

**INSTITUTO NACIONAL DE ENSINO SUPERIOR E PESQUISA  
CENTRO DE CAPACITAÇÃO EDUCACIONAL**

**RAMYLLA DUARTE COSTA LIMA**

**ESFREGAÇÃO ATRÓFICO: UM DESAFIO À ROTINA DO  
CITOLOGISTA**

**RECIFE  
2016**

**RAMYLLA DUARTE COSTA LIMA**

**ESFREGAÇÃO ATRÓFICO: UM DESAFIO À ROTINA DO  
CITOLOGISTA**

Monografia apresentada ao Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa e Centro de Capacitação Educacional, como parte dos requisitos para obtenção do título de Especialista em Citologia clínica

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Santiago Dimech

**RECIFE  
2016**

L732e Lima, Ramylla Duarte Costa  
Esfregaço atrófico: um desafio à rotina do citologista / Ramylla Duarte Costa Lima. – Recife :Ed.  
do Autor, 2016.  
43f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Santiago Dimech.  
Monografia (Curso de Pós-graduação Lato Sensu em Citologia Clínica) – Instituto Nacional de En-  
sino Superior e Pesquisa. Centro de Capacitação Educacional.  
Resumo em português e inglês.  
Inclui referências.  
Inclui anexo.

1. EXAMES CITOPATOLÓGICOS – DIAGNÓSTICOS. 2. ESFREGAÇO VAGINAL. 3. CITOLO-  
GIA ESFOLIATIVA. 4. CÉLULAS EPITELIAIS – DIAGNÓSTICO. 5. APARELHO GENITAL FEMI-  
NINO – DOENÇAS. 6. PÓS-MENOPAUSA – CUIDADO E TRATAMENTO. 7. COLO UTERINO –  
CITOPATOLOGIA – PESQUISA. I. Dimech, Gustavo Santiago. II. Título.

CDU 616-091.8  
CDD 616.075 82

**RAMYLLA DUARTE COSTA LIMA**

**ESFREGAÇÃO ATRÓFICO: UM DESAFIO À ROTINA DO  
CITOLOGISTA**

Monografia apresentada à Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa e Centro de Capacitação Educacional, como exigência do Curso de Pós-Graduação Lato Sensu e Citologia Clínica

Recife 30 de Setembro de 2016

**EXAMINADOR**

Nome: \_\_\_\_\_

Titulação: \_\_\_\_\_

**PARECER FINAL**

---

---

---

---

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, em primeiro lugar, ao meu Deus, que me sustenta, fortalece, protege e me ama muito mais que um dia eu possa merecer. “Todas as coisas foram feitas por intermédio dele; sem ele, nada do que existe teria sido feito”. (João 1:3) “Porque dele e por ele, e para ele, são todas as coisas; glória, pois, a ele eternamente. Amém”. (Romanos 11:36)

Agradeço a minha mãe, a pessoa que investiu toda a vida para me ver crescer, ter sucesso e ter uma vida mais fácil que a sua. Meu orgulho pela senhora é sem medidas. Obrigada por todo o sacrifício e por ser minha mãe e pai ao mesmo tempo. Eu a amo muito e nunca nenhuma gratidão vai ser suficiente para expressar tudo que a senhora é para mim.

Agradeço ao meu noivo, que cuida de mim e caminha ao meu lado; compreende meus medos, ansiedades, estresses e me apoia e abriga em todos os passos que eu precisar dar. Você foi essencial para que eu conseguisse começar e terminar essa especialização. Eu te amo e obrigada por tudo que você é para mim.

Agradeço ao professor Gustavo Dimech pelas considerações e pelo tempo investido na minha monografia.

Agradeço a minha irmã pelo suporte linguístico, pelas correções da redação deste estudo e pela disposição em tentar compreender um pouco do conteúdo para tentar me ajudar. Muito obrigada pelo esforço e paciência.

Agradeço ao professor Carlos Eduardo por todo o ensinamento transmitido. O senhor foi muito importante para a consolidação do meu conhecimento.

Gratidão é a memória do coração. Obrigada a todos!

## RESUMO

O esfregaço atrófico, amostra de epitélio com predomínio de células parabasais, traduz-se em grande possibilidade de ocorrência de laudos falso-positivos na Citologia Oncótica. O epitélio atrófico é inerente a condições como a Pré-menarca, Pós-parto, Pós-menopausa, Síndrome de Turner e Status pós ovariectomia bilateral, as quais ocasionam uma deficiência de estrógenos que pode ser provisória ou definitiva. O objetivo da presente monografia é - através da realização de uma revisão de literatura nas bases de dados Bireme, Scielo, Pubmed, Lilacs, Medline e em livros referências em Citologia -, abordar as características citológicas do esfregaço normal, os processos envolvidos na atrofia, as condições fisiológicas e patológicas que levam à deficiência estrogênica, as atipias da atrofia, bem como esclarecer os critérios e achados que devem ser considerados normais frente a um esfregaço atrófico. Na busca de tais desideratos, observou-se que a visualização de sincícios de células imaturas, fundo granular, "blue bobs", pseudoparaqueratose, células com alta relação núcleo-citoplasmática e hiper cromasia suave, em uma amostra atrófica, torna o índice de laudos de ASC-US, ASC-H e, por vezes, HSIL preocupante. A presença de aumento nuclear de três a quatro vezes o núcleo de uma célula intermediária normal, quando não acompanhado de outras alterações envolvidas na discariose como hiper cromasia nuclear e irregularidades destas membranas, deve ser interpretada como normal. Em casos de suspeita de ASC-US ou lesão mais grave, a aplicação de estrógenos local consiste em uma alternativa na elucidação da natureza da atipia. Portanto, a análise do esfregaço atrófico requer conhecimento e experiência do citologista em discernir atipias escamosas verdadeiras de atipias relacionadas à atrofia. O domínio de tal conhecimento técnico por parte do escrutinador impacta positivamente os custos com saúde, na medida em que exames mais complexos deixam de ser realizados desnecessariamente, além de influenciar em demasia o bem-estar da usuária, a qual não precisa lidar com um falso diagnóstico.

**Palavras-chave:** exame de Papanicolaou, esfregaço atrófico, pós-menopausa.

## ABSTRACT

The atrophic smear, epithelium sample with a predominance of parabasal cells, translates into a great possibility of false positive reports on Oncotic Cytology. The atrophic epithelium is inherent to conditions such as pre-menarche, Postpartum, Post-menopause, Turner Syndrome and status post bilateral oophorectomy, which cause estrogen deficiency that can be temporary or permanent. The purpose of this monograph is - by conducting a literature review on Bireme databases, Scielo, Pubmed, Lilacs, Medline and reference books in Cytology - approach the normal smear cytologic features, the processes involved in atrophy, physiological and pathological conditions that lead to estrogen deficiency, the atypical atrophy, as well as to clarify the criteria and findings to be considered normal in an atrophic smear. In pursuit of these objectives, we found that the syncytium of immature cells viewing, granular background, "blue bobs", pseudoparakeratosis, cells presenting high nucleo-cytoplasmic and smooth hyperchromasia in an atrophic sample makes the index of ASC-US, ASC-H and sometimes HSIL, worrisome. The presence of nuclear increase three to four times the intermediate nucleus of a normal cell, when not accompanied by other changes involved in dyskaryosis as a nuclear hyperchromasia and irregularities of these membranes, should be interpreted as normal. In suspected cases of ASC-US or more severe injury, the oestrogens application in site is an alternative to elucidate the nature of atypia. Therefore, the analysis of atrophic smear requires knowledge and experience of the cytologist to discern true squamous atypia of atrophy related atypia. The domain of such technical knowledge by the scrutineer positively impacts health care costs, as long as more complex tests are no longer carried out unnecessarily, and influence too much the well-being of the user, which does not have to deal with a fake diagnosis.

**Keywords:** Pap smear, atrophic smear, post-menopause.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Epitélio escamoso estratificado da ectocérvice. Histologia, HE, 100x.....	21
Figura 2. Atrofia (Histologia, HE). O epitélio escamoso cervical é notavelmente estreito e composto inteiramente de células parabasais. Isto é uma consequência da redução do suporte hormonal.....	25
Figura 3. Epitélio atrófico é composto quase exclusivamente de células parabasais, geralmente arranjadas em lençóis grandes de células.....	27
Figura 4. “Blue Bobs” são vistos em alguns esfregaços atróficos. Estas estruturas inexpressivas não deveriam ser interpretadas como uma anormalidade significativa.....	28
Figura 5. Atrofia. Observar o “fundo” granular, assemelhando-se à diátese tumoral.....	28
Figura 6. Células da perimenopausa com presença em algumas delas de aumento nuclear sem hiper cromasia, leve irregularidade do contorno nuclear. O exame de HPV de alto-grau foi negativo (coloração de Papanicolaou, x400) .....	31
Figura 7. Comparação entre células de um HSIL e de uma alteração associada à atrofia.....	32
Figura 8. Exames de Papanicolaou de mulheres na peri-menopausa e pós-menopausa que tiveram um diagnóstico de ASC-US e teste de HPV negativo.....	34



## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>08</b>
<b>1 HISTÓRIA DO EXAME DE PAPANICOLAOU.....</b>	<b>10</b>
<b>2 O ÚTERO.....</b>	<b>11</b>
<b>3 DIFERENCIAÇÃO E MATURAÇÃO DO EPITÉLIO ESCAMOSO CERVICAL..</b>	<b>13</b>
<b>4 PADRÕES CITO-HORMONAIS FISIOLÓGICOS.....</b>	<b>15</b>
4.1 PERÍODO ENTRE A 24ª SEMANA DE VIDA INTRAUTERINA E O NASCIMENTO.....	15
4.2 INFÂNCIA.....	15
4.3 MATURIDADE SEXUAL.....	16
4.4 GESTAÇÃO.....	16
4.5 PÓS-PARTO.....	17
4.6 LACTAÇÃO.....	18
4.7 FASE PRÉ-MENOPAUSA.....	18
4.8 FASE PÓS-MENOPAUSA.....	19
<b>5 CARACTERÍSTICAS CITOLÓGICAS DO ESFREGAÇO NORMAL.....</b>	<b>21</b>
5.1 CITOLOGIA DA MUCOSA VAGINAL E ECTOCÉRVICE.....	21
5.2 CITOLOGIA DA ENDOCÉRVICE.....	23
5.3 CITOLOGIA DAS CÉLULAS METAPLÁSICAS.....	23
5.4 CITOLOGIA DO ENDOMÉTRIO.....	24
<b>6 ATROFIA.....</b>	<b>25</b>
6.1 CRITÉRIOS CITOLÓGICOS PARA CLASSIFICAÇÃO DO ESFREGAÇO ATRÓFICO.....	26
<b>7 DIFICULDADES DO MÉTODO DE PAPANICOLAOU FRENTE AO DIAGNÓSTICO DE ESFREGAÇOS ATRÓFICOS.....</b>	<b>29</b>
<b>8 TERAPIA ESTROGÊNICA LOCAL EM CASOS DE ATÍPIA.....</b>	<b>36</b>
<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>37</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>39</b>
<b>ANEXO.....</b>	<b>43</b>

## INTRODUÇÃO

O colo do útero é constituído por dois epitélios: a endocérvice, que possui como revestimento o epitélio colunar simples, e a ectocérvice, recoberta pelo epitélio estratificado não ceratinizado. O encontro entre os dois epitélios recebe o nome de Junção Escamo-Colunar – JEC – e se configura como o principal objeto de estudo da Citologia Oncótica, devido à alta incidência de surgimento de lesões pré-malignas (MORTOZA JÚNIOR, 2006).

A Citologia Oncótica surgiu devido aos esforços do anatomista grego George N. Papanicolaou. Em 1928, as primeiras células malignas da cérvice do colo do útero foram descritas. O exame de Papanicolaou objetiva a identificação de lesões precursoras do carcinoma escamoso do colo do útero, possuindo menor especificidade e sensibilidade no diagnóstico de adenocarcinomas endocervical e endometrial (ARAUJO, 2012).

A fim de que o reconhecimento das células pré-malignas e malignas seja satisfatório, é crucial o entendimento acerca da citologia vulvar, vaginal, cervical e endometrial normais, tal como a familiaridade com condições hormonais e inflamatórias/ reacionais (GRAY, KOCJAN, 2010).

O epitélio escamoso estratificado não ceratinizado sofre a influência do estrógeno para diferenciar-se. Os estágios de diferenciação da célula escamosa são: célula basal, parabasal, intermediária e superficial. Condições fisiológicas e patológicas podem levar o organismo a um estado de baixa concentração de estrógeno, dentre elas: Pré-menarca, Pós-parto, Pós-menopausa, Síndrome de Turner e Status pós ovariectomia bilateral. Tais condições de baixo suprimento hormonal levam o epitélio a uma adaptação chamada de Atrofia (CIBAS, E. S., DUCATMAN, B. S., 2014).

Atrofia deriva do grego “a” (privativo) e “trophe” (nutrição), ou seja, uma condição de desnutrição, decorrente de uma resposta adaptativa do epitélio a novas condições impostas pelo organismo, ocasionando a diminuição do tamanho celular e conseqüente redução da demanda energética. Logo, o epitélio escamoso da ectocérvice passa a ser histologicamente constituído apenas por células profundas, basais e parabasais (CIBAS, E. S., DUCATMAN, B. S., 2014).

O método de Papanicolaou esbarra em limitações ao se deparar com esfregaços atróficos. Uma vez que a atrofia modifica os padrões morfológicos

celulares, os quais são importantes na identificação de uma lesão, os próprios méritos citológicos tornam-se passíveis de juízo (THE BETHESDA SYSTEM FOR REPORTING CERVICAL CYTOLOGY, 2015).

As alterações celulares e do fundo da lâmina apresentadas no esfregaço atrófico conceituam-se como Atipias da Atrofia e são inerentes à condição na qual o epitélio se encontra. Tais alterações geram, com frequência, diagnósticos citológicos indefinidos, por simularem lesões pré-malignas, o que requer do profissional experiência e conhecimento para discernir as alterações que se enquadram nos limites das Atipias da Atrofia (THE BETHESDA SYSTEM FOR REPORTING CERVICAL CYTOLOGY, 2015).

A administração de estrógeno localmente representa uma alternativa em casos duvidosos com interpretação de atipia de células escamosas (ASC), uma vez que o referido hormônio induz a diferenciação do epitélio, possibilitando uma nova coleta de exame de Papanicolaou e o estabelecimento do diagnóstico citológico preciso (MORAIS, A. M. E., et al., 2011).

Assim, através da realização de uma revisão bibliográfica nas bases de dados: Bireme, Scielo, Pubmed, Lilacs, Medline e em livros referências em Citologia, realizou-se a compilação de informações referentes às alterações citológicas da atrofia.

Face às múltiplas alterações factíveis de desafiar a interpretação diagnóstica do esfregaço atrófico, o presente estudo aborda as características citológicas do esfregaço normal, os processos envolvidos na atrofia, as condições fisiológicas e patológicas que levam à deficiência estrogênica, as atipias da atrofia e o obstáculo que estas representam à rotina do Citologista.

## 1 HISTÓRIA DO EXAME DE PAPANICOLAOU

Em 1928, George N. Papanicolaou relatou que células malignas poderiam ser identificadas no esfregaço vaginal. O ginecologista Herbert Traut, a posteriori, colaborou com a pesquisa daquele estudioso, fornecendo amostras clínicas que renderam publicações detalhadas de lesões cervicais pré-invasivas. Em 1943, a importância do diagnóstico do câncer do colo do útero foi evidenciada com a publicação em parceria destes autores no livro “Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Smear” (ARAUJO, 2012).

O desenvolvimento de outros estudos por pesquisadores diversos, no final dos anos 1940, confirmou os achados de Papanicolaou, associando o seu nome ao diagnóstico e prevenção do câncer do colo do útero (CIBAS, DUCATMAN, 2014).

O exame de Papanicolaou foi originalmente descrito para a coleta de uma amostra da vagina utilizando como instrumento uma pipeta. Posteriormente, o ginecologista canadense J. Ernest Ayre sugeriu a utilização de uma espátula de madeira para a confecção dos esfregaços, para a visualização de amostras oriundas da cérvix (CIBAS, DUCATMAN, 2014). A espátula manuseada na obtenção das células da ectocérvice recebeu o nome do idealizador da adaptação da técnica, espátula de Ayre.

As tecnologias utilizadas no exame e prevenção do câncer do colo do útero são muito consistentes, relativamente baratas e eficazes (ARAUJO, 2012). O exame de Papanicolaou é, portanto, considerado, por muitos especialistas, o programa de redução de câncer mais custo-efetivo já desenvolvido (CIBAS, DUCATMAN, 2014).

## 2 O ÚTERO

O objeto de estudo da citologia oncológica é o útero. Um órgão de fácil acesso à inspeção e cuja tecnologia de avaliação não requer instrumentos de alto custo (ARAUJO, 2012).

O útero tem o formato de um cone truncado, cujo vértice encontra-se voltado para a abertura da vagina. O órgão é constituído de duas porções principais: a parte superior, denominada corpo, e a inferior, colo. O comprimento médio varia de 6 a 8 centímetros e a largura de 2 a 4 centímetros. O útero é escavado ântero-posteriormente por uma cavidade achatada. O istmo divide a cavidade em duas partes: cavidade do corpo e a cavidade do colo (GOMPEL, KOSS, 1997).

A anatomia uterina constitui-se pela ectocérvice e endocérvice. A endocérvice correspondente ao canal cervical, tendo início no orifício anatômico interno por continuidade com o endométrio e término abrupto no orifício anatômico externo, no colo padrão. As dimensões da endocérvice são de 2 a 3 milímetros de espessura e nas porções mais internas do canal pode atingir 1 centímetro de profundidade (MORTOZA JÚNIOR, 2006).

O epitélio de revestimento da endocérvice é o epitélio colunar simples, raramente ciliado e predominantemente mucíparo. A mucosa glandular é repleta de reentrâncias e saliências. As células colunares têm origem a partir das células subcilíndricas de reserva, localizadas entre o epitélio e a membrana basal (MORTOZA JÚNIOR, 2006; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2016)

A ectocérvice é revestida por epitélio escamoso estratificado não-queratinizado. Este epitélio estende-se do orifício anatômico externo, no colo padrão, ao orifício vaginal, recobrando a vagina em toda a extensão e os fundos de saco (MORTOZA JÚNIOR, 2006; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2016)

A união entre a mucosa ectocervical ou escamosa e a endocervical (ou glandular /colunar) chama-se Junção Escamo-colunar (JEC) (ARAUJO, 2012). A JEC pode exteriorizar-se, sendo localizada na ectocérvice, ou interiorizar-se na endocérvice ou, mais raramente, encontrar-se no nível do orifício externo do colo do útero, constituindo um colo padrão (SILVA FILHO, LONGATTO FILHO, 2000). Este seguimento do colo do útero é o de maior incidência de surgimento de

carcinoma de células escamosas (MORTOZA JÚNIOR, 2006; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2016)

Por último, o corpo uterino é constituído por uma parede, o miométrio, e uma mucosa, o endométrio. As células endometriais se desprendem durante a menstruação, a fim de que haja a renovação do epitélio, podendo ser encontradas mais comumente neste período na cavidade vaginal. Entretanto, no período de reparação do epitélio ou pós-menstrual imediato, o endométrio continua descamando pequenos grupos de células estromáticas. Essa descamação tende a se manter, no máximo, até o 12º dia do ciclo (LIRA NETO, 2000).

### 3 DIFERENCIAÇÃO E MATURAÇÃO DO EPITÉLIO ESCAMOSO CERVICAL

O epitélio estratificado não-ceratinizado da ectocérvice sofre um processo de crescimento e maturação sob influência do estrógeno. A maturação do epitélio se torna completa quando as três camadas funcionais, quais sejam, profunda, intermediária e superficial estão presentes. Então, diz-se que o epitélio é trófico ou maduro (MORTOZA JÚNIOR, 2006).

Histologicamente o epitélio escamoso do colo uterino revela, ao fundo, uma única camada de células basais arredondadas com grandes núcleos de coloração escura e citoplasma escasso, unida à membrana basal. As células basais se dividem, maturam e formam as próximas camadas de células parabasais, as quais apresentam como diferença o citoplasma um pouco maior, entretanto, mantêm a alta relação núcleo-citoplasmática.

O processo de maturação e diferenciação prossegue, conduzindo as últimas células mencionadas à formação das camadas intermediárias, as quais consistem em células poligonais com citoplasma abundante e pequenos núcleos arredondados. A última fase de amadurecimento dá origem às camadas superficiais, formadas por células grandes e acentuadamente planas com núcleos pequenos, densos e picnóticos. Resta esclarecido que, da camada basal à superficial, essas células sofrem um aumento de tamanho e redução do tamanho nuclear (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2016).

O predomínio de células superficiais, intermediárias ou profundas está intimamente relacionado aos níveis de estrógeno em que a mulher se encontra no momento da coleta do exame citológico. Esfregaços que contêm quantitativo superior de células superficiais refletem níveis daquele hormônio elevados, os quais são encontrados, por exemplo, na primeira metade do ciclo menstrual (GRAY, KOCJAN, 2010).

Observou-se essa importante influência hormonal através do procedimento conhecido como citologia hormonal. A coleta das amostras é realizada nas paredes laterais da vagina, considerada a área mais sensível aos efeitos hormonais e mensura índices, dentre os quais destacam-se os de picnose e o de maturação (BRASIL, 2012).

Portanto, conforme defendido no presente tópico, a concentração hormonal está intimamente relacionada ao grau de maturação e diferenciação apresentado pelo epitélio e demonstrado no esfregaço.



## 4 PADRÕES CITO-HORMONAIS FISIOLÓGICOS

### 4.1 PERÍODO ENTRE A 24ª SEMANA DE VIDA INTRAUTERINA E O NASCIMENTO

A atividade hormonal existente durante a vida intrauterina decorre dos hormônios placentários. Os hormônios sexuais maternos penetram a placenta durante a gestação e exercem influência sobre o trato genital do feto no útero (GRAY, KOCJAN, 2010). Os estrógenos e progesterona exercem, assim, uma ação trófica sobre os órgãos e tecidos-alvos do nascituro. Os principais efeitos observados são o aumento progressivo da vascularização, do conteúdo de tecido conjuntivo frouxo (colágeno), edema, proliferação epitelial e depósito de glicogênio (SILVA FILHO, LONGATTO FILHO, 2000).

Outras mudanças ocorrem entre as 24ª e 27ª semanas. O epitélio da ectocérvice mostra grande proliferação e passa a ser rico em glicogênio. Antes de completar a 30ª semana, o epitélio escamoso apresenta pregas e rugas, devido ao rápido crescimento e desenvolvimento, com igual abundância de glicogênio. Próximo à 40ª semana, os fundos de saco aprofundam-se (SILVA FILHO, LONGATTO FILHO, 2000).

O epitélio vaginal da recém-nascida encontra-se trófico, com diferenciação celular, entretanto, geralmente, sem predomínio da hiperdiferenciação, isto é, a presença de células de superficiais. A descamação do epitélio ocorre, usualmente, de forma moderada (SILVA FILHO, LONGATTO FILHO, 2000).

### 4.2 INFÂNCIA

A infância caracteriza-se como um período de baixa produção de hormônios sexuais. Em decorrência do baixo suprimento hormonal, o processo de maturação do epitélio escamoso é interrompido, com surgimento da atrofia. Esfregaços vaginais coletados antes do período da puberdade manifestarão normalmente células parabasais (GRAY, KOCJAN, 2010).

A mucosa vaginal, delgada, frágil e com padrão celular atrófico, se modifica de 2 a 3 anos antes da menarca, quando se inicia o processo de maturação do

epitélio escamoso e as células intermediárias passam a predominar (GAMBONI, M., MIZIARA, E. F., 2013).

#### 4.3 MATUREZA SEXUAL

O ciclo menstrual influencia diretamente o padrão do esfregaço vaginal encontrado na coleta citológica. Tal influência dá-se em virtude da ação exercida pelos estrógenos na maturação e diferenciação do epitélio (GAMBONI, M., MIZIARA, E. F., 2013).

A fase menstrual (1º ao 5º dia) caracteriza-se pela presença de eritrócitos, leucócitos, células endometriais e hiperdiferenciação do epitélio, com a presença de células intermediárias e superficiais (GAMBONI, M., MIZIARA, E. F., 2013).

A fase proliferativa ou folicular (6º - 10º dia) exibe grande número de histiócitos, que frequentemente surgem como agregados frouxos. As células endometriais podem ter ocorrência e o esfregaço possui predomínio de células intermediárias (GAMBONI, M., MIZIARA, E. F., 2013).

No decorrer dos dias, o aumento nos níveis séricos de progesterona reflete no esfregaço com o aumento no número de aglomerados de células intermediárias, o surgimento de polimorfonucleares e muitos *Lactobacillus sp.* Com a aproximação do final do ciclo, surge uma marcada citólise devido à atividade dos *Lactobacillus sp.*, aumento de polimorfonucleares e dos níveis de estrógenos, iniciando a modificação na proporção de células superficiais novamente (GAMBONI, M., MIZIARA, E. F., 2013).

#### 4.4 GESTAÇÃO

A gestação é um evento que gera aumento da produção de progesterona e estrógenos, inicialmente, através do corpo lúteo. A partir do terceiro mês de gestação, aproximadamente, a produção hormonal é realizada pela placenta (GAMBONI, M., MIZIARA, E. F., 2013).

Os padrões citológicos são alterados em decorrência do aumento da atividade da progesterona, que atua através da proliferação e maturação do epitélio vaginal, quando este é atrófico, e através da descamação das células superficiais do epitélio escamoso maduro (GAMBONI, M., MIZIARA, E. F., 2013).

O esfregaço vaginal apresenta-se com aglomerados celulares e células naviculares, isto é, células com dobras citoplasmáticas que se assemelham em formato a um navio. As células naviculares estão frequentemente preenchidas com glicogênio, que na coloração de Papanicolaou, se cora em amarelo. Os núcleos apresentam-se ovoides ou alongados, com fundo do esfregaço denso, aparecimento de bacilos de Döderlien, núcleos soltos decorrentes da citólise e grande quantitativo de polimorfonucleares (GAMBONI, M., MIZIARA, E. F., 2013). As alterações celulares decorrentes da gestação são mais pronunciadas no terceiro trimestre.

O aparecimento de células superficiais no esfregaço cervical, durante o período gestacional indica possibilidade de insuficiência placentária e/ou sofrimento fetal (GAMBONI, M., MIZIARA, E. F., 2013).

O fenômeno de Arias-Stella é um achado possível em esfregaços de mulheres gestantes. Descrito na década de 1970, por Javier Arias-Stella, patologista da cidade de Lima no Peru, decorre da presença de alterações em células glandulares do endométrio ou endocérvice e caracteriza-se pela presença de núcleos grandes, podendo ser hipercromáticos e multilobulados, em gestações normais ou ectópicas. Entretanto, são alterações raras de encontrar no esfregaço vaginal (KOSS, 2006).

As mudanças decorrentes do fenômeno de Arias-Stella causam um padrão celular secretório exagerado como encontrado nas glândulas endometriais, aumento nuclear com hipercromasia e inclusões intranucleares. Tais características podem dificultar a interpretação citológica, contudo, a associação com a gestação e, outrossim, a ausência de características de um padrão de cromatina nuclear anormal, facilitam o correto diagnóstico (GAMBONI, M., MIZIARA, E. F., 2013).

#### 4.5 PÓS-PARTO

O parto leva consigo a principal fonte de produção hormonal do período gestacional, a placenta. A ausência da placenta gera um epitélio escamoso atrófico devido à ausência momentânea de estrógenos, até que haja a regularização do ciclo menstrual e o reestabelecimento dos níveis de estrógenos (GAMBONI, M., MIZIARA, E. F., 2013).

Entretanto, as células encontradas na atrofia pós-parto possuem características distintas às da atrofia pós-menopausa, recebendo a nomenclatura de células lactacionais ou pós-parto. As células lactacionais são predominantemente parabasais, mas de alguma forma angulares, preenchidas com glicogênio ou com algum grau de reações proliferativas ceratóticas ou com alterações degenerativas decorrentes de processo inflamatório (GAMBONI, M., MIZIARA, E. F., 2013).

A atrofia pós-parto não aparece em todas as mulheres neste período, ocorrendo em aproximadamente dois terços delas. Quando a atrofia não está presente, outras alterações relacionadas ao trabalho de parto podem refletir no esfregaço, incluindo células de reparo e inflamatórias (GAMBONI, M., MIZIARA, E. F., 2013).

#### 4.6 LACTAÇÃO

As células lactacionais ou células pós-parto persistem no esfregaço enquanto o ciclo ovariano não estiver em funcionamento. Em virtude de tais células, que podem dificultar o diagnóstico citológico em vista da alta relação núcleo-citoplasmática, o período de lactação deve ser evitado para a realização do exame de Papanicolaou (GAMBONI, M., MIZIARA, E. F., 2013).

#### 4.7 FASE PRÉ-MENOPAUSAL

A fase pré-menopausal é composta frequentemente por ciclos anovulatórios e irregulares. Entretanto, pode haver alternância de ciclos ovulatórios e anovulatórios levando a um esfregaço misto, devido à ação da progesterona, com *Lactobacillus vaginalis* presentes, e em decorrência de uma atrofia precoce (GAMBONI, M., MIZIARA, E. F., 2013).

#### 4.8 FASE PÓS-MENOPAUSAL

O climatério deriva do grego “klimakter” que significa “escada” e indica uma escada descendente da função dos ovários que precede a menopausa, representando um estado de transição entre a fase reprodutiva e não reprodutiva

da mulher, simbolizadas através da menacme e menopausa. Esta, por sua vez, refere-se à interrupção definitiva da menstruação e o conseqüente aparecimento de sintomas atrelados à falência ovariana. (NEVES-E-CASTRO, M., 2009).

A diminuição progressiva da produção de estrógenos durante o climatério é responsável por um padrão celular altamente variável, culminando no aparecimento de três padrões citológicos básicos da menopausa: menopausa inicial, “crowded” menopausa e atrofia ou menopausa avançada (PARWUTI S., 1990).

Na menopausa inicial há uma deficiência discreta de estrógenos. A caracterização do esfregaço não se dá por um tipo celular predominante; geralmente aparecem numerosas células intermediárias com o surgimento da esfoliação de células parabasais (GAMBONI, M., MIZIARA, E. F., 2013). Este padrão pode persistir durante muitos anos após a menopausa e algumas vezes por toda a vida, em mulheres com vida sexual ativa (BRASIL, 2012).

Na “crowded” menopausa ocorre uma deficiência moderada de estrógenos caracterizada por um intenso aglomerado de células parabasais em grupamentos compactos, sobrepostos e espessos (PARWUTI S., 1990).

Em virtude do avanço da idade, surge a menopausa avançada ou atrofia, quando a deficiência estrogênica se torna excessiva e o ressecamento vaginal ocasiona um incomodo na coleta, uma vez que a produção de muco se torna reduzida. O esfregaço caracteriza-se pelo predomínio de células parabasais na maioria das mulheres, comumente arranjadas em lençóis de células indiferenciadas, com citoplasma escasso. As células endocervicais geralmente não estão presentes no esfregaço, uma vez que a JEC tende a se interiorizar no canal cervical tornando-se inacessível à coleta. Há de se ressaltar que, quando presentes agrupamentos endocervicais, a distinção entre estes e os lençóis de células parabasais é deveras complexa. Ainda quanto às características, o fundo do esfregaço atrófico é comumente inflamatório. (GAMBONI, M., MIZIARA, E. F., 2013).

Por fim, sobreleva destacar a avaliação da taxa de incidência de cada uma das três fases da menopausa em um total de 846 exames de Papanicolaou em mulheres pós-tratadas para doenças nos órgãos genitais, com idades entre 21 e 75 anos, com média de 43,1 +/- 9,7 anos, na qual Pairwuti S. observou que 53,2% estavam em menopausa inicial, 11,7% em “crowded” menopausa, 11,9% em menopausa tardia e 23,2% não tinham avaliação hormonal. É possível atentar,

portanto, que mais da metade das participantes se encontravam no padrão de menopausa inicial.

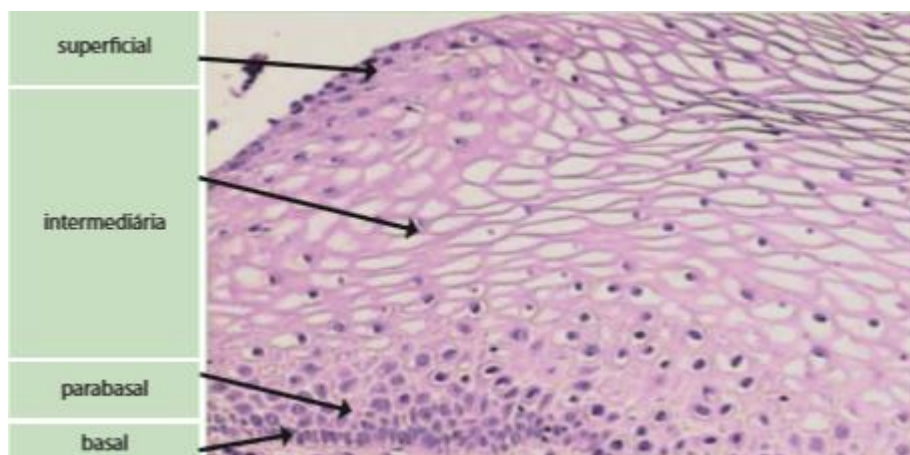
## 5 CARACTERÍSTICAS CITOLÓGICAS DO ESFREGAÇO NORMAL

Os epitélios comumente representados no esfregaço cervicovaginal normal são aqueles que constituem a ectocérvice, a endocérvice e o endométrio. A ectocérvice, revestida pelo epitélio escamoso estratificado não ceratinizado, a endocérvice, pelo epitélio colunar simples, e o endométrio, epitélio cilíndrico simples (BRASIL, 2012; CIBAS, E. S., DUCATMAN, B. S., 2014; GAMBONI, M., MIZIARA, E. F., 2013).

### 5.1 CITOLOGIA DA MUCOSA VAGINAL E ECTOCÉRVICE

O epitélio escamoso estratificado não queratinizado que constitui a vagina e a ectocérvice, quando maduro, possui quatro camadas distintas. As células mais profundas e imaturas, localizadas acima da membrana basal, formam a camada basal. Acima desta, consistindo em vários estratos de células, encontra-se a camada parabasal. Posteriormente, mais comumente visualizada nos esfregaços vaginais, apresenta-se a camada intermediária. A seguir, encontram-se as células mais próximas à superfície do epitélio, as quais estabelecem a camada superficial. A estratificação deste epitélio pode ser evidenciada pela figura 1 (BRASIL, 2012; CIBAS, E. S., DUCATMAN, B. S., 2014; GAMBONI, M., MIZIARA, E. F., 2013).

**Figura 1.** Epitélio escamoso estratificado da ectocérvice. Histologia, HE, 100x.



(Fonte: Caderno de Referência 1: Citopatologia Ginecológica. Ministério da Saúde, 2012).

As células basais podem ser encontradas nos esfregaços com atrofia acentuada na pós-menopausa ou na existência de um processo ulcerativo na

mucosa. Essas células são as menores células epiteliais, com o tamanho aproximado de um leucócito, arredondadas, apresentando citoplasma escasso e conseqüente elevada relação núcleocitoplasmática. O núcleo apresenta cromatina regularmente distribuída, embora grosseiramente granular, podendo ser visto um pequeno nucléolo. A descamação característica dessas células é através de pequenos agrupamentos. As células basais coram intensamente em azul ou verde (BRASIL, 2012; CIBAS, E. S., DUCATMAN, B. S., 2014; GAMBONI, M., MIZIARA, E. F., 2013).

As células parabasais predominam no esfregaço em situações que ocasionem deficiência estrogênica, bem como em distúrbios hormonais e ulceração de mucosa. Essas células são redondas ou ovais, medem de 15-20 micrômetros, portanto, maiores que as basais. O núcleo mede entre 8 e 13 micrômetros, a cromatina granular e não apresenta nucléolo. As células parabasais coram em azul ou verde (BRASIL, 2012; CIBAS, E. S., DUCATMAN, B. S., 2014; GAMBONI, M., MIZIARA, E. F., 2013).

As células intermediárias são evidenciadas em predomínio no período pós-ovulatório, durante a gestação e menopausa inicial. Essas células possuem um citoplasma amplo e poligonal. A presença de pregueamentos é comumente visualizada nas bordas do citoplasma. O núcleo é vesicular, redondo ou oval, com cromatina finamente granular. A célula mede de 30 a 60 micrômetros e o núcleo entre 10 e 12 micrômetros. Uma variante das células intermediárias, habitualmente visualizada na gravidez e em outras situações com altas concentrações de progesterona circulante, é a célula navicular, que apresenta dobras citoplasmáticas mais acentuadas e possui glicogênio abundante, podendo assumir coloração castanha (BRASIL, 2012; CIBAS, E. S., DUCATMAN, B. S., 2014; GAMBONI, M., MIZIARA, E. F., 2013).

As células superficiais constituem o maior grau de diferenciação do epitélio e refletem a ação dos estrógenos. Assim, a abundância do aparecimento dessas células se dá no período ovulatório, em terapias estrogênicas e em tumor ovariano funcional. A picnose nuclear é uma característica marcante, possuindo o núcleo, no máximo, 5 micrômetros de diâmetro, com cromatina condensada. As células são poligonais, eosinofílicas, entretanto, há possibilidade do aparecimento de citoplasma cianofílico. Pequenos grânulos de querato-hialina, precursores de



queratina, podem ser evidentes (BRASIL, 2012; CIBAS, E. S., DUCATMAN, B. S., 2014; GAMBONI, M., MIZIARA, E. F., 2013).

## 5.2 CITOLOGIA DA ENDOCÉRVICE

O epitélio colunar simples mucossecretante característico da endocérvice é constituído por células endocervicais em uma camada única. O citoplasma é delicado, finamente vacuolizado, contudo, pode apresentar mais raramente vacúolo único. O núcleo é deslocado para a região basal, sendo redondo ou oval, com cromatina finamente granular e possível presença de nucléolo. A visualização de cílios é factível de ocorrer, embora seja pouco comum. A descamação característica é composta por agrupamentos monoestratificados ou arranjos em paliçada. As células coram fracamente em azul (BRASIL, 2012; CIBAS, E. S., DUCATMAN, B. S., 2014; GAMBONI, M., MIZIARA, E. F., 2013).

## 5.3 CITOLOGIA DAS CÉLULAS METAPLÁSICAS

As células metaplásicas decorrem da transformação do epitélio colunar endocervical em epitélio escamoso estratificado não queratinizado através do processo denominado Metaplasia Escamosa (BRASIL, 2012; CIBAS, E. S., DUCATMAN, B. S., 2014; GAMBONI, M., MIZIARA, E. F., 2013).

As células metaplásicas podem apresentar-se no esfregaço, imaturas ou maduras. As imaturas possuem, como principal característica, a descamação em agrupamentos frouxos, que lembram um calçamento de pedras. Essas células contêm prolongamentos citoplasmáticos de aspecto estrelado que as interligam. Possuem, ademais, tamanho aproximado de uma célula parabasal, com aumento discreto na relação nucleocitoplasmática e citoplasma delicado ou denso e cianofílico. O núcleo é paracentral ou central, com cromatina finamente granular, podendo ser evidenciado nucléolo (BRASIL, 2012; CIBAS, E. S., DUCATMAN, B. S., 2014; GAMBONI, M., MIZIARA, E. F., 2013).

As células metaplásicas maduras apresentam tamanho semelhante ao de uma célula intermediária pequena. Arranjos frouxos são geralmente encontrados, entretanto, são mais frouxos que os das células metaplásicas imaturas. A coloração pode assumir aparência dupla, com uma zona densa externa mais

fortemente corada e uma mais interna perinuclear mais pálida (BRASIL, 2012; CIBAS, E. S., DUCATMAN, B. S., 2014; GAMBONI, M., MIZIARA, E. F., 2013).

#### 5.4 CITOLOGIA DO ENDOMÉTRIO

O epitélio cilíndrico simples do endométrio, em condições normais, pode ser evidenciado até o 12º dia do ciclo menstrual, no início da gestação e pós-parto imediato ou em aborto (BRASIL, 2012; CIBAS, E. S., DUCATMAN, B. S., 2014; GAMBONI, M., MIZIARA, E. F., 2013).

A descamação endometrial característica contempla células estromais profundas da lâmina própria e células glandulares constituintes das inúmeras glândulas tubulares simples. As células descritas apresentam-se no esfregaço como conjuntos esféricos tridimensionais, usualmente denominados de bolas de duplo contorno, por apresentarem a região central composta por células estromais profundas e um anel periférico de células glandulares, com elevada sobreposição nuclear (BRASIL, 2012; CIBAS, E. S., DUCATMAN, B. S., 2014; GAMBONI, M., MIZIARA, E. F., 2013).

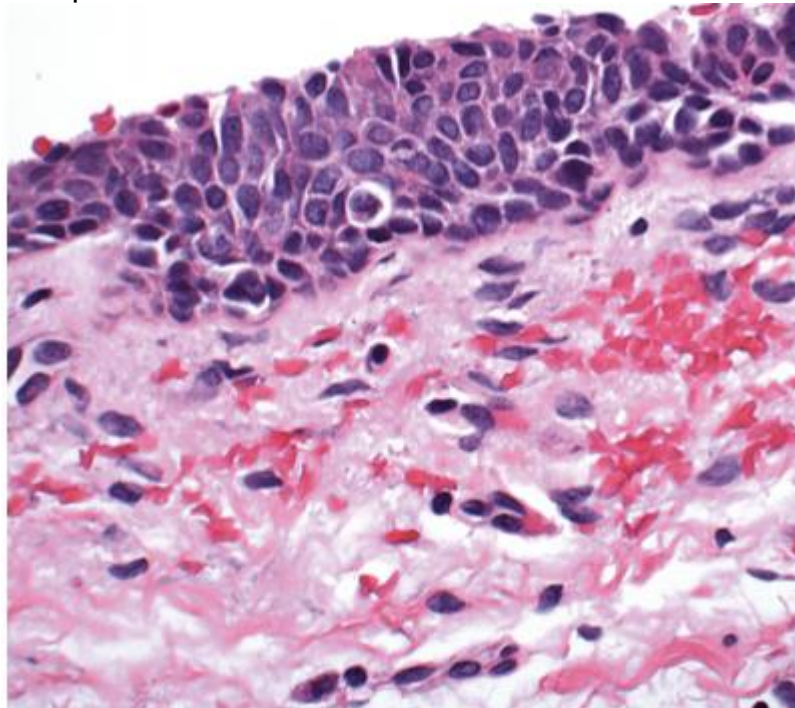
As células glandulares são pequenas, de citoplasma escasso, redondas, mas com bordas indistintas. Os núcleos apresentam cromatina grosseiramente granular uniformemente distribuída, sem nucléolo aparente (BRASIL, 2012; CIBAS, E. S., DUCATMAN, B. S., 2014; GAMBONI, M., MIZIARA, E. F., 2013).

As células do estroma superficial assemelham-se a histiócitos, com citoplasma vacuolizado e núcleo excêntrico. Por outro lado, as células estromais profundas possuem citoplasma escasso e formato fusiforme ou estrelado com núcleo ovalado (BRASIL, 2012; CIBAS, E. S., DUCATMAN, B. S., 2014; GAMBONI, M., MIZIARA, E. F., 2013).

## 6 ATROFIA

Atrofia é um fenômeno normal associado à idade resultante da ausência de estimulação hormonal, com conseqüente estreitamento do epitélio. A atrofia cervicovaginal consiste em uma resposta adaptativa do epitélio escamoso à redução dos níveis estrogênicos responsáveis pela maturação e diferenciação máximas do epitélio. Assim, o predomínio celular consiste em células basais e parabasais, de modo que o epitélio não atinge o nível de diferenciação em células superficiais, como observado na figura 2 (THE BETHESDA SYSTEM FOR REPORTING CERVICAL CYTOLOGY, 2015).

**Figura 2.** Atrofia (Histologia, HE). O epitélio escamoso cervical é notavelmente estreito e composto inteiramente de células parabasais. Isto é uma conseqüência da redução do suporte hormonal.



**Fonte:** The Bethesda System for Reporting Cervical Citology. Third Edition. 2015

O epitélio atrófico é característico de diversas condições clínicas, dentre elas a pré-menarca, pós-parto, pós-menopausa, Síndrome de Turner e Status pós-ovariectomia bilateral. Todas as situações em destaque levam a uma baixa concentração de estrógenos e conseqüente atrofia do epitélio. A condição que gera a maior concentração de esfregaços cervicovaginais atróficos na rotina da citologia oncótica é a pós-menopausa (CIBAS, E. S., DUCATMAN, B. S., 2014).

## 6.1 CRITÉRIOS CITOLÓGICOS PARA CLASSIFICAÇÃO DO ESFREGAÇO ATRÓFICO

O epitélio atrófico é mais propenso a injúrias e a inflamações, justificando um amplo espectro de mudanças celulares e de fundo do esfregaço. Os esfregaços atróficos na pós-menopausa contêm habitualmente quantitativo inferior a 5.000 células e tais amostras devem ser consideradas satisfatórias. Entretanto, caso o número de células seja inferior a 2.000 células, a amostra deve ser considerada insatisfatória na maioria dos casos (THE BETHESDA SYSTEM FOR REPORTING CERVICAL CYTOLOGY, 2015).

A adequabilidade da amostra decorre em parte da representatividade da JEC. Contudo, a partir dos 40 anos de idade, progressivamente, a presença de material da JEC diminui, devido à internalização da junção no canal endocervical. A internalização da JEC dificulta o acesso através da escova endocervical na coleta, pois esta não atinge segmentos mais internos do canal (NAI, G. A. et al., 2011).

A diminuição progressiva da presença da JEC nos esfregaços foi demonstrada por Nai e colaboradores, 2011, os quais verificaram que, dentre as amostras das mulheres estudadas com idade entre 40 e 50 anos, 44,3% (n=1.104) das pacientes não apresentavam material da JEC nos esfregaços; entre 51 e 60 anos este número era de 48% (n=531); entre 61 a 70 anos, em 56,6% (n=189) a junção não se revelava, e na faixa etária acima de 70 anos, 69,5% (n=75) não continham material representativo da JEC (NAI, G. A. et al., 2011).

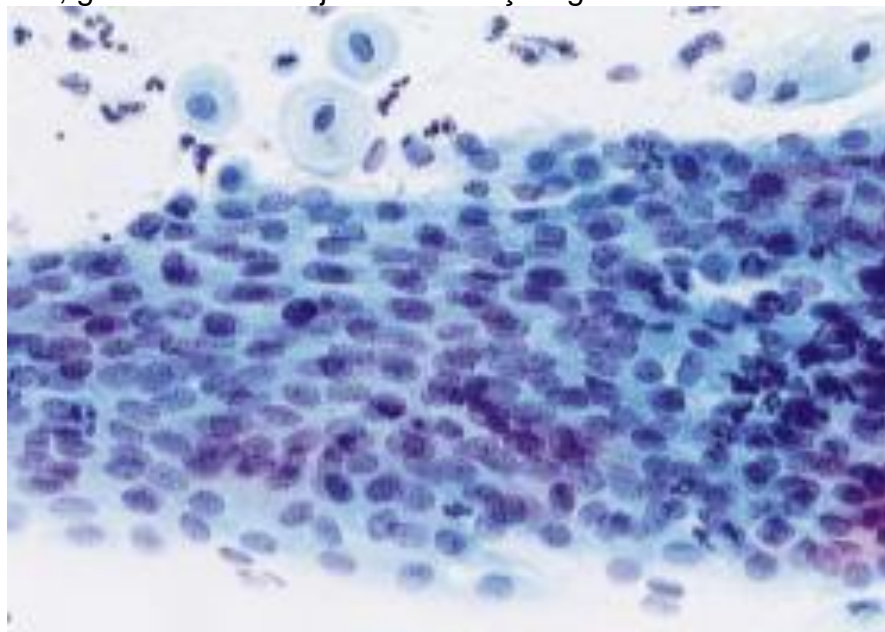
No entanto, é importante ressaltar que a presença de células indicativas da junção escamo-colunar no esfregaço possibilita o diagnóstico de lesões intra-epiteliais, carcinomas escamosos e adenocarcinomas, estes com menor frequência, devido a maior incidência desses problemas clínicos naquele segmento do colo uterino (MCGOOGAN E., et al, 1998).

Os esfregaços atróficos apresentam, como descamação característica, células profundas de lençóis planos em monocamada, polaridade nuclear preservada e pouca sobreposição nuclear (Figura 3). Entretanto, pode-se observar predomínio de células parabasais isoladas. Há aumento na relação núcleo-citoplasmática, com aumento nuclear generalizado e hiper cromasia leve,

no entanto, apresentando cromatina uniformemente distribuída e contorno nuclear regular (CIBAS, E. S., DUCATMAN, B. S., 2014).

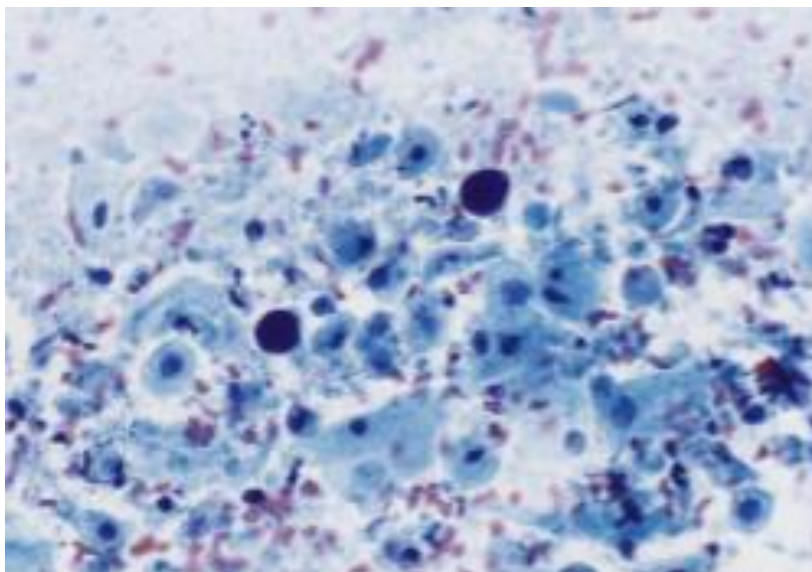
Ainda quanto às características citológicas, pode o esfregaço atrófico apresentar células intermediárias normocromáticas. Além disso, há probabilidade de visualização de um fundo inflamatório e muitas vezes granular, simulando-se diátese tumoral. São algumas vezes encontrados, ademais, “Blue bobs” - massas amorfas, redondas, azuis escuras, que representam muco condensado ou células degeneradas (Figura 4)-, e pseudoparaqueratose, muito comum e caracterizada pela presença de células parabasais orangeofílicas ou eosinofílicas com núcleo picnótico, simulando as paraqueratoses (Figura 5). Por fim, a presença de histiócitos multinucleados, que são achados inespecíficos, é relativamente frequente (CIBAS, E. S., DUCATMAN, B. S., 2014).

**Figura 3.** Epitélio atrófico é composto quase exclusivamente de células parabasais, geralmente arranjadas em lençóis grandes de células.



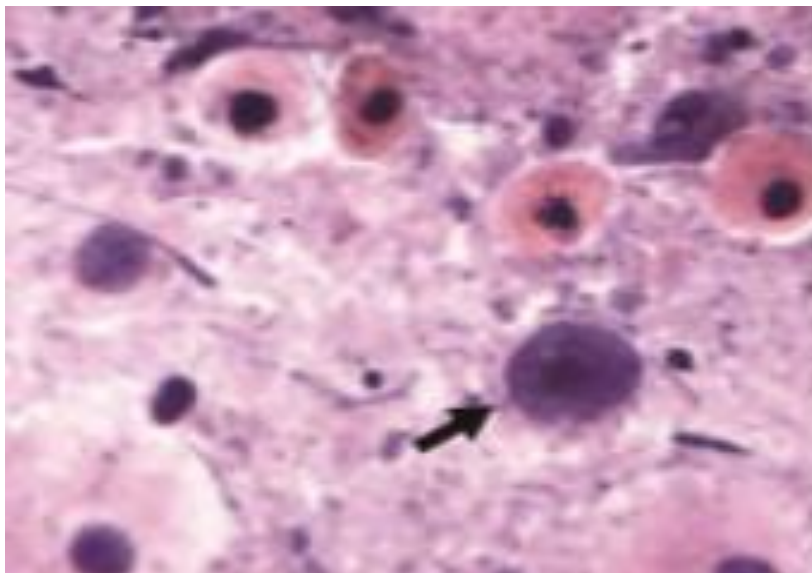
**Fonte:** Citology – Diagnostic Principles and Clinical Correlates. Fourth Edition. 2014

**Figura 4.** “Blue Bobs” são vistos em alguns esfregaços atróficos. Estas estruturas inexpressivas não deveriam ser interpretadas como uma anormalidade significativa.



**Fonte:** Citology – Diagnostic Principles and Clinical Correlates. Fourth Edition. 2014.

**Figura 5.** Atrofia. Observar o “fundo” granular, assemelhando-se à diátese tumoral.



As células orangeofílicas (pseudoparaqueratose) devido a fenômenos degenerativos podem simular células queratinizadas. Ainda na figura, glóbulos azuis (seta), comuns na menopausa avançada e que podem ser confundidos com núcleos desnudos anormais. A ausência de irregularidade das bordas nucleares e núcleos com cromatina “borrada” auxiliam na exclusão de carcinoma escamosa.

**Fonte:** Caderno de Referência 1: Citopatologia Ginecológica. Ministério da Saúde, 2012

## **7 DIFICULDADES DO MÉTODO DE PAPANICOLAOU FRENTE AO DIAGNÓSTICO DOS ESFREGAÇOS ATRÓFICOS**

O epitélio atrófico demonstra alterações responsáveis por resultados inconclusivos na avaliação do exame de Papanicolaou, uma vez que ocorrências como células parabasais com características reativas, pseudoparaqueratose, metaplasia reativa, “blue bobs”, as quais deveriam ser reconhecidas como normais, geram interpretação errônea de Atipia de Células Escamosas de Significado Indeterminado (ASC-US) e até mesmo de Lesão Intra-Epitelial de Alto Grau (HSIL) (PATTON, A. L. et al., 2008).

O baixo valor preditivo de amostras de esfregaço atrófico, com resultados de ASC-US é descrito por diversos pesquisadores, os quais observaram a necessidade de critérios diferenciados para a classificação de amostras atípicas em mulheres com idade superior a 50 anos de idade. A atipia escamosa na pós-menopausa não está frequentemente associada com biópsia comprobatória de lesões intraepiteliais ou detecção da presença do DNA do papilomavírus humano. Portanto, na maioria dos casos comprova-se a associação das alterações com o espectro normal das mudanças relacionadas à atrofia (SYMMANS F., et al., 1992).

Estudo realizado por Flynn e Rimm correlacionou os resultados de ASC-US em mulheres com idade superior a 50 anos de idade, com o seguimento do diagnóstico através de biópsia, e observou que 57,8% das envolvidas possuíram uma biópsia negativa e 5% uma atipia associada à atrofia (FLYNN, K. RIMM, D., 2001; PATTON, A. L., et al., 2008).

Ainda em relação ao seguimento de pacientes que apresentavam epitélio atrófico e resultado de atipia escamosa, um estudo realizado por Abati e colaboradores, em 1997, revelou que, entre as mulheres com intervalo de idade de 49 a 82 anos, uma porcentagem de apenas 12% de lesões intra-epiteliais escamosas (SIL) foram confirmadas. Em contraponto a esta realidade, pesquisas realizadas no mesmo período com pacientes pré-menopausadas obtiveram índices de positividade confirmada entre 31 e 61% (SELVAGGI, S. M., HAEFNER, H. K., 1995; SIDAWY, M. K., TABBARA, S. O., 1993; ABATI, A., et al., 1997).

Estudo realizado por Kaminski et al, em 1989, analisou o seguimento das mulheres acima de 40 anos, com laudo de atipia escamosa e obteve um índice de apenas 6,3% de anormalidades histológicas significativas, enquanto observou um

percentual de 20% entre as mulheres com idade inferior (KAMINSKI, P. F., et al., 1989; ABATI, A. et al., 1997).

Deste modo, Abati e colaboradores, em 1997, concluíram que as alterações associadas à atrofia podem simular um ASC-US, levando a um alto índice de resultados falso-positivos, que deveriam ser facilmente distinguidos de SIL pelo citologista (ABATI, A., et al., 1997).

Tradicionalmente, células escamosas maduras com aumento nuclear de duas a três vezes o tamanho do núcleo de uma célula intermediária normal, mesmo na ausência de outras anormalidades que sugiram discariose, são classificadas como ASC-US, devido à insuficiência de critérios qualitativos para a classificação como SIL (THE BETHESDA SYSTEM FOR REPORTING CERVICAL CYTOLOGY, 2015).

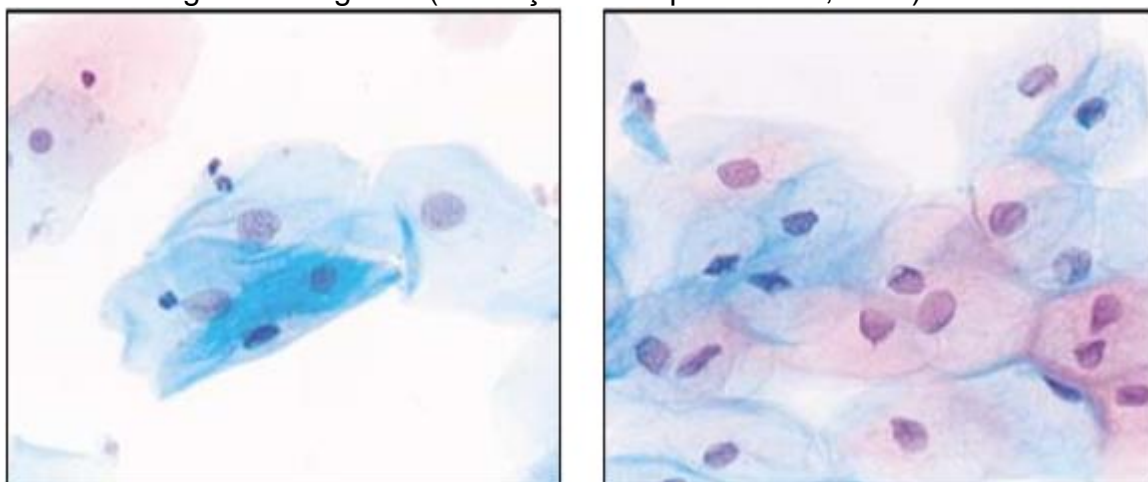
Contudo, em recente estudo, houve concordância entre dois citologistas, de que o aumento nuclear suave, sem significante hiperchromasia ou irregularidade da membrana nuclear, como visualizado na figura 6, deve ser considerado negativo, quando relacionado a mulheres com idade entre 40 e 55 anos de idade. No que se refere, porém, a mulheres com idade abaixo de 40 anos, é significativa a alteração nuclear para classificação em atipia (CIBAS, E. S. et al, 2005).

Cibas e colaboradores, em 2005, puderam observar que apenas um dos casos classificados como negativo, em mulheres mais maduras, pelo critério da presença de aumento nuclear sem outras alterações significativas, apresentou segmento anormal, com um resultado positivo para HPV, entretanto, com biópsia negativa para SIL. No tocante a casos diagnosticados com ASC-US, em que existiam lesões mais significativas e não apenas o aumento nuclear, 42% dos casos culminaram em positividade através de biópsia ou em presença de HPV de alto risco (CIBAS, E. S. et al, 2005).

Em virtude das observações realizadas através do estudo, Cibas e colaboradores concluíram que a presença isolada de aumento nuclear deve ser um importante indicador da possibilidade de existência de SIL em mulheres com idade inferior a 40 anos. Todavia, não é confiável em mulheres acima de 40 anos de idade. Estudos sugerem que o limite para interpretação de ASC-US em mulheres, entre 40 e 55 anos, seja através da visualização de mais critérios (CIBAS, E. S. et al, 2005; ABATI, A. et al. 1997; JOHNSTON, E. I., LOGANI, S., 2007).



**Figura 6.** Células da perimenopausa com presença em algumas delas de aumento nuclear sem hiper Cromasia, leve irregularidade do contorno nuclear. O exame de HPV de alto-grau foi negativo (coloração de Papanicolaou, x400).



**Fonte:** Enlarged Squamous Cell Nuclei in Cervical Cytologic Specimens From Perimenopausal Women ("PM Cells"). 2005)

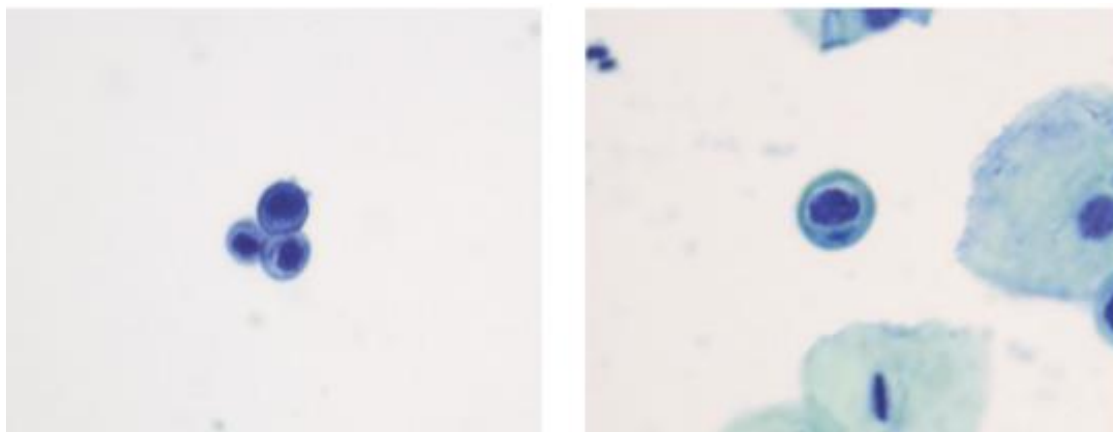
Destarte, a qualificação de um ASC-US em um esfregaço atrófico está atrelada a um aumento nuclear de no mínimo duas vezes o núcleo de uma célula intermediária e, outrossim, à hiper Cromasia, bem como à irregularidade do contorno nuclear ou da distribuição cromatínica e/ou à exibição de marcado pleomorfismo celular, apresentando formas em girino ou fuso (KURMAN, R. J., SOLOMON, D., 1994; ABATI, A., et al., 1997).

Com o intuito de observar o modo como se comportavam as lesões de alto grau (HSIL), no que se referem às alterações celulares presentes no esfregaço atrófico, Saad e colaboradores, em 2006, analisaram as amostras de 40 mulheres em período pós-menopausal com diagnóstico comprovado de HSIL, tendo formado o entendimento de que as células, nessas circunstâncias, demonstravam alta relação núcleo-citoplasmática e irregularidade das membranas nucleares, com possibilidade de nestas serem formados sulcos. As impressões dessas características são evidenciadas através da figura 7, em que se observam células oriundas de uma das pacientes com diagnóstico de HSIL e uma célula isolada de uma paciente com alteração associada à atrofia (SAAD, R., et al., 2006; PATTON, A. L., et al., 2008).

O referido estudioso também pesquisou o valor preditivo de diagnóstico inconclusivo de HSIL. Em avaliação de exames de Papanicolaou de mulheres em período pré-menopausal e pós-menopausal com diagnóstico de ASC-H, ele observou que 22% das mulheres pré-menopausadas apresentaram diagnóstico

subsequente de HSIL, enquanto apenas 6% das pós-menopausadas apresentaram seguimento de discariose de alto-grau (SAAD, R., et al., 2006). Assim, as alterações celulares relacionadas à atrofia podem simular uma HSIL, sem, contudo, conduzir a uma confirmação diagnóstica (BULTEN, J., et al., 2000; PATTON, A. L., et al., 2008).

**Figura 7.** Comparação entre células de um HSIL e de uma alteração associada à atrofia.



À esquerda, células obtidas de uma paciente em pós-menopausa, de 65 anos de idade, submetida anteriormente a um procedimento de excisão eletrocirúrgica que demonstrou carcinoma escamoso in situ (coloração de Papanicolaou, X400). À direita, uma célula isolada, atípica, hiper cromática obtida de uma paciente em pós-menopausa de 59 anos de idade, cujo resultado da captura híbrida II foi negativo. (coloração de Papanicolaou, X600).

**Fonte:** ASC-H Pap in Altered Groups. 2008

Semelhante desfecho foi obtido por Patton e colaboradores, em 2008, quando apenas 22,5% das mulheres pós-menopausadas avaliadas com diagnóstico de ASC-H, apresentaram confirmação subsequente de HSIL (PATTON, A. L., et al., 2008).

Ainda subsidiando a baixa relação entre achados de células atípicas com o achado de uma lesão intra-epitelial escamosa, estudos epidemiológicos demonstram o declínio nas infecções por HPV com o aumento da idade. Assim, a detecção do DNA-HPV em esfregaços cérvico-vaginais tem uma relação inversa com a idade (CASTLE, P. E., et al., 2005; HERRERO, R., et al., 2000; LAZCANO-PRONCE, E., et al., 2001; SCHIFFMAN, M., CASTLE, P. E., 2003; JOHNSTON, E. I., LOGANI, S., 2007).

Em busca de avaliar a relação do predomínio do DNA-HPV em diferentes mulheres de diferentes idades, Eltoum et al, 2006 relatou uma diminuição no número de pacientes identificadas com ASC-US cuja infecção por HPV houvesse

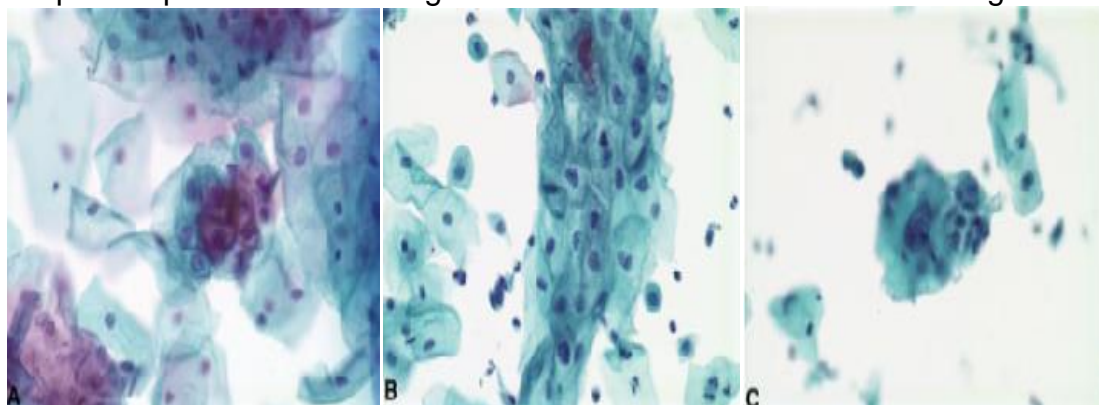
confirmação com o aumento das idades. A taxa de ASC-US com infecção por HPV confirmada após o seguimento apresenta um declínio de 7% por década de vida (ELTOUM, I. A., et al., 2005).

Desfecho semelhante foi obtido por Moss e colaboradores em 2006, ao observar uma diferença de 64,4% de prevalência de mulheres com infecção para HPV, entre 20 e 34 anos, para 16,2%, no grupo de 50 a 64 anos de idade. O mencionado estudioso desconhece a razão das discrepâncias, mas relata parecer não haver relação com o comportamento sexual (MOSS, S., et al., 2006).

Em análise realizada por Jovanovic e colaboradores, em 1995, foram observadas células em pequena quantidade exibindo leves irregularidades nas membranas nucleares, inclusive a presença de sulcos (JOVANOVIC, A. S., et al., 1995). A razão para tais alterações pode ser reflexo da depleção estrogênica sobre o núcleo, antes que a atrofia esteja completamente evidente e estabelecida no epitélio (JOHNSTON, E. I., LOGANI, S., 2007). A figura 8 demonstra algumas das mudanças vistas, as quais levaram a um laudo de ASC-US, contudo, o seguimento diagnóstico demonstrou teste de HPV negativo.

Deste modo, a visualização das mudanças relacionadas à atrofia, tais como lençóis de células imaturas, as quais podem simular os sincícios encontrados na HSIL, células com relação núcleo-citoplasmática aumentada, associadas à cromatina finamente granular e uniformemente distribuída, bem como o contorno nuclear liso e mitoses geralmente ausentes, devem ser reconhecidas como alterações normais (CIBAS, DUCATMAN, 2014).

**Figura 8.** Exames de Papanicolaou de mulheres na peri-menopausa e pós-menopausa que tiveram um diagnóstico de ASC-US e teste de HPV negativo.



(A) Núcleos mostram hiper cromasia leve e irregularidade nuclear com halos perinucleares. Note sulcos intranucleares ocasionais. (B) Aumento nuclear, hiper cromasia leve e irregularidade da membrana nuclear. (C) Aumento nuclear sem hiper cromasia significativa.

**Fonte:** Cyrologic Diagnosis of Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance in Perimenopausal and Postmenopausal Women. 2007

Portanto, ao avaliar um esfregaço de uma mulher em pós-menopausa, o achado de aumento nuclear de três a quatro vezes o núcleo de uma célula intermediária, quando não atrelado a outras alterações nucleares como hipercromasia nuclear e irregularidade do contorno nuclear não deve gerar um diagnóstico errôneo de ASC-US, reduzindo o número de colposcopias e biópsias desnecessárias (ABATI, A. et al. 1997).

O diagnóstico entre mudanças relativas à atrofia e atipias ou lesões em células escamosas é variável entre os citologistas e de difícil reprodutibilidade. As limitações da citologia frente ao esfregaço atrófico devem ser bem avaliadas, uma vez que a probabilidade de uma mulher apresentar seguimento positivo em um exame de Papanicolaou é muito maior em virtude de um histórico prévio de anormalidades cervicais ou positividade para um HPV de alto-risco do que face ao surgimento de uma nova lesão (THE BETHESDA SYSTEM FOR REPORTING CERVICAL CYTOLOGY, 2015).

Entretanto, não se deve subestimar a importância da avaliação das usuárias em pós-menopausa com histórico prévio de exames negativos, pois podem coexistir discariose e atrofia, alterações que, simultaneamente, levam ao diagnóstico citológico positivo. A identificação de anormalidades reais é, destarte, deveras desafiante (THE BETHESDA SYSTEM FOR REPORTING CERVICAL CYTOLOGY, 2015).

Os esfregaços mais desafiantes devem ser revisados com cuidado antes da emissão do laudo citológico definitivo (THE BETHESDA SYSTEM FOR REPORTING CERVICAL CYTOLOGY, 2015). O alto índice de esfregaços falso-positivos é de interesse de citologistas, médicos, patologistas e pacientes; nestas, o dano psicológico é possivelmente irreparável (WEINTRAUB, N. T., et al., 1987).

## 8 TERAPIA ESTROGÊNICA LOCAL EM CASOS DE ATIPIA

Na avaliação do esfregaço de uma mulher em pós-menopausa, o achado de aumento nuclear de três a quatro vezes o núcleo de uma célula intermediária, associado a outras alterações nucleares como hipercromasia nuclear e irregularidade do contorno nuclear possibilita o laudo de ASC-US e requer, a priori, a repetição do exame de Papanicolaou após terapia local com estrógeno (ABATI, A. et al. 1997). O seguimento colposcópico e citológico ocorrem em curto prazo (PICCOLI, R., et al., 2008).

Em 1989, estudiosos já relataram a estreita relação entre a atipia escamosa e a deficiência estrogênica e observaram uma reversão à citologia normal após terapia com estrógeno local (KAMINSKI, P. F., et al., 1989).

A terapia com estrógenos locais induz a maturação do epitélio e, frequentemente, ocasiona ectopia da endocérvice, inicialmente confinada ao canal endocervical na pós-menopausa, de maneira que a JEC pode ser visualizada e alcançada na nova coleta (MORAIS, A. M. E., et al., 2011).

Assim, através da reposição hormonal, a distinção entre as alterações decorrentes da atrofia e uma anormalidade verdadeira é factível. Uma vez que a probabilidade de haver representatividade da JEC é maior, de modo que o citologista terá mais segurança para tratar a amostra como negativa, caso reste comprovada a origem benigna das alterações reativas (MORAIS, A. M. E., et al., 2011).

No entanto, é possível reduzir a necessidade de terapia com estrógenos locais através da correta classificação das alterações relacionadas à atrofia como benignas. Isto gera um declínio no número de exames cérvico-vaginais repetidos após terapia com estrógenos locais e no número de colposcopias e biópsias, gerando uma redução nos custos com saúde e amplo benefício às usuárias (ABATI, A. et al. 1997).

## CONCLUSÃO

A atrofia cérvico-vaginal é um processo de adaptação do organismo, evidenciada no epitélio, decorrente de condições fisiológicas como a Pré-menarca, o Pós-parto e a Pós-menopausa, bem como de condições patológicas como a Síndrome de Turner e o Status Pós-ovariectomia bilateral. Estas condições conduzem a um déficit estrogênico e consequente interrupção do processo de maturação e diferenciação do epitélio.

A deficiência de estrógenos é indicada no exame de Papanicolaou através da visualização de células profundas, compreendendo predominantemente a camada parabasal e, em menor frequência, de células da camada basal.

Entretanto, o escrutínio do esfregaço atrófico exige do citologista habilidades para o discernimento entre as alterações reativas benignas, comumente visualizadas no esfregaço atrófico, e a presença de lesões pré-malignas verdadeiras. As dificuldades apresentadas pelos esfregaços, principalmente em mulheres pós-menopausadas, geram um alto índice errôneo de ASC-US e, ainda, ASC-H e HSIL.

A presença de aumento nuclear de três a quatro vezes o núcleo de uma célula intermediária normal, o qual seria critério suficiente para a caracterização da amostra como ASC-US em uma mulher jovem, não demonstra ser suficiente em mulheres com esfregaço atrófico. Assim, o citologista deve verificar a existência de mais critérios como hiper Cromasia e irregularidade nas membranas, em ambos os casos no núcleo, para o estabelecimento de um laudo de ASC-US ou possível lesão mais grave.

Ademais, a presença de sincícios de células imaturas, simulando aqueles encontrados no HSIL, atrelada à existência de fundo granular semelhante ao da diátese tumoral, característica dos carcinomas, e a achados como pseudoparaqueratose e “blue bobs”, são alterações comuns às atipias da atrofia, sendo, portanto, desafios à interpretação da amostra pelo citologista.

Existindo, assim, critérios suficientes em uma amostra para o laudo de ASC-US, uma alternativa para a conclusão de que este achado trata-se de uma atipia verdadeira é a aplicação local de estrógenos e a repetição da coleta após a obtenção da maturação do epitélio. A atipia real persiste após a aplicação do

tratamento, enquanto que as atipias relativas à atrofia não continuam, uma vez que ocorreu a maturação do epitélio.

Destarte, faz-se necessário conhecimento profundo das alterações passíveis de ocorrência no esfregaço atrófico, além de compreensão a respeito de quais critérios possibilitam um correto diagnóstico citológico para uma amostra negativa. Assim, haverá redução considerável dos laudos falso-positivos, além dos custos com seguimentos diagnósticos desnecessários, como colposcopias e biópsias, e o mais importante, não estará a usuária exposta a procedimentos inúteis e à desestabilização emocional.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABATI, A.; JAFFURS, W.; WILDER, A. M. **Squamous Atypia in the Atrophic Cervical Vaginal Smear**. A New Look at na Old Problem. American Cancer Society, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Técnico em Citopatologia. Caderno de Referência 1: Citopatologia Ginecológica**. Brasília – DF, 2012.

BULTEN, J.; WILDE, P.; BOONSTRA, H. **Proliferation in “atypical” atrophic Pap smears**. Gynecol Oncol. 2000;79:225–229.

CASTLE, P. E.; SCHIFFMAN, M.; HERRERO, R.; et al. **A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica**. J Infect Dis. 2005;191:1808–1816.

CIBAS, E. S.; BROWNE, T.; BASSICHIS, M. H. M.; LEE, K. R. **Enlarged Squamous Cell Nuclei in Cervical Cytologic Specimens From Perimenopausal Women (“PM Cells”)**. A Cause of ASC Overdiagnosis. American Society for Clinical Pathology, 2005; 124: 58-61.

CIBAS, E. S.; DUCATMAN, B. S. **Cytology – Diagnostic Principles and Clinical Correlates**. Fourth Edition. Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 2014.

ELTOUM, I. A.; CHHIENG, D. C.; ROBERSON, J.; MCMILLON, D., PARTRIDGE, E. E. **Reflex human papillomavirus infection testing detects the same proportion of cervical intraepithelial neoplasia grade 2–3 in young versus elderly women**. Cancer (Cancer Cytopathol). 2005;105:194–198.

EVARISTO, S. M. **Dificuldades No Esfregaço Atrófico (ASC-US/ ASC-H/ HSIL)**. 1ª Jornada Internacional de Citotecnologia. Citotecnologista: da formação à atuação no controle do câncer. Rio de Janeiro, 2009.

FLYNN, K.; RIMM, D. **Diagnosis of “ASCUS” in women over age 50 is less likely to be associated with dysplasia**. Diagn Cytopathol. 2001;24:132–136.

GAMBONI, M.; MIZIARA, E. F. **Manual de Citopatologia Diagnóstica**. Sociedad Latinoamericana de Citopatologia. São Paulo: Editora Manole Ltda., 2013.

GOMPEL, C.; KOSS, L. G. **Citologia ginecológica e suas bases anatomoclínicas**. São Paulo: Editora Manole Ltda., 1997.

GRAY, W.; KOCJAN, G. **Diagnostic Cytopathology**. Third Edition. Churchill Livingstone Elsevier, 2010.

HERRERO, R., HILDESHEIM, A.; BRATTI, C.; et al. **Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica**. J Natl Cancer Inst. 2000;92:464– 474.



INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Capítulo 1: Introdução à anatomia do colo uterino.** Disponível em: <<http://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=4&chap=1>>

JOHNSTON, E. I.; LOGANI, S. **Cytologic Diagnosis of Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance in Perimenopausal and Postmenopausal Women.** Lessons Learned From Human Papillomavirus DNA Testing. American Cancer Society, 2007.

JOVANOVIC, A. S.; MCLACHLIN, C. M.; SHEN, L.; WELCH, W. R.; CRUM, C. P. **Postmenopausal squamous atypia: a spectrum including “pseudo-koilocytosis”.** Mod Pathol. 1995;8:408–412.

KAMINSKI, P. F.; SOROSKY, J. I.; WHEELLOCK, J. B.; STEVENS, C. W. **The significance of atypical cervical cytology in an older population.** Obstet Gynecol 1989;73:13–5.

LAZCANO-PONCE, E.; HERRERO, R.; MUNOZ, N.; et al. **Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology.** Int J Cancer. 2001;91:412–420.

LIRA NETO, J. B. **Atlas de Citopatologia e Histologia do colo uterino.** Rio de Janeiro: MEDSI – Editora Médica e Científica Ltda., 2000.

MCGOOGAN E.; COLGAN, T. J.; RAMZY I.; COCHAND-PRIOU B.; DAVEY, D. D.; GROHS, H. K.; et al. **Cell preparation methods and criteria for sample adequacy. International Academy of Cytology Task Force summary.** Diagnostic Cytology Towards the 21st Century: An International Expert Conference and Tutorial. Acta Cytol. 1998;42(1): 25-32.

MORAIS, A. M. E.; MORAIS, C. F.; MORAIS, C. E.; ANGHEBEM-OLIVEIRA, M. I.; MERLIN, J. C. **ASC-US: uma revisão da literatura para responder aos problemas práticos do dia a dia do citologista.** RBAC, 2011; 43(4):309-20.

MORTOZA JÚNIOR, G. **Patologia Cervical da teoria à prática clínica.** Rio de Janeiro: MED BOOK – Editora Científica Ltda., 2006.

MOSS, S.; GRAY, A.; LEGOOD, R.; VESSEY, M., PATNICK, J., KITCHENER, H. **Effect of testing for human papillomavirus as a triage during screening for cervical cancer: observational before and after study.** BMJ. 2006;332:83–85.

NAI, G. A.; SOUZA, K. K. G.; RODRIGUES, E. R.; BARBOSA, R. L. **Presença de células da junção escamo-colunar em esfregaços cérvico-vaginais de mulheres acima de 40 anos.** Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 2011; 33(3):128-32.

NAYAR, R.; WILBUR, D. C. **The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes.** Third Edition. Springer International Publishing Switzerland, 2015.

NEVES-E-CASTRO, M. **Climatério e Menopausa**. Atualização Clínica. Portugal. Vol. 3 | Nº 2 | MAR/ABR, 2009.

PATTON, A. I.; DUNCAN, L.; BLOOM, L.; PHANEUF, G.; ZAFAR, N. **Atypical Squamous Cells, Cannot Exclude a High-Grade Intraepithelial Lesion and Its Clinical Significance in Postmenopausal, Pregnant, Postpartum, and Contraceptive-use Patients**. American Cancer Society, 2008.

PAIRWUTI, S. **Pap smear examinations in women post-treated for genital organ diseases by operation and radiation**. J Med Assoc Thai. 1990 Nov;73(11):610-4.

PICCOLI, R.; MANDATO, V. D.; LAVITOLA, G.; ACUNZO, G.; BIFULCO, G.; TOMMASELLI, G. A.; et al. **Atypical squamous cells and low squamous intraepithelial lesions in postmenopausal women: implications for management**. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008;140(2):269-74.

SAAD, R.; DABBS, D., KORKUNSKY, L.; et al. **Clinical significance of cytologic diagnosis of atypical squamous cells, cannot exclude a high grade squamous intraepithelial lesion in perimenopausal and postmenopausal women**. Am J Clin Pathol. 2006;126:381–388.

SAAD, R.; KANBOUR-SHAKIR, A.; ERXIONG, L.; MODERY, J.; KANBOUR, A. **Cytomorphologic analysis and histological correlation of high grade squamous intraepithelial lesions in postmenopausal women**. Diagn Cytopathol. 2006;34:467–471.

SCHIFFMAN, M.; CASTLE, P. E. **Human papillomavirus: epidemiology and public health**. Arch Pathol Lab Med. 2003;127: 930–934.

SELVAGGI, S. M.; HAEFNER, H. K. **Reporting of atypical squamous cells of undetermined significance on cervical smears—is it significant?** Diagn Cytopathol 1995;13:352–6.

SIDAWY, M. K.; TABBARA, S. O. **Reactive change and atypical squamous cells of undetermined significance in Papanicolaou smears—a cytohistologic correlation**. Diagn Cytopathol 1993;9:423–9.

SILVA FILHO, A. M.; LONGATTO FILHO, A. **Colo uterino e vagina – Processos inflamatórios**. Aspectos Histológicos, Citológicos e Colposcópicos. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter Ltda., 2000.

SYMMANS, F.; MECHANIC, L.; MACCONNELL, P.; DASILVA, K.; STRICKER, B.; NUOVO, G. J. **Correlation of cervical cytology and human papillomavirus DNA detection in postmenopausal women**. Int J Gynecol Pathol 1992;11:204–9.

WEINTRAUB, N. T.; VIOLI, E., FREEDMAN, M. L. **Cervical cancer screening in women aged 65 and over.** J Am Geriatr Soc 1987;35:870-5.

## ANEXO DECLARAÇÃO

Eu, **Ramylla Duarte Costa Lima**, portadora do documento de identidade RG 7.022.569, CPF nº 052.570.174-58, aluna regularmente matriculada no curso de Pós- Graduação Citologia Clínica, do programa de *Lato Sensu* do INESP– Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa, sob o nº CC15010819 declaro a quem possa interessar e para todos os fins de direito, que:

1. Sou a legítima autora da monografia cujo título é: **“ESFREGAÇO ATRÓFICO: UM DESAFIO À ROTINA DO CITOLOGISTA”**, da qual esta declaração faz parte, em seus ANEXOS;
2. Respeitei a legislação vigente sobre direitos autorais, em especial, citado sempre as fontes as quais recorri para transcrever ou adaptar textos produzidos por terceiros, conforme as normas técnicas em vigor.

Declaro-me, ainda, ciente de que se for apurado a qualquer tempo qualquer falsidade quanto às declarações 1 e 2, acima, este meu trabalho monográfico poderá ser considerado NULO e, conseqüentemente, o certificado de conclusão de curso/diploma correspondente ao curso para o qual entreguei esta monografia será cancelado, podendo toda e qualquer informação a respeito desse fato vir a tornar-se de conhecimento público.

Por ser expressão da verdade, dato e assino a presente DECLARAÇÃO,

Em Recife, \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ de 2016.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do (a) aluno (a)

Autenticação dessa assinatura, pelo  
funcionário da Secretaria da Pós-  
Graduação *Lato Sensu*