ter contribuído para uma melhor compreensão sobre o que são alterações epiteliais benignas do trato genital feminino, os aspectos relacionados que podem originar confusões com lesões pré-cancerosas e cancerosas, bem como as alterações celulares manifestas frente a estes quadros, que acabam por dificultar ou impossibilitar a leitura minuciosa de esfregaços cérvico-vaginais. Ressalta-se desta forma a importância do profissional devidamente habilitado, treinado e atualizado em colpocitologia para a realização de exames de Prevenção para Carcinomas Cervicais. Tais exames são realizados como triagem populacional e, enganos de interpretação frente aos quadros apresentados nesta revisão, podem gerar graves danos físicos e emocionais às pacientes em questão.

### Referências Bibliográficas

AYALA, M. J., ORTIZ, F. M. *Citologia ginecológica*. São Paulo: Artes Médicas, Tomo I, 1978.

- BIBBO, M.; KEEBLER, C. M.; WIED, G. L. The citologic diagnosis of tissue repair in the female genital tract. *Acta Cytol.*, 15: 133-37, 1971.
- BOGLIOLO, L. *Patologia*. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1982.
- BONFIGLIO, T. A.; EROZAN, Y. S. *Gynecologic cytopathology*. New York: Lippicott-Raven, 1997.
- GEIRSSON, G. *et al.* Epithelial repairs and regeneration in the uterine cervix. I. Analysis of the cells. *Acta Cytol.*, 21: 371-78, 1977.
- GOMPEL, C.; KOSS, L. G. *Citologia ginecológica e suas bases anatomoclínicas*. São Paulo: Manole, 1997.
- HOLLANDER, D. H.; GUPTA, P. K. Hematoidin cockleburrs in cervico-vaginal smear. *Acta Cytol.*, 18: 268-69, 1974.
- HUSAIN, O. A. N.; BUTLER, E. B. *Atlas colorido de citologia ginecológica*. São Paulo: Artes Médica, 1992.
- LUNDBER, G. D. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. *Jama*, 7(262): 931-33, 1989.
- ROBBINS, S. L.; COTRAN, R. S.; KUMAR, V. *Patologia estrutural e funcional*. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.
- SHERMAN, M. E. *et al.* The Bethesda System, a proposal for reporting abnormal cervical smears based on the reproducibility of cytopathologic diagnoses. *Arch. Pathol. Med.*, 116: 1155-158, 1992.
- TAKAHASHI, M. *Atlas colorido de citologia do câncer*. 2.ed. São Paulo: Manole, 1982.



**FIGURA 1** - Algumas alterações epiteliais benignas do sistema genital feminino. a) Células de reparo (seta). b e c) Células metaplásicas (seta). d) Alterações inflamatórias: diátese e halos perinucleares (seta).