

JOSÉ CARLOS CAMPOS TORRES

**ATIPIAS DE CÉLULAS GLANDULARES NO ESFREGAÇO
COLPOCITOLÓGICO: CRITÉRIOS MORFOLÓGICOS
UTILIZADOS NA IDENTIFICAÇÃO DAS LESÕES
PRÉ-NEOPLÁSICAS E NEOPLÁSICAS**

Tese de Doutorado

**ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. SOPHIE FRANÇOISE MAURICETTE DERCHAIN
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. LUIZ CARLOS ZEFERINO**

**UNICAMP
2003**

JOSÉ CARLOS CAMPOS TORRES

**ATIPIAS DE CÉLULAS GLANDULARES NO ESFREGAÇO
COLPOCITOLÓGICO: CRITÉRIOS MORFOLÓGICOS
UTILIZADOS NA IDENTIFICAÇÃO DAS LESÕES
PRÉ-NEOPLÁSICAS E NEOPLÁSICAS**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Doutor em Tocoginecologia, área de Tocoginecologia

**ORIENTADORA: Prof^ª. Dr^ª. SOPHIE FRANÇOISE MAURICETTE DERCHAIN
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. LUIZ CARLOS ZEFERINO**

**UNICAMP
2003**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

T636a

Torres, José Carlos Campos

Atípias de células glandulares no esfregaço colpocitológico: critérios morfológicos utilizados na identificação das lesões pré-neoplásicas e neoplásicas / José Carlos Campos Torres. Campinas, SP : [s.n.], 2003.

Orientadores :Sophie Françoise Mauricette Derchain,
Luiz Carlos Zeferino

Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Neoplasia do colo uterino. 2. Colposcopia.
3..Papanicolau. 4. Carcinoma in situ. 5. Adenocarcinoma.
6. Citologia – Diagnóstico. I. Sophie Françoise Mauricette
Derchain. II. Luiz Carlos Zeferino. III. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
IV. Título.

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno: JOSÉ CARLOS CAMPOS TORRES

Orientadora: Prof^a. Dr^a. SOPHIE FRANÇOISE MAURICETTE DERCHAIN

Co-Orientador: Prof. Dr. LUIZ CARLOS ZEFERINO

Membros:

1.

2.

3.

4.

5.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: 27/06/2003

***Todos sabemos que, sem as rochas,
as ondas não subiriam tão alto.***

Roger Nimier

Dedico este trabalho...

*Ao meu querido pai, José Torres,
cuja memória continua inspirando minha carreira,
como sempre o fez em vida.*

*À minha querida mãe, Ana Campos Torres,
pelo apoio, incentivo e pela minha formação moral e espiritual.*

*À minha amada esposa, Kátia, companheira e amiga,
a quem devo o apoio diário na minha missão profissional e pessoal.*

*Ao meu amado filho, Rodrigo,
fonte constante de inspiração e razão do meu caminhar.*

*Aos meus sogros João Aranha e Jeanette,
pelo constante incentivo e apoio.*

*Dedico este trabalho à minha família com muito amor e à minha orientadora
pelo exemplo como médica, pesquisadora, professora e humanidade.*

Agradecimentos

Sinceros e profundos agradecimentos à Prof^a Dra. Sophie Françoise Mauricette Derchain, pelo apoio, constante diretriz e orientação, não apenas na realização deste trabalho, mas em toda minha formação profissional e ética.

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos Zeferino, pela orientação, apoio e colaboração no desenvolver deste trabalho.

À Dra. Maria Cristina Westin, pela análise das lâminas de colpocitologia e revisão das lâminas de anatomopatológico, bem como a constante colaboração ao longo do desenvolvimento deste trabalho.

À Prof. Dra. Liliana de Angelo Andrade, pelo dedicado empenho na análise das lâminas de colpocitologias e exames histopatológicos.

À Dra. Thaisa Liberman, graduanda em Medicina, pela ajuda no levantamento de dados dos prontuários, seleção de lâminas e participação ativa no desenvolvimento deste trabalho, meu especial agradecimento.

Ao Dr. Luis Antônio Verdiani, pela colaboração na seleção das mulheres participantes deste estudo. Ao amigo e companheiro, meus sinceros agradecimentos.

Ao estatístico Edson Zangiacomi Martinez, pela análise estatística deste estudo, constante empenho e zelo por uma metodologia primorosa, refletindo seu respeito por um trabalho tão importante que desempenha, bem como respeito às pacientes e mulheres que cuidamos.

À Dra. Kazue Panetta, pela colaboração com o trabalho e incentivo como diretora da Área de Oncologia Genital e Patologia Mamária do Caism/Unicamp.

Ao Dr. Antonio da Cruz Garcia, colega e amigo, pelo incentivo e colaboração durante todo desenvolver deste trabalho.

Ao amigo, Dr. Shigeki Kusamura, pelo constante apoio e incentivo.

Aos amigos da ASTEC pela editoração, revisão bibliográfica e revisão da redação final, em particular as amigas Sueli Chaves, Maria do Rosário Zullo e Cylene Camargo.

Às nossas pacientes, razão de todo nosso esforço profissional e motivo de toda busca de aprimoramento tecnológico e científico.

Apoio FAPESP
No. 99/055 98-2
CNPq 300 354/01-0(NV)

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas.....	x
Resumo	xii
Summary	xiv
1. Introdução.....	16
2. Objetivos.....	32
2.1. Objetivo geral	32
2.2. Objetivos específicos	32
3. Sujeitos e Métodos.....	33
3.1. Tipo de estudo.....	33
3.2. Seleção dos sujeitos	33
3.3. Critérios de inclusão	35
3.4. Critérios de exclusão	35
3.5. Coleta de dados	35
3.6. Variáveis.....	36
3.6.1. Variáveis independentes: critérios citológicos	36
3.6.2. Variável dependente - padrão-ouro	45
3.7. Processamento de dados.....	47
3.8. Análise estatística	48
3.9. Aspectos éticos	49
4. Resultados	51
5. Discussão.....	68
6. Conclusões	76
7. Referências Bibliográficas	78
8. Bibliografia de Normatizações	89
9. Anexos.....	90
9.1. Anexo 1 - Ficha de Revisão Citológica	90
9.2. Anexo 2 - Ficha de Revisão de Histologia	91
9.3. Anexo 3 - Distribuição das 73 pacientes caso a caso.....	92
9.4. Anexo 4 - Conceitos estatísticos da análise de regressão logística, utilizados no estudo.....	96
9.5. Anexo 5 - Conceitos estatísticos da análise através de árvore de decisão, utilizados no estudo.....	98

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

AD	Árvores de Decisão
ACG	Atipias de Células Glandulares
ADT	<i>Answer Decision Tree</i>
AGC- favor neoplasia	<i>Atypical Glandular Cells- favor neoplasia</i>
AGC- NOS	<i>Atypical Glandular Cells- nother otherwise specification</i>
AGUS	Atipias de células escamosas de significado indeterminado
AIS	Adenocarcinoma <i>in situ</i>
ASCUS	<i>Atypical Scamous Cells of Undetermined Significance</i>
Caism	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CI	<i>Confidence Interval</i>
CO	Colpocitologia Oncológica
DIU	Dispositivo Intra-Uterino
DNA	<i>Desoxirribonucleic Acid</i>
DP	Desvio Padrão
GL	Grau de Liberdade
EUA	Estados Unidos da América
HC	Hospital das Clínicas
HPV	<i>Human Papillomavirus</i>
IC	Intervalo de Confiança

N/C Relação Núcleo-Citoplasma
NIC Neoplasia Intra-Epitelial Cervical
OR *Odds ratio*
PCR Reação de Proteína em Cadeia
SAS *System of Analysis Statistical*
SE *Standard Error*
Unicamp Universidade Estadual de Campinas

Resumo

Objetivo: avaliar a presença de determinados critérios morfológicos individuais utilizados na classificação de esfregaços da colpocitologia oncológica como sugestivos de atipias de células glandulares, para identificar aqueles significativamente associados com lesões histológicas pré-neoplásicas e neoplásicas e com lesões verdadeiramente glandulares. **Pacientes e métodos:** foram selecionadas as lâminas de citologia e histologia de 73 mulheres atendidas por atipias de células glandulares entre janeiro e dezembro de 2000 e com avaliação histológica por conização e/ou histerectomia. As lâminas de colpocitologia oncológica e de histologia foram revisadas pelo mesmo patologista e os esfregaços citológicos foram classificados segundo a presença ou ausência de 28 critérios morfológicos preestabelecidos. Utilizando regressão logística e árvore de decisão, os critérios que apresentaram maior associação com lesões pré-neoplásicas e neoplásicas e de origem verdadeiramente glandular foram identificados, tendo como padrão-ouro o exame anatomopatológico. **Resultados:** a idade mínima foi 20 anos, a máxima 72 anos, com média de 42 anos (DP 11,9). Das 73 mulheres que foram submetidas à avaliação histológica, 35 (48%) apresentaram lesões pré-neoplásicas e neoplásicas, sendo 26 (74%) neoplasias intra-epiteliais cervicais escamosas, seis (17%) adenocarcinomas *in situ* do colo, um (3%) adenocarcinoma *in situ* do endométrio e dois (6%) carcinomas

invasores do colo. Na análise univariada, entre os critérios referentes à arquitetura celular, a celularidade, presença de células atípicas isoladas, fragmentos, sobreposição celular e perda polar estiveram significativamente associados com a presença destas lesões histológicas pré-neoplásicas e neoplásicas. Entre os critérios citoplasmáticos, o aumento da relação núcleo-citoplasma apresentou uma associação muito alta com lesões histológicas pré-neoplásicas e neoplásicas e a presença de citoplasma escasso também mostrou uma associação significativa, embora menor. Entre os critérios nucleares analisados, a presença de membrana nuclear irregular ou espessa, cromatina granular grosseira, pleomorfismo, núcleos atípicos nus e disqueratinócitos estiveram significativamente associados com a presença de lesões histológicas pré-neoplásicas e neoplásicas. A análise de regressão logística identificou o aumento da relação núcleo-citoplasma como o critério de maior associação com as lesões histológicas de maior significado clínico, seguido por disqueratinócito. Quando se procurou critérios para considerar um esfregaço com atipias glandulares inconclusivas como de maior risco para representar lesões histológicas pré-neoplásicas e neoplásicas, a análise por árvore de decisão também apontou o aumento da relação núcleo-citoplasma no primeiro nível decisório. E, finalmente, a presença de membrana nuclear irregular seguida pelo achado de nucléolo foram os critérios que melhor diferenciaram as lesões glandulares daquelas de origem escamosa, após análise por árvore de decisão. **Conclusão:** o aumento do núcleo em relação ao citoplasma e a presença de disqueratinócito associaram-se fortemente com lesões pré-neoplásicas e neoplásicas no espécime histológico. A presença do critério membrana nuclear irregular no esfregaço foi forte indicativo de lesões verdadeiramente glandulares.

Summary

Objective: the aim of study was to evaluate the presence of some criteria in Pap smears resulting atypical glandular cells and the correlation with histological patterns to identify pre-neoplastic and neoplastic lesions. **Methods:** a total of 73 Pap smears resulting atypical glandular cells and histological slides from eligible women who was submitted to conization and/or hysterectomy in the Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher of Universidade Estadual de Campinas between January and December 2000, were selected. The same pathologist reviewed all Pap smears and biopsies blindly according to 28 pre-established cytomorfological criteria. We used logistic step-wise regression controlled by age and answer decision tree and all the criteria that present higher association with pre-neoplastic and neoplastic lesions and glandular origin were identified, using the histological results as gold standard. **Results:** age ranged between 20 years old, the maxim age was 72 years old and the midle was 42 years old (SE 11.9). From 73 women who were submitted to histological evaluation, 35 (48%) had pre-neoplastic and neoplastic lesions. Of these women, 26 (74%) had esquamous cervical intra-epithelial neoplasia, six (17%) had “in situ” adenocarcinoma from cervix, one (3%) “in situ” adenocarcinoma from endometrium and two (6%) invasive cervical carcinoma. By univariate analysis using cellular architecture criteria, cellularity,

presence of isolated atypical cells, fragments, cellular over position and appolar cells were those criteria which were significantly associated with the presence of pre-neoplastic and neoplastic lesions. Regarding cytoplasmatic criteria, increased nuclear/cytoplasmatic ratio presented a very higher association with pre-neoplastic and neoplastic lesions and, as well as decreased cytoplasm, that presented significant association, although less than nuclear/cytoplasmatic association. The presence of irregular nuclear membranes, or thick membranes, smudged chromatin, pleomorphism, atypical stripped nuclei and the presence of diskeratinised cell, presented significant association with pre-neoplastic and neoplastic lesions. The step-wise logistic regression identified the increased nuclear/cytoplasmatic ratio as the best association criteria with clinically significant lesions, followed by the presence of diskeratinised cells. Answer decision tree pointed increased nuclear/cytoplasmatic ratio in the first decision level to consider a Papanicolaou smears, presenting inconclusive atypical glandular cells, as high risk to associated with clinically significant lesions. Finally, presence of irregular nuclear membranes followed by nucleolo were the best criteria to differentiated glandular from squamous lesions, according answer decision tree analysis. **Conclusion:** The increased nuclear/cytoplasmatic ratio and the presence of diskeratinised cells were strongly associated with pre-neoplastic and neoplastic lesions in the histological section. The presence of irregular nuclear membranes in the smears was highly associated with really glandular lesions.

1. Introdução

Por apresentar lesões precursoras, que antecedem por longo período o carcinoma invasor, o câncer do colo uterino é doença passível de ser prevenida. O método utilizado para prevenção e rastreamento é a coleta de esfregaço do colo uterino, na população assintomática, denominado colpocitologia oncológica (CO). A efetividade deste exame preventivo e a longa fase detectável pré-clínica do câncer do colo uterino fazem com que o diagnóstico precoce seja a melhor estratégia para a sua prevenção (PAPANICOLAOU e TRAUT, 1941; HEALTH CANADA, 1998; WHO, 1998; SIGURDSSON, 1999; BRASIL, 2000; BREEN et al., 2001; LIU et al., 2001; NETO et al., 2001; DRAIN et al., 2002).

A CO, originalmente apresentada à prática médica por PAPANICOLAOU e TRAUT (1941) tornou-se o método internacionalmente aceito para rastreio do câncer do colo do útero e adotado nos programas governamentais que visam à redução da mortalidade por neoplasia maligna do colo do útero. A redução nas taxas de incidência e mortalidade, quando se utiliza o método de PAPANICOLAOU, é superior a 70% (PAPANICOLAOU, 1963; LIU et al., 2001). Este fato, aliado à

praticidade do exame tanto na coleta como na execução e leitura dos achados, proporcionou seu *status* internacional como método preventivo (PAPANICOLAOU e TRAUT, 1941; SIGURDSSON, 1999; DRAIN, et al., 2002).

Em 1988, um comitê formado pelos membros da Sociedade Americana de Citopatologia reuniu-se em Bethesda (EUA) e introduziu a classificação denominada “Sistema de Bethesda”. Entre os diversos objetivos dessa nova classificação, o principal foi uniformizar a terminologia utilizada para o diagnóstico das amostras citológicas. Ao descrever as atipias celulares, o patologista freqüentemente fornecia informações pouco específicas e por vezes ambíguas, ao clínico. Para minimizar estas discrepâncias, o “Sistema de Bethesda” procurou apresentar uma classificação para as atipias celulares encontradas na CO, fazendo com que o patologista seja mais claro na sua descrição, reduzindo as diferenças e os erros interobservadores (NATIONAL CANCER INSTITUTE WORKSHOP, 1989).

Em 1991, após correção desta nova classificação, diversas categorias diagnósticas foram criadas, incluindo as atipias de células glandulares de significado indeterminado (*atypical glandular cells of undetermined significance*), entidade que passou a ser conhecida pela sigla do nome em inglês: AGUS (BROSO E BUFFETTI, 1993; ZWEIZIG et al., 1997; CHIN et al., 2000; SYRJÄNEN, 2000).

A categoria AGUS foi definida como a presença de células com diferenciação endometrial ou endocervical apresentando atipias que vão além de processos reacionais ou reparativos inequívocos, mas não chegam a apresentar características típicas de adenocarcinoma invasor (BETHESDA COMMITTEE, THE, 1993a;

BETHESDA COMMITTEE, THE - CURRENT ISSUES, 1993b). Justamente por se situar entre alterações celulares reparadoras e achados citológicos que podem representar uma neoformação maligna de origem glandular, o real significado clínico de AGUS sempre foi obscuro. O diagnóstico citológico de AGUS permanece enigmático para os ginecologistas, não só quanto à conduta terapêutica como à seqüência propedêutica a ser adotada frente a este achado (KURMAN e SOLOMON, 1994). As recomendações para pacientes com este diagnóstico não são universais e, por vezes, são contraditórias (DUSKA et al., 1998; SOLOMON et al., 1998; CHIN et al., 2000; KAFERLE e MALOUIN, 2001; HARE et al., 2003).

Em 2001 o comitê internacional reuniu-se, novamente, para reavaliar o Sistema de Bethesda e rever as dificuldades em algumas classificações. Em relação às atipias glandulares, o consenso resultante optou por excluir o termo AGUS, objetivando minimizar as confusões causadas por este diagnóstico e principalmente definir uma melhor classificação das atipias glandulares. O Sistema de Bethesda de 2001 classificou as anormalidades de células glandulares menos severas que as características citológicas inequívocas de adenocarcinoma, em três categorias: 1) células glandulares atípicas, incluindo células endocervicais, endometriais e células glandulares, categorizadas como atipias glandulares sem outras especificações (termo em inglês: *atypical glandular cells - not otherwise specified - AGC-NOS* ou pela sigla em português: ACG - atipias de células glandulares); 2) células glandulares atípicas incluindo endocervicais ou glandulares, favorecendo neoplasia (termo em inglês: AGC - "*favor neoplasia*", ou ACG -

“favorecendo neoplasia”); 3) adenocarcinoma endocervical *in situ* (AIS) (SOLOMON et al., 2002).

Esta nova categorização das atipias glandulares no Sistema de Bethesda representou um avanço para que ginecologistas e patologistas avaliassem com maior preocupação as atipias glandulares. No entanto, a subclassificação de ACG nas três categorias citadas identifica claramente quais são os critérios, presentes no esfregaço, que deveriam atentar para alterações clinicamente significativas ou verdadeiramente glandulares (WRIGHT et al., 2002).

Esta última classificação do Sistema de Bethesda deixou claro que as lesões originárias do epitélio escamoso não são as únicas a acometerem o colo uterino. As alterações de origem glandular, tanto no colo como no endométrio, também são passíveis de ser detectadas no esfregaço, aumentando a preocupação do ginecologista para com a ACG. Este achado na CO chama a atenção para uma região anatômica da cérvix feminina que habitualmente se localiza fora do alcance visual e da colposcopia, ou seja, o canal endocervical e o endométrio. Há muito, estes fatores têm levado a uma maior preocupação do patologista que interpreta a CO, em relação às células presentes no esfregaço que possam indicar alterações glandulares, procurando elementos que permitam classificar adequadamente os achados (SHINGLETON et al., 1981; BROWN e WELLS, 1986; JAWORSKI, 1990; LEE, 1990).

Além disso, a incidência relativa do adenocarcinoma endocervical tem triplicado nas últimas décadas (PETERS et al., 1986; SCHWARTZ e WEISS, 1986;

McCLUGGAGE, 2003). Enquanto a frequência do carcinoma de células escamosas tem-se reduzido em função da detecção precoce através da CO e tratamento na fase pré-invasora, o adenocarcinoma do colo do útero, ao contrário, tem apresentado contínuo aumento. Passou de 5% de todos os carcinomas invasores do colo do útero para 20%, nos últimos 15 anos. A literatura também mostra que houve um aumento na incidência absoluta deste tipo de neoplasia, nas últimas décadas, em diversos países (SCHWARTZ e WEISS, 1986; AYER et al., 1987; VESTERINEN et al., 1989; McCLUGGAGE, 2003).

Paralelamente ao aumento na incidência do adenocarcinoma do colo do útero, registrou-se também um aumento na detecção de lesões intra-epiteliais glandulares (lesões precursoras de origem glandular), incluindo o adenocarcinoma *in situ*. Este fato ocorreu principalmente devido à mudança de atitude na técnica de coleta da CO, particularmente o uso de escova endocervical, que possibilitou maior amostragem de material da endocérvice (FERRIS et al., 1992; DAVEY et al., 2000; ALVES et al., 2002; CARVALHO et al., 2002).

Esta melhora na adequação da amostra da CO também aumentou a presença, no esfregaço, de células representativas de outras lesões benignas e de processos reparadores, fisiológicos, do colo uterino. Entre os achados histológicos desprovidos de interesse clínico relacionado à neoplasia maligna, têm sido incluídos o reparo celular, a metaplasia tubária, pólipos, hiperplasia microglandular, fenômenos de Arias-Stella, condilomatose do colo, processos inflamatórios crônicos e até mesmo ausência de anormalidades (CURRIE et al., 1994; PISHARODI et al., 1994; CHHIENG et al., 2000a; GHORAB et al., 2000; OBENSON et al., 2000; GEIER et al.,

2001; VERDIANI, 2001; NASUTI, et al., 2002). A presença de achados citológicos representativos destes processos trouxe como consequência dificuldades adicionais na interpretação de atipias glandulares no método de Papanicolaou (YAHR e LEE, 1991; GOFF, et al., 1992; DUCATMAN et al., 1993; HANAU et al., 1997).

As dificuldades para melhor esclarecer as ACG devem-se principalmente à baixa incidência desta alteração. Pelo fato deste termo ser novo e de não haver consenso entre os citopatologistas sobre os critérios citológicos necessários para caracterizar atipias celulares de provável origem glandular que deveriam compor esta entidade, sua incidência exata é difícil de ser calculada. Estima-se que deva variar entre 0,1% a 2,5% de todos os diagnósticos citológicos. Nos estudos de GOFF et al. (1992), as atipias glandulares representaram 0,46% de todos os achados, enquanto NASU et al. (1993), ao avaliar uma amostra equivalente de esfregaços encontraram 2,5% de incidência. No Laboratório de Citopatologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (Caism), da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), durante o período de janeiro a dezembro de 2000, VERDIANI (2001), em cerca de 217.000 lâminas de CO, encontrou 0,2% de atipias glandulares de significado indeterminado. CHHIENG et al. (2001b), avaliaram a incidência destas atipias em esfregaços de três diferentes centros de referência e obtiveram percentuais de 0,16% a 1,00% nas três populações estudadas, com a taxa global de 0,56% em todos os esfregaços examinados.

Outro aspecto referido na literatura é que um percentual elevado das citologias com ACG que representam lesões clinicamente significativas são, na verdade, alterações escamosas e não glandulares, dificultando o estabelecimento

de critérios que orientem adequadamente o diagnóstico destas lesões. Apesar de as mulheres com ACG favorecendo neoplasia apresentarem taxas de 27% a 96% de lesões de alto grau, 9% a 41% daquelas com ACG sem outras especificações também apresentaram este tipo de lesão no resultado histológico (JONES e NOVIS, 2000; CHHIENG et al., 2001b). As lesões clinicamente significativas incluem desde neoplasias intra-epiteliais (NIC) até AIS e adenocarcinoma invasor (ZWEIZIG et al., 1997; CHIN et al., 2000; CHHIENG et al., 2000a; CHHIENG et al., 2001a). Ainda que o diagnóstico de ACG esteja relacionado a uma presença freqüente de alterações clinicamente relevantes, estima-se que apenas de 12% a 46% destas citologias correspondam a alterações verdadeiramente glandulares. Diversos autores têm demonstrado que o achado colpocitológico de ACG, primariamente indica alterações de origem escamosa. Dos achados histológicos clinicamente significativos, cerca de 40% a 68% são representados por lesões escamosas de alto grau (NIC 2 ou NIC 3) (GOFF et al.; 1992; NASU et al., 1992; RAAB et al., 1995; BURJA et al., 1999).

Esta variabilidade de achados histológicos relacionados com os diagnósticos colpocitológicos de ACG traduz toda uma gama de ocorrências fisiológicas e anormais que coexistem no espaço anatômico da cérvix feminina. As características histológicas do canal cervical possibilitam a presença concomitante de reações inflamatórias e infecciosas, metaplasia e lesões escamosas envolvendo as glândulas endocervicais, além das verdadeiras atipias e neoplasias endocervicais. Esta realidade morfofuncional dificulta a interpretação do citopatologista para presença, no esfregaço, de células atípicas com características glandulares,

sem óbvios aspectos de neoplasia ou de processos funcionais desprovidos de significado clínico. Dificulta, também, a análise quanto à origem glandular ou escamosa (BOSE et al., 1994; ZWEIZIG et al., 1997; RAAB, 2000).

Para reduzir as dificuldades de se classificar um esfregaço com ACG, procurou-se estabelecer critérios que indiquem lesões histológicas clinicamente significativas. Uma vasta quantidade de critérios citológicos para distinguir mulheres que apresentem lesões de real significado clínico, tem sido relatado na literatura ao longo do tempo (WILBUR 1995; BURJA et al., 1999; CHHIENG et al., 2000a; RAAB, 2000; HA et al., 2001).

Inicialmente, para uma adequada interpretação das ACG, é imprescindível a presença de células na CO que representem o ambiente endocervical. Isto exige uma melhor qualidade do esfregaço e, portanto, uma coleta mais criteriosa do material. No entanto, a qualidade dos esfregaços nem sempre é adequada o suficiente para permitir ao patologista a identificação dos componentes celulares endocervicais atípicos e eventualmente pseudocriptas podem sediar lesões recobertas por metaplasias escamosas, aumentando as dificuldades de interpretação dos achados (WILBUR, 1995; CHHIENG et al., 2000b).

A utilização de escovas endocervicais para coletas mais representativas da zona de transformação tornou-se técnica obrigatória para obtenção de um esfregaço cervicovaginal de boa qualidade. FERRIS et al. (1992) avaliaram a representatividade de células endocervicais no esfregaço, encontrando número satisfatório destes elementos celulares, quando se utilizou uma rotação de 180º da escova. Outros

autores reforçaram em seus estudos esta idéia, chamando a atenção para a presença de células de origem glandular no esfregaço (ZEFERINO et al., 2000).

Para classificar um esfregaço colpocitológico como ACG, são tidas como importantes as características de células com bordas irregulares, rosetas, faixas celulares, relação núcleo-citoplasma aumentada, núcleos alongados, hipercromasia ou sobreposição celular (DiTOMASSO et al.,1996). A presença de rosetas, mitoses e predomínio de células com relação núcleo-citoplasma maior ou igual a meio, com maior freqüência relacionam-se com AIS ou adenocarcinoma invasor. No entanto, graus leves destes achados podem ser vistos nos esfregaços diagnosticados como ACG. A presença de macronúcleolos ou micronúcleolos, em grande quantidade no esfregaço, pode caracterizar um adenocarcinoma invasor (MULVANY e ÖSTÖR, 1997).

Crítérios como rosetas, hipercromasia e aumento da relação núcleo-citoplasma foram apontados por alguns autores como indicadores mais seguros de lesões clinicamente significativa, em relação aos demais critérios analisados (SIZIOPIKOU et al.,1997). RAAB et al. (1995), no entanto, encontraram células atípicas isoladas, com bordas irregulares e aumento da relação núcleo-citoplasma como fatores indicativos de lesões clinicamente significativas, tendo os mesmos autores confirmado estes achados em 1997.

No entanto, achados intermediários, muitas vezes mostrando graus variados destes critérios considerados “maiores”, freqüentemente representam um problema para o citopatologista. Em mulheres com resultados histológicos revelando processo

glandular reacional, atipia glandular, AIS ou adenocarcinoma invasor, pode-se encontrar nos correspondentes esfregaços colpocitológicos achados comuns como: núcleo alongado, núcleo largo e uniforme, cromatina densa ou citoplasma vacuolado (LEE et al., 1990; BOSE et al., 1994).

A busca por critérios celulares na colpocitologia oncológica que permitam uma subclassificação de atipia glandular tem dado origem a vários estudos. Alguns autores indicaram que determinados critérios citológicos estão relacionados com alterações clinicamente significativas como: achados no esfregaço de células formando multicamadas, cromatina grosseira, bordos nucleares irregulares, alteração da relação núcleo-citoplasma e micronúcleos. Alguns critérios citológicos como alteração da relação núcleo-citoplasma, aumento do tamanho nuclear e citoplasma reduzido de volume são freqüentemente observados juntos. No entanto, nem sempre o aumento do tamanho do núcleo é acompanhado pelo aumento da relação núcleo-citoplasma em células glandulares: pode ocorrer também um aumento na área total do citoplasma (UEKI et al., 1992; SELVAGGI, 1994; BURJA et al., 1999; NASUTI et al., 2002).

Embora ainda não haja um consenso sobre a relação entre cada um destes critérios da CO e a correspondente lesão histológica subjacente, tais critérios há muito foram estudados. Pôde-se verificar nos relatos mais consistentes que os principais critérios utilizados para caracterizar ACG e aqueles mais usados para diferenciar atipias glandulares de eventuais processos escamosos ou benignos são conhecidos (RAAB et al., 1995). Destes, 27 critérios apresentaram melhor capacidade discriminatória, sendo, desde então, os mais usados nos estudos de

ACG (DiTOMASSO et al., 1996; BURJA et al., 1999; CHHIENG et al., 2000a;b; HA et al., 2001). Para racionalizar a análise destes critérios tem sido proposto na literatura uma busca sistemática, descrita a seguir (RAAB et al., 1995).

Análise da arquitetura dos grupos celulares: avaliação da celularidade global do esfregaço, investigação de células atípicas isoladas no esfregaço, estudo dos fragmentos celulares dos “blocos” de células dispostos na lâmina, presença de células dispostas em “plumagem”, presença de rosetas celulares, fragmentos projetando “papilas”, células em “paliçada” ou tiras pseudo-estratificadas, sobreposição celular, retalhos monocamadas, perda da polaridade celular, presença de sinais de metaplasia tubária.

Análise morfológica do citoplasma: presença de células poligonais, o grau de definição dos bordos citoplasmáticos, alterações quantitativas do citoplasma (citoplasma escasso, amplo ou denso), aumento da relação núcleo-citoplasma.

Análise morfológica do núcleo: presença de hipercromasia, irregularidade na membrana nuclear, alterações da espessura da membrana, presença de cromatina grosseira, eucromatina, pleomorfismo, núcleos em charuto, núcleos atípicos nus, alteração de nucléolo, presença de figuras de mitose, disqueratinócitos.

Entretanto, por se tratar de uma categoria indicativa de incertezas na leitura do esfregaço, não existem critérios citológicos que possam ser considerados patognomônicos ou típicos de ACG. Desta forma, muitas vezes estes critérios não são utilizados de maneira sistemática e a classificação do esfregaço é subjetiva. Recentemente, diversos autores têm preferido classificar as ACG em

sugestivas de processo reativo ou sugestivas de processo neoplásico visando um diagnóstico mais claro para o ginecologista. Isto, *a priori*, poderia possibilitar selecionar uma população de pacientes onde as atipias glandulares teriam um significado clínico mais preocupante (SCHINDLER et al., 1998; CENCI e VECCHIONE, 2000). Na prática, entretanto, esta classificação nem sempre ajuda o clínico, uma vez que é freqüentemente arbitrária, pois os critérios utilizados não são claros (MULVANY e ÖSTÖR, 1997; SIZIOPIKOU et al., 1997).

Em estudo recente, HA et al. (2001), revisaram os esfregaços de 82 mulheres com atipias glandulares na CO e as lâminas da avaliação histológica. Os esfregaços foram classificados em três categorias (atipias de células glandulares favorecendo processo reativo; favorecendo neoplasia e sem outras especificações) e os autores concluíram que atipias glandulares estiveram correlacionadas com lesões clinicamente significativas em 41,5% das pacientes estudadas. Entretanto, a subcategoria “sem outras especificações” nos esfregaços, representou um significativo percentual destas pacientes com achados histológicos de significado clínico, sendo a maioria delas com lesões de origem escamosa.

Além disso, a enorme variação interobservador na interpretação destes critérios dificulta mais ainda o valor real da classificação das atipias glandulares sugestivas de processos reativos ou neoplásicos (RAAB et al., 1998; CHHIENG et al., 2000b). Foi encontrada, além de uma grande variabilidade nos critérios usados para a classificação de atipias glandulares, uma significativa gama de diferentes diagnósticos para os mesmos esfregaços, ocorrendo entre 21% a 100% dos

casos (LEE et al., 1995; RAAB et al., 1998). Quando se utilizaram alguns critérios preestabelecidos, a diferença caiu para 10% a 35% dos casos (RAAB et al., 1997).

A utilização de programas de computador na leitura das lâminas de citologia, com um algoritmo preestabelecido denominado *computer neural-network* ou redes neurais, também poderia auxiliar na triagem e subclassificação de atipias glandulares (KAUFMAN et al., 1998). Reavaliando 91 esfregaços classificados como atipias glandulares, através de redes neurais, CHHIENG et al. (2000b), porém, observaram que em 65% daqueles classificados como provavelmente neoplásicos, 11,5% com baixa probabilidade de neoplasia e 10,5% dos normais, as mulheres apresentaram lesões histológicas significativas na investigação subsequente, mantendo um baixo valor preditivo.

Esfregaços especialmente preparados de forma menos espessa e em meio líquido poderiam proporcionar menos resultados falso-positivos e melhor correlação com a histologia. Esses exames são preparados após lavagem e sedimentação da amostra celular obtida no colo uterino. Em cerca de 82.000 citologias foram detectados 0,14% de atipias glandulares, pelo método convencional, e apenas 0,07% com citologia em meio líquido, sendo que o diagnóstico histológico mostrou 14,3% de lesões significativas com este método e apenas 2,8% em mulheres submetidas à coleta e fixação convencional do esfregaço (BAI et al., 2000; HECHT et al., 2002). Em recente estudo avaliando esta grande variabilidade de interpretação entre observadores no diagnóstico de ACG, concluiu-se que, mesmo em preparação em meio líquido, permanece a subjetividade do patologista na definição e caracterização dos critérios citológicos (LEE et al., 2002).

Outras formas de conseguir um diagnóstico mais específico na colpocitologia foram sugeridas, como a morfometria combinada com citopatologia. Em 57 casos avaliados, os núcleos das células glandulares atípicas apresentavam medidas intermediárias entre as citologias normais e as francamente neoplásicas, sendo aproximadamente o dobro das citologias normais e metade das neoplásicas. Apresentavam também maior variabilidade de forma e tamanho entre si. Combinadas com características citológicas como presença de células colunares endocervicais normais, isoladas ou em faixas, ausências de necrose, células atípicas descamadas, grupos papilares, anisonucleose, distribuição irregular de cromatina e hiper Cromasia, forneceriam uma melhor caracterização de atipias glandulares (CENCI et al., 2000).

Métodos auxiliares no diagnóstico de alterações cervicais precursoras de câncer, que eventualmente possam melhor predizer lesões de significado clínico em mulheres com atipias glandulares e de maneira mais acurada que o método tradicional de Papanicolaou, têm sido exaustivamente procurados. Entre estes, destaca-se a detecção do DNA do papilomavírus humano (HPV). Há mais de dez anos tem-se tentado associar este método à propedêutica das lesões cervicais pré-neoplásicas escamosas, já que estudos epidemiológicos têm demonstrado que o HPV é possivelmente o agente causal de todas as NIC. É muito provável que o HPV desempenhe algum papel na carcinogênese cervical das células glandulares, pois tanto atipias glandulares quanto AIS podem ser encontrados associados a lesões escamosas cervicais, indicando um fator etiológico comum (ANCI AUX et al., 1997). Entre 137 mulheres com citologias classificadas como

ACG, RONNETT et al. (1999), detectaram DNA-HPV em 92% daquelas com lesões intra-epiteliais de alto grau e em 100% daquelas com adenocarcinoma *in situ*.

Finalizando, podemos observar que o maior desafio gerado pelo achado destas atipias no esfregaço tradicional para o ginecologista se relaciona com a alta variação de lesões neoplásicas e pré-neoplásicas detectadas nestas mulheres. Embora os achados clinicamente significativos sejam freqüentes, as anormalidades incluem desde atipias cujo significado patológico é ainda desconhecido, até neoplasias invasoras. Estas lesões podem ser glandulares endocervicais, mas freqüentemente são escamosas, podendo também ser endometriais ou ovarianas (CURRIE et al., 1994; GHOUSSOUB e RIMM, 1997; ZWEIZIG et al., 1997; DUSKA et al., 1998; KORN et al., 1998; BURJA et al., 1999; CHENG et al., 1999; DAVEY et al., 2000; CHHIENG et al., 2000a; RAAB, 2000; CHHIENG et al., 2001b).

Para os patologistas, entretanto, observa-se que o diagnóstico citológico de alterações endocervicais ainda não é consensual. Sendo as alterações leves descritas como ACG de determinação recente e achado citológico raro, os estudos são escassos e compostos por pequeno número de casos. No Estado de São Paulo, após a Campanha do Ministério da Saúde (BRASIL, 1998) e da Secretaria da Saúde do Estado (SÃO PAULO, 1998), houve um aumento de mulheres submetidas à coleta de citologia endocervical nos programas de controle de câncer do colo uterino. A condução destes casos pode gerar dúvidas tanto na propedêutica como no tratamento. Entre os principais motivos geradores destas incertezas frente ao diagnóstico de atipias de células glandulares, seguramente se encontram a escassez de definição dos critérios citológicos de maior significado clínico e daqueles critérios

que indicariam lesões verdadeiramente glandulares, em que o ginecologista poderá ter dificuldades em definir um correto seguimento clínico, tendo em vista que, na maioria das vezes, as lesões são endocervicais e de difícil diagnóstico.

Como se pode observar, a busca de critérios ideais para reduzir as incertezas ligadas ao diagnóstico de ACG tem sido motivo de esforços em diversos estudos, incluindo análise multivariada com regressão logística, uso de recursos técnicos e metodológicos variados. Carece, entretanto, de respostas quanto ao papel dos critérios considerados na literatura como importantes na definição de lesões clinicamente significativas e na distinção de lesões glandulares das escamosas. Respostas estas, que possam ajudar o citopatologista a fornecer informações mais específicas aos ginecologistas, frente a este tipo de atipias celulares em um esfregaço de Papanicolaou. Este estudo faz parte de uma linha de pesquisa em atipias de células glandulares no esfregaço colpocitológico, cujo desenho envolve avaliação dos critérios citológicos, colposcopia, aspectos clínicos, correlação histológica e aspectos biológicos relacionados a estes casos.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Identificar critérios morfológicos individuais capazes de diferenciar lesões pré-neoplásicas e neoplásicas das benignas, sem significado clínico, em esfregaços colpocitológicos de mulheres atendidas por atipia de células glandulares e avaliar quais os critérios que melhor diferenciam lesões verdadeiramente glandulares das lesões escamosas.

2.2. Objetivos específicos

1. Identificar quais os critérios morfológicos individuais sugestivos de atipia de células glandulares de maior prevalência no exame citológico.
2. Verificar a associação entre estes critérios e o diagnóstico histológico.
3. Avaliar o desempenho de alguns critérios citológicos na diferenciação das lesões histológicas maiores e intermediárias, das alterações benignas.
4. Avaliar os critérios que melhor diferenciam as lesões verdadeiramente glandulares das escamosas, entre as mulheres com lesões pré-neoplásicas e neoplásicas.

3. Sujeitos e Métodos

3.1. Tipo de estudo

Este é um estudo de corte transversal, parte de uma linha de pesquisa cujo objetivo é avaliar as atipias de células glandulares no esfregaço colpocitológico.

3.2. Seleção dos sujeitos

Foram selecionadas as lâminas de citologia das 154 mulheres atendidas prospectivamente no Caism/Unicamp, de janeiro a dezembro de 2000, por resultado de citologia compatível com atipia de células glandulares de origem indeterminada. O material coletado da região cervicovaginal das pacientes, fixado em lâminas, foi submetido à coloração pelo método de Papanicolaou e avaliadas segundo critérios da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo (SÃO PAULO, 1998), no Laboratório de Citopatologia do Caism, que funciona como serviço de referência para leitura dos esfregaços da colpocitologia oncológica.

Segundo a rotina do Laboratório de Citopatologia do Caism, os critérios utilizados, de forma subjetiva, pelos patologistas que fizeram a leitura inicial dos esfregaços para considerar ACG, incluíam o achado de células glandulares atípicas em pequenos grupos com cinco a dez células com núcleos discretamente aumentados, hipercromasia leve, pequeno nucléolo, bordas celulares mal definidas. Nos casos classificados inicialmente como células glandulares atípicas favorecendo reação, valorizava-se a presença de células ocorrendo em fitas com menor grau de sobreposição, aumento nuclear de até cinco vezes a área do núcleo de uma célula glandular normal, discreto pleomorfismo nuclear e anisocariose, leve hipercromasia, nucléolo freqüentemente presente e abundante citoplasma e bordas distintas. E, finalmente, para caracterizar células glandulares atípicas favorecendo neoplasia utilizava-se a presença de células em lençóis, com perda do padrão de “favo de mel”, fitas ou rosetas, com agrupamento e sobreposição, arranjo nuclear em paliçada, aumento nuclear, alongamento e estratificação evidentes, pleomorfismo nuclear e anisocariose, hipercromasia, cromatina nuclear grosseira, presença de figuras de mitose, núcleos pequenos e inconspícuos.

Inicialmente as lâminas da colpocitologia destas 154 mulheres foram separadas do arquivo do Laboratório de Citopatologia do Caism/Unicamp e receberam um número seqüencial de 1 a 154. As 99 lâminas das secções histológicas foram também separadas do arquivo do Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas (HC) da Unicamp e foram numeradas de maneira não seqüencial, com números correspondentes aos da CO, de 1 a 154.

3.3. Critérios de inclusão

Foram incluídas neste estudo 73 mulheres [(idade mínima 20 anos, máxima 72 anos, média 42 anos (D P 11,9))] com diagnóstico citológico de atipia glandular e que tinham sido submetidas à avaliação histológica por conização ou histerectomia.

3.4. Critérios de exclusão

Foram excluídas deste estudo 55 mulheres por não terem sido submetidas à avaliação histológica; oito por não terem sido submetidas à conização ou histerectomia e dez cujas lâminas da citologia ou histologia não apresentavam qualidade adequada para análise (quebradas ou muito riscadas). Também foram excluídos oito casos após a revisão da lâmina, por não apresentarem no esfregaço elementos que pudessem caracterizar atipias glandulares.

3.5. Coleta de dados

- a) As lâminas dos exames citológicos de rastreamento foram submetidas à revisão, para identificação dos critérios morfológicos utilizados neste estudo. Usaram-se os critérios colpocitológicos relatados na literatura e mais aceitos como parâmetros para categorizar um esfregaço como atipia glandular de significado indeterminado e aqueles critérios aceitos como melhor discriminando alterações glandulares de escamosas e lesões pré-neoplásicas e neoplásicas das alterações benignas e fisiológicas. Para tanto, 28 critérios descritos foram analisados nos esfregaços (RAAB et al., 1995). Estes mesmos critérios foram classificados em presentes e ausentes, e usados como variáveis independentes no presente estudo.

- b)** Para racionalizar a análise das lâminas, os 28 critérios foram classificados em função da sua origem, respectivamente: critérios relacionados à arquitetura celular; critérios citoplasmáticos e critérios nucleares (representados adiante no Quadro 1). Os resultados desta revisão, graduados em ausentes e presentes, foram tabulados na Ficha de Revisão Citológica, criada para o estudo (Anexo 1). Todas as lâminas foram revisadas pelo mesmo patologista, experiente em citopatologia e anatomia patológica cervical, Dra. Maria Cristina Westin, que o fez sem prévio conhecimento do resultado histológico ou de informações clínicas das mulheres envolvidas no estudo.
- c)** Em uma segunda etapa foram revisadas as lâminas de histologia e os achados histológicos foram anotados na Ficha de Revisão de Histologia, elaborada para o estudo (Anexo 2). A coloração das lâminas de biópsias foi realizada pelo método de hematoxilina-eosina e as mesmas foram avaliadas segundo critérios mais recentes da WHO, descritos por SCULLY et al., (1994). Todas estas lâminas foram revisadas por dois observadores: o mesmo observador que fez a revisão das lâminas de CO, sem conhecimento dos laudos dos demais exames histológicos, e pela Professora Doutora Liliana de Angelo Andrade, do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Unicamp. Os achados histológicos foram utilizados como padrão-ouro e classificados como descrito no item relativo à variável dependente.

3.6. Variáveis

3.6.1. Variáveis independentes: critérios citológicos

Conforme descrito previamente, utilizaram-se neste estudo os 28 critérios mais aceitos pelos patologistas como achados citológicos freqüentemente ligados ao diagnóstico de atipias glandulares de significado indeterminado e os critérios

mais usados para diferenciar tais atipias daquelas de origem escamosa. Os critérios analisados em todos os esfregaços estão representados no Quadro 1, onde se encontram separados em função da origem morfológica.

Quadro 1. Critérios da citologia utilizados para classificar o esfregaço.

Arquitetura dos grupos celulares	Critérios citoplasmáticos	Critérios nucleares
Celularidade (número de células glandulares atípicas)	Células poligonais	Hiperchromasia
Células atípicas isoladas	Citoplasma de bordos mal-definidos	Membrana nuclear irregular
Fragmentos celulares	Citoplasma escasso	Membrana nuclear espessa
Plumagem	Citoplasma amplo	Cromatina granular grosseira
Rosetas	Citoplasma denso	Eucromatina
Papilas	Aumento da relação núcleo-citoplasma	Pleomorfismo
Paliçada		Núcleos em charuto
Sobreposição celular		Núcleos atípicos nus
Retalhos monocamadas		Alteração de nucléolo
Perda da polaridade		Figuras de mitose
Metaplasia tubária		Disqueratinócitos

a) Critérios citológicos relativos à arquitetura celular

1. Celularidade: referente ao número de células glandulares alteradas presentes no esfregaço. Considerada presente quando o esfregaço exibiu abundante população celular alterada. Este critério foi considerado ausente quando a celularidade foi baixa, ou seja, houve escassez destas células, conforme critério subjetivo adotado pelo revisor. A celularidade exuberante ocorre tanto em esfregaços exibindo alterações glandulares como escamosas, porém espera-se que alterações neoplásicas de origem glandular exibam mais frequentemente este critério.

- 2. Células atípicas isoladas:** este critério foi considerado presente quando células atípicas, de característica glandular, foram encontradas, não associadas a grupos celulares. Este achado é mais comumente associado a alterações de origem glandular e pode indicar achados benignos.
- 3. Fragmentos celulares:** presentes quando foram vistos no esfregaço grupamentos de células alteradas, coesos, formando “blocos” celulares que imitam os fragmentos teciduais. Espera-se encontrar este critério relacionado a alterações glandulares e menos freqüentemente em alterações escamosas pré-neoplásicas de alto grau (principalmente NIC 3).
- 4. Plumagem:** presença de células distribuídas de forma concêntrica, com os núcleos se projetando exteriormente (para fora do grupamento) e não o citoplasma, como é habitual. Esta disposição morfológica no esfregaço lembra pena de ave. Este critério é esperado em associação com alterações exclusivamente glandulares e foi considerado presente mesmo quando encontrado raramente na lâmina, uma vez que a presença freqüente de plumagem leva a um diagnóstico de lesão mais grave (AIS). É um critério citológico exclusivamente glandular.
- 5. Rosetas:** presença de grupos de células atípicas de característica endocervical, dispostos em blocos concêntricos, de maneira a formar uma estrutura circular, onde cada célula lembra a pétala de uma flor, em torno de pequeno lúmen central. Critério citológico esperado em alterações exclusivamente glandulares.
- 6. Papilas:** grupos celulares formando projeções arredondadas à semelhança da arquitetura glandular visualizada no corte histológico, podendo ou não apresentar elementos do estroma na intimidade destas projeções, o que melhor caracteriza o achado. Caracteriza alteração de origem glandular.
- 7. Paliçada ou tiras pseudo-estratificadas:** grupos celulares com disposição em fileiras, estando as células justapostas lado a lado, lembrando uma

distribuição arquitetural em paliçada, diferenciando-se, porém, da estratificação verdadeira pela sobreposição celular e ausência de enfileiramento das células envolvidas. Este critério também é esperado em alterações de origem glandular.

- 8. Sobreposição celular:** presença de um arranjo arquitetural que contemplou uma hiperpopulação celular em grupos, sobrepostas no esfregaço, umas sobre as outras formando um aglomerado celular, com núcleos em vários níveis de focagem fina ao microscópio. É um critério pouco valorizado quando aparece isoladamente; em conjunto com os demais pode indicar alteração citológica suspeita, ocorrendo mais freqüentemente em alterações glandulares.
- 9. Retalhos em monocamadas:** presença em qualquer ponto do esfregaço, de justaposição celular, em retalho plano, com células atípicas de aspecto morfológico semelhante. Ocorre tanto em alterações escamosas como glandulares, podendo indicar alteração suspeita em achados de ACG.
- 10. Perda da polaridade:** presença de fragmentos ou grupos celulares exibindo células, em qualquer quantidade no esfregaço, que exibiram padrão de distribuição apolar, com células dispostas em eixos ortogonais, com diversos ângulos de distribuição. Este achado citológico pode ocorrer tanto em lesões de origem glandular como escamosa e quando presente indica, geralmente, alteração suspeita.
- 11. Metaplasia tubária:** alterações metaplásicas imitando o epitélio da tuba uterina, com células exibindo o aspecto ciliar de padrão tubário, porém apresentando-se “displásicas”, havendo, portanto, coexistência de sinais citológicos de metaplasia tubária e células atípicas de padrão glandular. Este critério quando isolado indica processo benigno, avaliado neste estudo por se tratar de potencial fator de confusão quando associado a grupamentos com atipias celulares, mesmo escamosas, podendo levar o patologista a classificar este achado como ACG (RAAB et al., 1995).

b) Critérios citológicos relativos aos aspectos citoplasmáticos

- 1. Células poligonais:** presença de células com distorção do seu padrão morfológico habitual, com citoplasma de ângulos agudos, de aspecto poligonal. Critério citológico que pode ocorrer em alterações escamosas ou glandulares.
- 2. Citoplasma de bordos mal-definidos:** presença de células exibindo citoplasma de limites irregulares ou imprecisos em mais de um ponto do esfregaço, sem sinais evidentes de lise ou degeneração do citoplasma. Critério que quando ocorre isoladamente é habitualmente pouco valorizado, quando em associação com os demais critérios, ocorre mais freqüentemente em associação com alterações glandulares.
- 3. Citoplasma escasso:** presença de células atípicas de padrão glandular, apresentando citoplasma retraído, escassamente identificado ao redor do núcleo. Critério que pode ocorrer em alterações escamosas (geralmente indicando células da profundidade do epitélio) ou glandulares. Quando ocorre em grupamento de células exibindo padrão glandular, espera-se associação com lesão histológica de maior gravidade (pré-neoplásicas e neoplásicas).
- 4. Citoplasma amplo:** presença de células de núcleo de volume conservado, porém apresentando menor quantidade de citoplasma que o habitual. É considerado presente, quando visto em mais de um ponto no mesmo grupamento ou em mais de um ponto do esfregaço. Pode ser visto tanto em alterações escamosas como glandulares.
- 5. Citoplasma denso:** presença de células com citoplasma mais delicado e rendilhado, perdendo a textura habitual no esfregaço. Ocorre mais freqüentemente em alterações glandulares.
- 6. Aumento da relação núcleo-citoplasma (aumento N/C):** presença de células com núcleos de volume aumentado em relação ao citoplasma,

sendo esta relação superior a $\frac{1}{2}$. Indica alteração citológica suspeita, podendo ocorrer tanto em alterações de origem glandular como de origem escamosa.

c) Critérios citológicos relativos aos aspectos nucleares

- 1. Hiperchromasia:** acentuação da coloração dos núcleos, em consequência do aumento da quantidade da cromatina nuclear que se cora de azul pela hematoxilina. Ocorre tanto em alterações glandulares como escamosas e pode indicar morfologia suspeita.
- 2. Membrana nuclear irregular:** células com contornos nucleares irregulares, por exibir membrana nuclear com endentações ou sinuosidades. Indica alteração citológica suspeita, tanto de origem glandular como escamosa.
- 3. Membrana nuclear espessa:** células exibindo membrana nuclear de espessura variável, por justaposição irregular de material cromatínico na superfície interna da membrana. Indica alteração citológica suspeita. Pode ocorrer também em processos inflamatórios intensos. Ocorre tanto em alterações de origem glandular como escamosa.
- 4. Cromatina granular grosseira:** presença de células atípicas cujos núcleos perderam a característica ligeiramente granular, habitual da cromatina, apresentando-na mais grosseira e densa. Indica alteração citológica suspeita, tanto de origem glandular como escamosa.
- 5. Eucromatina:** cromatina que não se cora pela hematoxilina, formando espaços claros no interior do núcleo. Este critério é esperado em associação mais freqüente com alteração de origem glandular.
- 6. Pleomorfismo:** células glandulares atípicas que exibiram núcleos com variabilidade de formas e tamanhos. Critério mais freqüentemente

visibilizado em alterações glandulares e, quando presente, espera-se associação com alterações de maior gravidade.

- 7. Núcleos em “charuto”:** presença de células colunares, exibindo núcleos alongados, assumindo aspecto de charuto. Indica alteração citológica de origem glandular.
- 8. Núcleos atípicos nus:** células exibindo atipias nucleares com citoplasma ausente, sem evidências de degeneração, geralmente por fragilidade, restando apenas os núcleos atípicos desnudos. Ocorre mais freqüentemente em alterações glandulares de maior gravidade.
- 9. Alteração de nucléolo:** células apresentando macronúcléolos ou nucléolos irregulares. Este critério é visto mais freqüentemente em alterações glandulares e é esperado que se associe mais com alterações reativas.
- 10. Figuras de mitose:** presença de células exibindo imagens de divisão nuclear. Indica alteração citológica suspeita, tanto de origem glandular como escamosa, mais freqüentemente visibilizado em atipias de origem glandular.
- 11. Disqueratinócitos:** presença de células atípicas, com sinais de queratinização do citoplasma, mas sem a maturidade suficiente para tal. Este critério é esperado em alterações predominantemente escamosas. Quando visibilizado em grupamentos com ACG, espera-se que possa indicar possível origem escamosa da lesão.

As figuras que se seguem ilustram alguns dos critérios morfológicos utilizados no presente estudo:

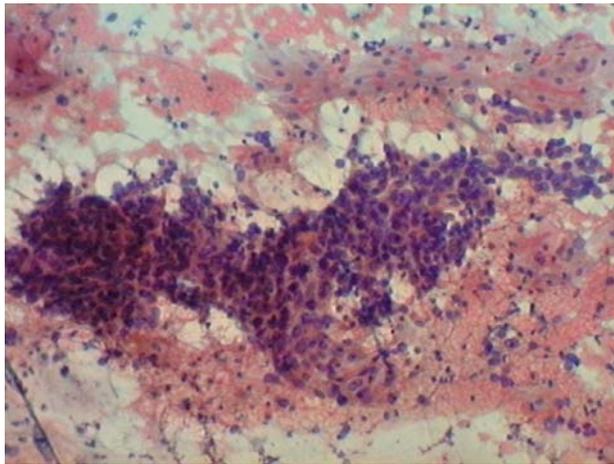


FIGURA 1

Microscopia óptica. Coloração de Papanicolaou. Aumento: 100 vezes. Nota-se acentuada celularidade do esfregaço, células agrupadas formando fragmentos celulares no centro da figura e células isoladas apresentando citoplasmas amplos, finamente vacuolados. Nota-se também “rosetas” celulares evidenciando o componente glandular no extremo esquerdo da figura.

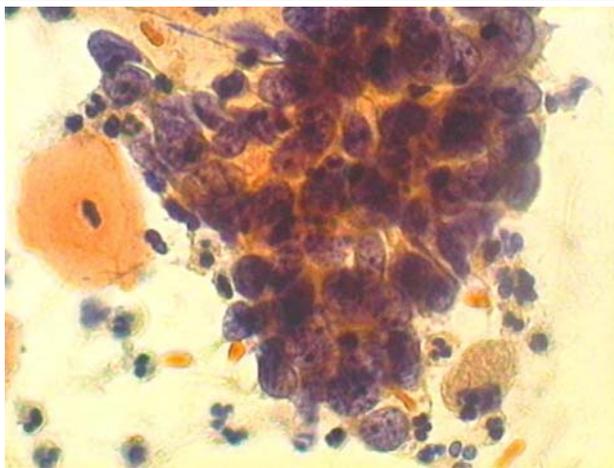


FIGURA 2

Microscopia óptica. Coloração de Papanicolaou. Aumento: 400 vezes. Nota-se esboço de microácinos em meio a intensa celularidade e sobreposição celular, formando grupamento celular em bloco. Células apresentando nucléolos bem evidentes.

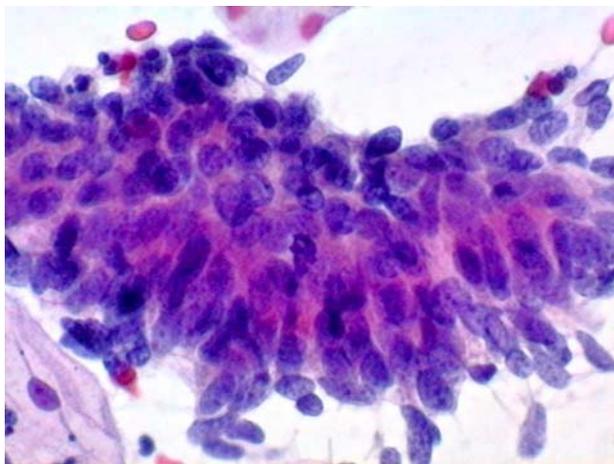


FIGURA 3

Microscopia óptica. Coloração de Papanicolaou. Aumento: 400 vezes. Acentuada celularidade. Há evidências de esboço de plumagem a exemplo da figura anterior. Nota-se também intensa sobreposição celular e hiperchromasia em todo o esfregaço. Na porção inferior da figura, nota-se células exibindo núcleos atípicos alongados que lembram “charutos”.

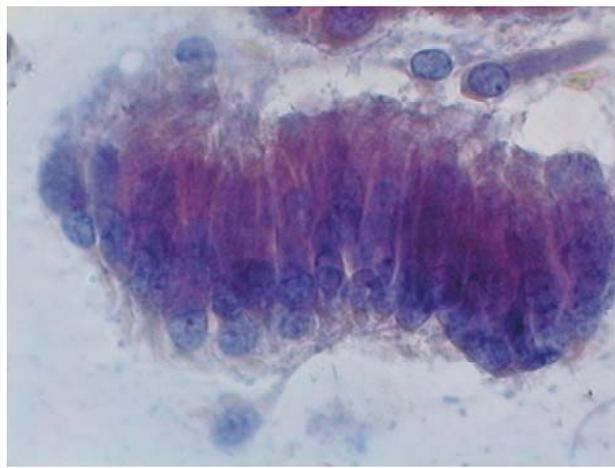


FIGURA 4

Microscopia óptica. Coloração de Papanicolaou. Aumento: 400 vezes. Em meio a intensa celularidade nota-se sobreposição celular, evidenciada por núcleos em diferentes alturas do grupamento, refletindo núcleos em diferentes focagens finas do microscópio eletrônico por diferentes profundidades no esfregaço. Evidencia-se “paliçada” e nas periferias à direita e esquerda da figura, nota-se também, núcleos atípicos volumosos, com alteração da relação núcleo-citoplasmática.

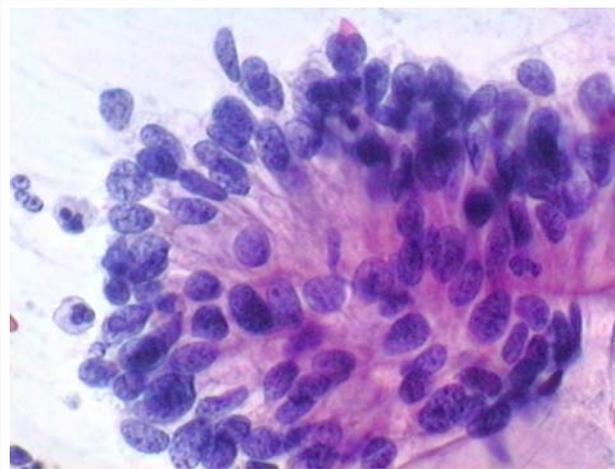


FIGURA 5

Microscopia óptica. Coloração de Papanicolaou. Aumento: 400 vezes. Intensa celularidade. Evidencia-se “plumagem”, com núcleos atípicos projetando-se para o exterior do grupamento. Nota-se também hiper cromasia e pleomorfismo nuclear, com variabilidade de forma e tamanho de diversos núcleos, em todo o grupamento.

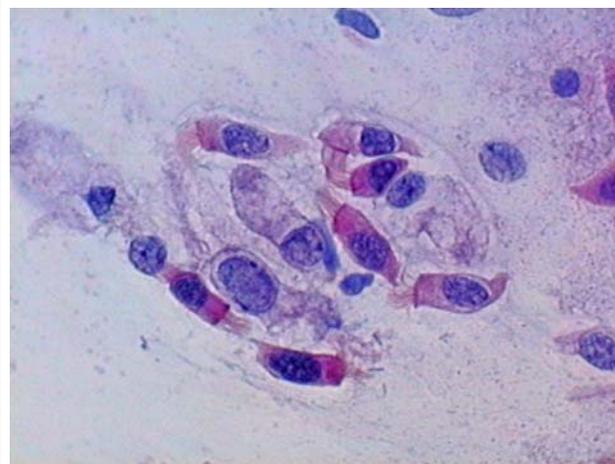


FIGURA 6

Microscopia óptica. Coloração de Papanicolaou. Aumento: 400 vezes. Área de metaplasia tubárea em esfregaço com diagnóstico de ACG. Nota-se células ciliadas, em que evidencia-se placa ciliar e variabilidade de núcleos, confundindo o diagnóstico diferencial.

3.6.2. Variável dependente - padrão-ouro

- **Achados histopatológicos:** Avaliação do espécime histológico pelo método previamente descrito, cujos resultados foram agrupados em:

- **Lesões benignas**

Incluiu os processos reacionais (reparadores) ou cervicites, metaplasias escamosas madura e imatura, metaplasia tubária, hiperplasia microglandular e pólipos endocervicais (Quadro 2).

Quadro 2. Lesões benignas e correspondente descrição anatomopatológica.

Achado Histológico	Descrição
Processo reacional/cervicite	Presença de epitélio com alterações reativas, benignas, associado ou não a intenso infiltrado inflamatório no córion.
Metaplasia escamosa	Epitélio pavimentoso estratificado com maturação preservada (metaplasia escamosa madura) ou imaturo.
Metaplasia tubária	Epitélio com transformação metaplásica de padrão tubário, sem atipias.
Hiperplasia microglandular	Presença de epitélio glandular hiperplásico com arquitetura formando glândulas.
Pólipo endocervical	Hiperplasia polipóide do epitélio endocervical, acompanhado por projeção do estroma.

- **Lesões pré-neoplásicas e neoplásicas**

Incluiu as neoplasias intra-epiteliais (NIC 1, NIC 2 e NIC 3), AIS do colo e do endométrio, adenocarcinoma invasor, carcinoma escamoso invasor e carcinoma adenoescamoso (Quadro 3).

Quadro 3. Lesões pré-neoplásicas e neoplásicas e correspondente descrição anatomopatológica

Achado Histológico	Descrição
NIC 1-HPV	Epitélio estratificado metaplásico com células atípicas no terço basal Alterações histológicas HPV induzida, com coilocitose.
NIC 2 ou 3	Epitélio estratificado com células indiferenciadas e desarranjo arquitetural ocupando os dois terços inferiores a toda a espessura do epitélio escamoso
NIC 3 com extensão glandular	Células indiferenciadas e desarranjo arquitetural ocupando todo a espessura do epitélio, com extensão da lesão histológica sobre áreas glandulares, recobrimdo-as.
Adenocarcinoma <i>in situ</i> do colo	Epitélio glandular com indiferenciação e desarranjo arquitetural, sem comprometimento da membrana basal.
Adenocarcinoma <i>in situ</i> do endométrio	Revestimento epitelial endometrial com o mesmo padrão acima, sem invasão da membrana basal.
Adenocarcinoma invasor do endométrio	Células endometriais de características malignas com sinais evidentes de invasão além da membrana basal
Adenocarcinoma invasor do colo	Células glandulares malignas cervicais, com sinais inequívocos de invasão da membrana basal.
Carcinoma escamoso	Células escamosas malignas com invasão além da membrana basal
Carcinoma adenoescamoso	Presença de ambas as linhagens celulares malignas com comprometimento além da membrana basal

– **Resultado histológico final:** para análise estatística com as metodologias especificadas adiante, os achados histopatológicos foram reclassificados de duas formas. Em uma primeira etapa como:

- Lesões benignas: conforme descritas acima;
- Lesões pré-neoplásicas: incluiu NIC1, NIC2 e NIC3 e alterações glandulares *in situ*;
- Lesões neoplásicas: incluiu as neoplasias invasoras.

Em uma segunda etapa, apenas as lesões pré-neoplásicas e neoplásicas foram reclassificadas em:

- Lesões glandulares: quando apresentaram alterações anatomopatológicas predominantemente de origem glandular, incluiu AIS, adenocarcinoma invasor e carcinoma adenoescamoso;
- Lesões escamosas: quando o espécime histológico apresentou alterações de origem predominantemente escamosa, incluiu todos os demais achados histopatológicos pré-neoplásicos e neoplásicos.

3.7. Processamento de dados

Os dados foram anotados em uma ficha especialmente desenhada para o estudo. Após o preenchimento, as fichas pré-codificadas foram ordenadas numericamente para arquivamento, revisadas manualmente para se detectar possíveis erros de preenchimento e de seleção, que foram corrigidos. Após esta fase, os dados anotados na ficha foram digitados em um programa EXCEL para

microcomputador especialmente desenhado para este estudo (Anexo 3). Após a digitação foram realizadas tabelas descritivas para verificação da consistência dos dados para cada variável do estudo. Algumas variáveis sofreram recodificação para possibilitar melhor análise estatística, conforme especificado na definição das variáveis e conceitos.

3.8. Análise estatística

O desempenho de cada critério citológico na determinação do risco de lesão clinicamente significativa e de lesão verdadeiramente glandular foi calculado utilizando-se uma análise de regressão logística *stepwise* e árvore de decisão multimodal. Na análise estatística, utilizou-se o programa SAS de microcomputador, versão 8.0, para a regressão logística e o programa “**SPSS-Answer Decision Tree**” versão 2.1, para análise conforme este método. A análise por regressão logística forneceu a relação entre as variáveis independentes e o padrão-ouro através do *odds ratio*, e a análise por árvore de decisão definiu o melhor “caminho” para se confirmar ou excluir o padrão-ouro (variáveis dependentes) baseado nos critérios citológicos (variáveis independentes). Estas duas metodologias de análise estatística foram utilizadas para avaliar os critérios relacionados com lesões pré-neoplásicas e neoplásicas (BRIEMAN et al., 1984; HOSMER E LEMESHOW, 2000).

Quando a associação entre cada critério e a variável glandular, expressa da forma sim ou não, foi apresentada na forma de tabelas 2x2, verificou-se que 15 destas tabelas apresentavam zeros em alguma das suas caselas. Este efeito

ocorreu como consequência do número reduzido de casos glandulares entre os malignos (nove casos) e impediu o ajuste de um modelo de regressão logística que objetive a busca de um conjunto de critérios capazes de distinguir os casos glandulares dos não glandulares. Dentro deste intuito, a análise via árvore de decisão mostrou-se uma técnica mais adequada, por permitir o uso de dados que contêm zeros no cruzamento das variáveis preditoras com a variável dependente. Por este motivo, a análise multivariada para distinguir os critérios citológicos que apresentaram associação com achado de lesões glandulares foi realizada apenas através de árvore de decisão e não de regressão logística (BRIEMAN et al., 1984).

Os conceitos estatísticos e matemáticos utilizados na regressão logística estão resumidos no Anexo 4, e os conceitos que fundamentam a análise por árvore de decisão foram resumidos no Anexo 5. Foi considerado o nível de significância estatística de 5% para todas as análises.

3.9. Aspectos éticos

Os programas de controle de câncer cérvico-uterino têm basicamente duas formas de atuação: oferecer periodicamente a colpocitologia oncológica às mulheres e oferecer a propedêutica complementar para o diagnóstico e tratamento das lesões neoplásicas cervicais pré-invasoras e invasoras. Este protocolo de pesquisa tem como finalidade principal o segundo objetivo descrito. Desta forma pode ser considerado ético, visto que se propõe a avaliar a acurácia dos exames utilizados na propedêutica diagnóstica das lesões cervicais glandulares. Esta investigação

exigiu a colaboração da paciente que deveria submeter-se a um exame ginecológico no Ambulatório de Oncologia Ginecológica do Caism. No entanto, esta cooperação que possibilitou a coleta dos dados à pesquisa não colocou a mulher sob risco nem lhe criou inconveniente, excluindo-se o gasto de tempo e o transporte para o serviço.

A pesquisa manteve o anonimato da mulher e a aceitação da paciente em participar do estudo, uma vez que a ficha de identificação foi destacada e destruída após o término da coleta de dados. Incluiu também o direito de ser tratada e seguida por outro ginecologista após o diagnóstico. A não aceitação na participação no estudo não implicou a perda dos direitos iniciais rotineiramente oferecidos pelo ambulatório. A participação da paciente foi realizada exclusivamente após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Foram cumpridas as recomendações do *Guiding Medical Doctors in Biomedical* (DECLARAÇÃO DE HELSINKE III, 2000). O protocolo desta pesquisa e de toda a linha de pesquisa que envolveu o presente estudo foi submetida à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa da FCM - Unicamp e obteve parecer favorável, sendo aprovado sem restrições (Parecer n. 172/99).

4. Resultados

Das 73 pacientes estudadas, 38 (52%) apresentaram lesões benignas, desprovidas de significado clínico oncológico. Entre as 35 (48%) pacientes com lesões pré-neoplásicas e neoplásicas, 26 (74%) apresentaram achados histológicos compatíveis NIC. Sete pacientes (19%) apresentaram AIS (sendo seis do colo do útero e uma do endométrio) e duas (5%) câncer cervical invasor (Tabela 1).

Observou-se, também, que classificando os resultados histológicos finais pré-neoplásico e neoplásico em relação à origem da alteração encontrada, nove pacientes (26%) apresentaram alterações realmente glandulares. As 26 pacientes restantes (74%) apresentaram alterações escamosas.

Inicialmente serão apresentadas três tabelas descritivas, referentes à presença dos achados morfológicos individuais da citologia. Na Tabela 2 observou-se que entre os critérios relativos à arquitetura dos grupos celulares, a celularidade moderada e intensa na lâmina ocorreu em mais de 2/3 dos esfregaços (82%). A presença de sobreposição celular, um número expressivo de fragmentos celulares e achado na lâmina de retalhos monocamadas, também ocorreram com elevada

frequência, em cerca de 2/3 dos esfregaços analisados. Por outro lado, a presença de plumagem, rosetas, papilas e metaplasia tubária ocorreu em menos de 10% dos esfregaços analisados.

TABELA 1
DISTRIBUIÇÃO DE 73 MULHERES SEGUNDO O RESULTADO HISTOLÓGICO FINAL

Histológico	n	%
Processo reacional ou cervicite	31	86
Metaplasia escamosa	2	4
Metaplasia tubária	2	4
Hiperplasia microglandular	1	2
Pólipo endocervical	2	4
Total de lesões benignas	38	100
NIC 1/HPV	13	37
NIC 2 ou 3 com ou sem extensão glandular*	13	37
Adenocarcinoma <i>in situ</i> do colo	6	17
Adenocarcinoma <i>in situ</i> do endométrio	1	3
Adenocarcinoma invasor do colo	1	3
Ca adenoescamoso	1	3
Total de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas	35	100

*Sendo 6 casos com extensão glandular

TABELA 2
DISTRIBUIÇÃO DOS ESFREGAÇOS SEGUNDO OS CRITÉRIOS REFERENTES À ARQUITETURA DOS GRUPOS CELULARES

Critério morfológico	n (73)	%
Celularidade	60	82
Células atípicas isoladas	27	37
Fragmentos celulares	46	63
Plumagem	6	8
Rosetas	5	7
Papilas	3	4
Paliçada	11	15
Sobreposição celular	49	67
Retalhos monocamadas	55	75
Perda da polaridade	29	40
Metaplasia tubária	5	7

Entre os critérios citoplasmáticos a revisão dos esfregaços revelou que a irregularidade nos bordos foi o achado mais freqüente, tendo ocorrido em cerca de 2/3 das lâminas examinadas. Achado citológico de citoplasma escasso, citoplasma denso e aumento da relação núcleo-citoplasma foram os menos freqüentes e ocorreram em cerca de 1/3 do total de casos (Tabela 3).

TABELA 3
DISTRIBUIÇÃO DOS ESFREGAÇOS SEGUNDO OS CRITÉRIOS CITOPLASMÁTICOS

Critério morfológico	n (73)	%
Células poligonais	34	47
Citoplasma de bordos mal-definidos	49	67
Citoplasma escasso	26	36
Citoplasma amplo	39	53
Citoplasma denso	25	34
Aumento núcleo-citoplasma	24	33

Entre os critérios nucleares, a presença de hiperchromasia foi o achado mais freqüente nos esfregaços que exibiram atipias glandulares, tendo ocorrido em mais de 2/3 dos casos. Outro critério de maior prevalência foi o pleomorfismo. Os núcleos em charuto foram encontrados em apenas 8% dos casos (Tabela 4).

TABELA 4
DISTRIBUIÇÃO DOS ESFREGAÇOS SEGUNDO OS CRITÉRIOS NUCLEARES

Critério morfológico	n (73)	%
Hiperchromasia	52	71
Membrana nuclear irregular	28	38
Membrana nuclear espessa	24	33
Cromatina granular grosseira	29	40
Eucromatina	15	20
Pleomorfismo	45	62
Núcleos em charuto	6	8
Núcleos atípicos nus	27	37
Alteração de nucléolo	24	33
Figuras de mitose	9	12
Disqueratinócitos	13	18

Em uma segunda etapa serão mostrados os resultados da análise associativa entre os critérios morfológicos individuais da citologia e a presença de lesões neoplásicas e pré-neoplásicas. Entre os critérios referentes à arquitetura celular, observou-se que a presença de células atípicas isoladas no esfregaço foi o critério que isoladamente apresentou maior grau de associação com os achados histológicos de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas (OR 11,2 IC 95% 3,4-35,8). A presença de perda de polaridade celular (OR 10,2 IC 95% 3,3-31,2) e a celularidade do esfregaço (OR 6,7 IC 95% 1,3-33,0) foram dois critérios que também apresentaram forte associação com lesões histológicas de maior significado clínico. Com menor força de associação, embora também significativos, a presença de fragmentos (OR 3,4 IC 95% 1,2-9,3) e a sobreposição celular (OR 3,2 IC 95% 1,1-9,2) também estiveram associados com a presença de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas. Os

achados de plumagem e rosetas apareceram em esfregaços isolados, cujo resultado histológico revelou lesões histológicas pré-neoplásicas e neoplásicas, e o tamanho amostral não possibilitou avaliar a relação precisa destes critérios citológicos com achados histológicos em uma análise univariada (Tabela 5).

TABELA 5
DISTRIBUIÇÃO DOS ESFREGAÇOS SEGUNDO OS CRITÉRIOS DA
ARQUITETURA CELULAR E O RESULTADO HISTOLÓGICO FINAL

Critério morfológico	Lesões pré-neoplásica e neoplásica		Lesão benigna		OR (IC 95%)
	n	%	n	%	
Celularidade	33	94	27	71	6,7 (1,3-33,0)
Celulas atípicas isoladas	22	63	5	13	11,2 (3,4-35,8)
Fragmentos celulares	27	77	19	50	3,4 (1,2- 9,3)
Plumagem	6	17	0	0	17,0 (0,9- 313)*
Rosetas	5	14	0	0	13,9 (0,7- 261)*
Papilas	2	6	1	3	2,2 (0,1-25,9)
Paliçada	6	17	5	13	1,4 (0,3- 4,9)
Sobreposição celular	28	80	21	55	3,2 (1,1- 9,2)
Retalhos monocamadas	29	83	26	68	2,2 (0,7- 6,8)
Perda da polaridade	23	66	6	16	10,2 (3,3-31,2)
Metaplasia tubária	3	9	2	5	1,7 (0,2-10,7)
TOTAL (n)	(35)		(38)		

(*)O *odds ratio* associado a estes critérios foi estimado conforme aproximação que acrescentou ½ em cada tabela 2X2. Entretanto, os IC 95% nestes casos possuem uma amplitude muito grande, indicando que o tamanho amostral não foi suficientemente grande para estimar com precisão o grau de associação entre estes critérios e o resultado histológico final.

Na avaliação dos critérios da CO referentes aos aspectos morfológicos do citoplasma notou-se que a mudança da relação núcleo-citoplasma, com aumento do núcleo em relação ao citoplasma, foi o achado no esfregaço que apresentou, isoladamente, maior associação com os achados histológicos de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas (OR 17,5 IC 95% 4,4-68,1). O encontro

de citoplasma escasso no esfregaço apresentou segundo maior grau isolado de associação com lesões histológicas de significado clínico (OR 5,3 IC 95% 1,8-15,1). Por outro lado, a presença de citoplasma denso não apresentou significância estatística na determinação destes achados histológicos (Tabela 6).

TABELA 6
DISTRIBUIÇÃO DOS ESFREGAÇOS SEGUNDO OS CRITÉRIOS
CITOPLASMÁTICOS E O RESULTADO HISTOPATOLÓGICO FINAL

Critério morfológico	Lesões pré-neoplásica e neoplásica		Lesão benigna		OR (IC 95%)
	n	%	n	%	
Células poligonais	20	57	14	37	2,3 (0,8- 5,8)
Citoplasma de bordos mal-definidos	25	71	24	63	1,5 (0,5- 3,9)
Citoplasma escasso	19	54	7	18	5,3 (1,8-15,1)
Citoplasma amplo	21	60	18	47	1,7 (0,6- 4,2)
Citoplasma denso	12	34	13	34	1,0 (0,3- 2,6)
Aumento núcleo-citoplasma	21	60	3	8	17,5 (4,4-68,1)
TOTAL (n)	(35)		(38)		

Os critérios nucleares sugestivos de ACG que apresentaram maior associação com as lesões histológicas pré-neoplásicas e neoplásicas foram núcleos atípicos nus (OR 11,2 IC 95% 3,4-35,8), disqueratinócitos (OR 8,3 IC 95% 1,6-40,6) irregularidade da membrana nuclear (OR 6,6 IC 95% 2,2-19,2), cromatina granular grosseira (OR 5,6 IC 95% 2,0-15,8), pleomorfismo nuclear (OR 4,9 IC 95% 1,7-14,1) e membrana nuclear espessa (OR 3,1 IC 95% 1,1-8,8). A presença de núcleos atípicos “em charuto” foi notada em esfregaço celular isolado, não possibilitando uma

estimativa satisfatória da sua associação com lesões histológicas pré-neoplásicas e neoplásicas, em uma análise univariada, na presente amostra (Tabela 7).

TABELA 7
DISTRIBUIÇÃO DOS ESFREGAÇOS SEGUNDO OS CRITÉRIOS
NUCLEARES E O RESULTADO HISTOPATOLÓGICO FINAL

Critério morfológico	Lesões pré-neoplásica e neoplásica		Lesão benigna		OR (IC 95%)
	n	%	n	%	
Hipercromasia	25	71	27	71	1,0 (0,3- 2,8)
Membrana nuclear irregular	21	60	7	18	6,6 (2,2-19,2)
Membrana nuclear espessa	16	46	8	21	3,1 (1,1- 8,8)
Cromatina granular grosseira	21	60	8	21	5,6 (2,0-15,8)
Eucromatina	8	23	7	18	1,3 (0,4- 4,1)
Pleomorfismo	28	80	17	45	4,9 (1,7-14,1)
Núcleos atípicos em charuto	6	17	0	0	17,0 (0,9- 313)*
Núcleos atípicos nus	22	63	5	13	11,2 (3,4-35,8)
Alteração de nucléolo	14	40	10	26	1,9 (0,6- 5,0)
Figuras de mitose	7	20	2	5	4,5 (0,8-23,4)
Disqueratinócitos	11	31	2	5	8,3 (1,6-40,6)
TOTAL (n)	(35)		(38)		

(*)O odds ratio associado a estes critérios foi estimado conforme aproximação que acrescentou ½ em cada tabela 2X2. Entretanto, os IC95% nestes casos possuem uma amplitude muito grande, indicando que o tamanho amostral não foi suficientemente grande para estimar com precisão o grau de associação entre estes critérios e o resultado histológico final.

Ainda em uma análise univariada, a presença de núcleos atípicos nus foi o critério que isoladamente determinou, ao mesmo tempo, forte indicação de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas quando presente e forte indicação de lesão histológica benigna quando ausente. Observou-se também que a associação do critério aumento do núcleo em relação ao citoplasma com a presença de núcleos atípicos nus mostrou melhor relação com lesões histológicas pré-neoplásicas e neoplásicas quando ambos

se encontraram presentes no esfregaço. Quando nenhum dos dois critérios foi visualizado, a possibilidade do resultado histológico ser benigno foi maior (Tabela 8).

TABELA 8
DISTRIBUIÇÃO DOS ESFREGAÇOS SEGUNDO A PRESENÇA DE NÚCLEOS NUS E AUMENTO DA RELAÇÃO NÚCLEO CITOPLASMA E O RESULTADO HISTOPATOLÓGICO FINAL

Critério morfológico		Resultado histológico				OR (IC 95%)
Núcleos atípicos nus	Aumento da relação núcleo-citoplasma	Lesão significativa		Lesão benigna		
		n	%	n	%	
Presente	Ausente	2	92	3	97	15,0 (1,4-150)
	Presente	20	8	2	3	
Ausente	Ausente	12	9	32	60	2,7 (0,1- 46,1)
	Presente	1	91	1	40	
TOTAL (n)		(35)		(38)		

Na Tabela 9 observou-se que, utilizando um modelo de regressão logística multivariada com seleção *stepwise*, ajustado pela idade e considerando-se todos os critérios, com exceção de rosetas, plumagem e núcleo atípico em charuto, o aumento da relação núcleo-citoplasma e a presença de disqueratinócitos foram os dois critérios que determinaram o achado de lesões histológicas pré-neoplásicas e neoplásicas.

TABELA 9
RESULTADO DO MODELO LOGÍSTICO COM SELEÇÃO *STEPWISE* AJUSTADO PELA IDADE SEGUNDO OS CRITÉRIOS DA COLPOCITOLOGIA ONCOLÓGICA E O RESULTADO HISTOLÓGICO FINAL

Crítérios morfológicos	OR	(IC 95%)
Aumento núcleo-citoplasma	18,2	(4,2 - 79,4)
Disqueratinócitos	9,9	(1,5 - 64,2)

Em uma terceira etapa serão mostrados os resultados da análise associativa entre os critérios morfológicos individuais da citologia e a presença de lesão verdadeiramente glandular entre as mulheres com alterações neoplásicas e pré-neoplásicas.

Quando se avaliou a relação entre os critérios da arquitetura dos grupos celulares – embora os OR obtidos tenham sido muito elevados para células atípicas isoladas, papilas e perda de polaridade – nenhum destes critérios apresentou uma associação significativa, provavelmente devido ao tamanho da amostra (Tabela 10).

TABELA 10
DISTRIBUIÇÃO DAS 35 MULHERES COM LESÕES NEOPLÁSICAS E PRÉ-NEOPLÁSICAS, SEGUNDO OS CRITÉRIOS DA ARQUITETURA CELULAR E A PRESENÇA DE LESÕES VERDADEIRAMENTE GLANDULARES

Critério morfológico	Lesão glandular		Lesão escamosa		OR (IC 95%)
	n	%	n	%	
Celularidade	9	100	24	92	1,9 (0,08- 44,2)*
Células atípicas isoladas	9	100	13	50	19,0 (1,0 -360,2)*
Fragmentos celulares	9	100	18	69	8,7 (0,4 -168,0)*
Plumagem	3	33	3	12	3,8 (0,6 - 84)
Rosetas	3	33	2	8	6,0 (0,8 - 44,3)
Papilas	2	22	0	0	17,7 (0,7 -409,3)*
Paliçada	2	22	4	15	1,7 (0,2 - 9,6)
Sobreposição celular	9	100	19	73	7,3 (0,3 -141,9)*
Retalhos monocamadas	8	89	21	81	1,9 (0,1 - 18,9)
Perda da polaridade	9	100	14	54	16,4 (0,8 -310,7)*
Metaplasia tubária	0	0	3	12	0,3 (0,01- 75)
TOTAL (n)	(9)		(26)		

(*)O odds ratio associado a estes critérios foi estimado conforme aproximação que acrescentou ½ em cada tabela 2X2. Entretanto, os IC 95% nestes casos possuem uma amplitude muito grande, indicando que o tamanho amostral não foi suficientemente grande para estimar com precisão o grau de associação entre estes critérios e o resultado histológico final

Em relação aos critérios citoplasmáticos apenas a presença de citoplasma escasso foi significativamente associado com lesões histológicas verdadeiramente glandulares (OR=10,9, IC 95% 1,2-100,4), conforme Tabela 11.

TABELA 11
DISTRIBUIÇÃO DAS 35 MULHERES COM LESÕES NEOPLÁSICAS E PRÉ-NEOPLÁSICAS, SEGUNDO OS CRITÉRIOS CITOPLASMÁTICOS E A PRESENÇA DE LESÕES VERDADEIRAMENTE GLANDULARES

Critério morfológico	Lesão glandular		Lesão escamosa		OR (IC 95%)
	n	%	n	%	
Células poligonais	6	67	14	54	1,7 (0,3- 8,4)
Citoplasma de bordos mal-definidos	8	89	17	65	4,2 (0,4- 39,4)
Citoplasma escasso	8	89	11	42	10,9 (1,2-100,4)
Citoplasma amplo	6	67	15	58	1,5 (0,2- 7,2)
Citoplasma denso	3	33	9	35	0,9 (0,1- 4,7)
Aumento núcleo-citoplasma	8	89	13	50	8,0 (0,8- 73,4)
TOTAL (n)	(9)		(26)		

Na Tabela 12, a presença de membrana nuclear espessa e a alteração dos nucléolos apresentaram associação significativa com achado histológico de lesões verdadeiramente glandulares.

TABELA 12

DISTRIBUIÇÃO DAS 35 MULHERES COM LESÕES NEOPLÁSICAS E PRÉ-NEOPLÁSICAS, SEGUNDO OS CRITÉRIOS NUCLEARES E A PRESENÇA DE LESÕES VERDADEIRAMENTE GLANDULARES

Critério morfológico	Lesão glandular		Lesão escamosa		OR (IC 95%)
	n	%	n	%	
Hiperchromasia	9	100	16	62	12,1 (0,6-230,4)*
Membrana nuclear irregular	9	100	12	46	22,0 (1,2-418,0)*
Membrana nuclear espessa	7	78	9	35	6,6 (1,1- 38,7)
Cromatina granular grosseira	8	89	13	50	8,0 (0,8- 73,4)
Eucromatina	2	22	6	23	0,9 (0,1- 5,9)
Pleomorfismo	7	78	21	81	0,8 (0,1- 5,3)
Núcleos em charuto	2	22	4	15	1,6 (0,2- 10,5)
Núcleos atípicos nus	9	100	13	50	19,0 (1,0-360,2)*
Alteração de nucléolo	7	78	7	27	9,5 (1,5- 57,2)
Figuras de mitose	4	44	3	12	6,1 (1,0- 36,4)
Disqueratinócitos	4	44	7	27	2,2 (0,4- 10,5)
TOTAL (n)	(9)		(26)		

(*)O odds ratio associado a estes critérios foi estimado conforme aproximação que acrescentou ½ em cada tabela 2X2. Entretanto, os IC95% nestes casos possuem uma amplitude muito grande, indicando que o tamanho amostral não foi suficientemente grande para estimar com precisão o grau de associação entre estes critérios e o resultado histológico final

Na última análise estatística apresentada, nos Gráficos 1, 2 e 3, os critérios citológicos estão sendo apresentados na forma de árvore de decisão. Em uma análise multivariada, utilizando os achados histológicos dicotomizados em lesões pré-neoplásicas e neoplásicas ou benignas, como variável dependente, e os critérios da citologia como variáveis independentes, construíram-se estas árvores de decisão visando identificar seqüências de eventos na análise do esfregaço de Papanicolaou, classificado como ACG, que apontem para lesões histológicas

de significado clínico ou não. Foram ajustadas árvores de decisão baseadas nestes critérios e os resultados dispostos em ordem hierárquica de *odds ratio*.

O Gráfico 1 mostra o resultado final após “podas” de decisões apoiadas nos eventos clínicos desejados. Nota-se que a variável “aumento do núcleo em relação ao citoplasma”, em concordância com os resultados da regressão logística, apareceu em primeiro plano nos níveis de decisão. Este critério foi seguido de disqueratinócitos no segundo nível de decisão. Por este gráfico nota-se que o aumento do núcleo em relação ao citoplasma foi o critério que apresentou maior associação com lesões histológicas pré-neoplásicas e neoplásicas ($p < 0,001$).

A árvore de decisão resultante apresentou dois níveis de decisão. Deste resultado final de ajuste nota-se que, quando o critério “aumento do núcleo em relação ao citoplasma” encontrou-se presente, a associação com lesões histológicas pré-neoplásicas e neoplásicas apresentou significância estatística. Quando este critério encontrava-se ausente no esfregaço, o critério seguinte apontado pela significância estatística foi a presença de disqueratinócitos. No segundo nível de decisão da árvore acima, na ausência do primeiro critério e presença deste segundo, a associação com lesões pré-neoplásicas e neoplásicas apontou uma estatística qui-quadrado de 4,8 ($p = 0,02$).

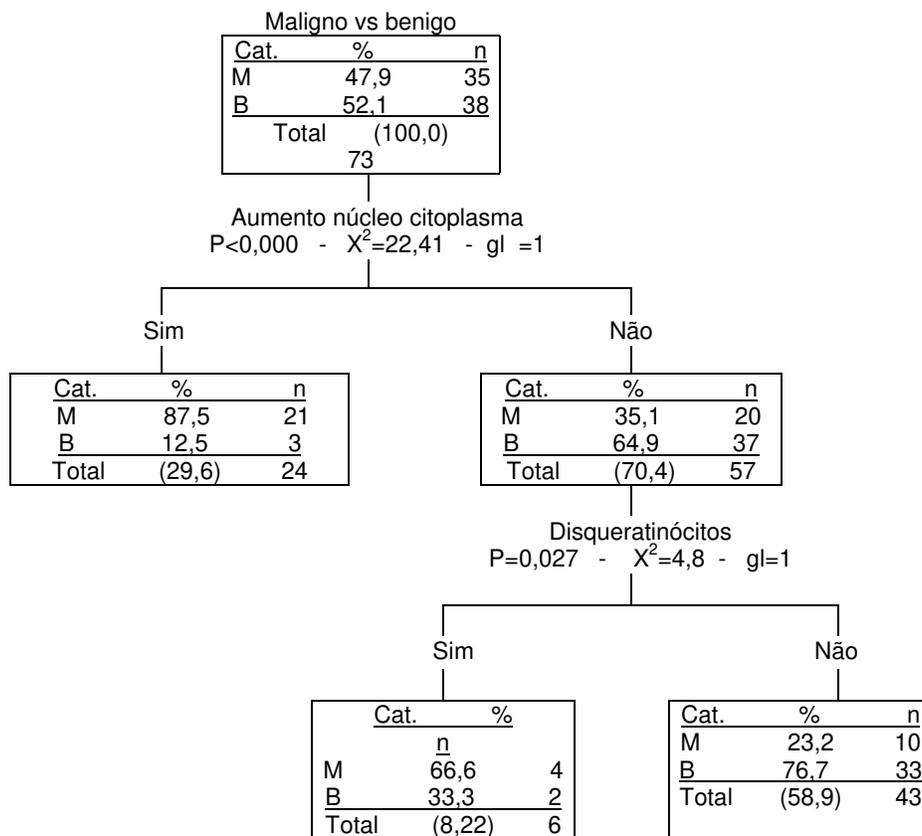
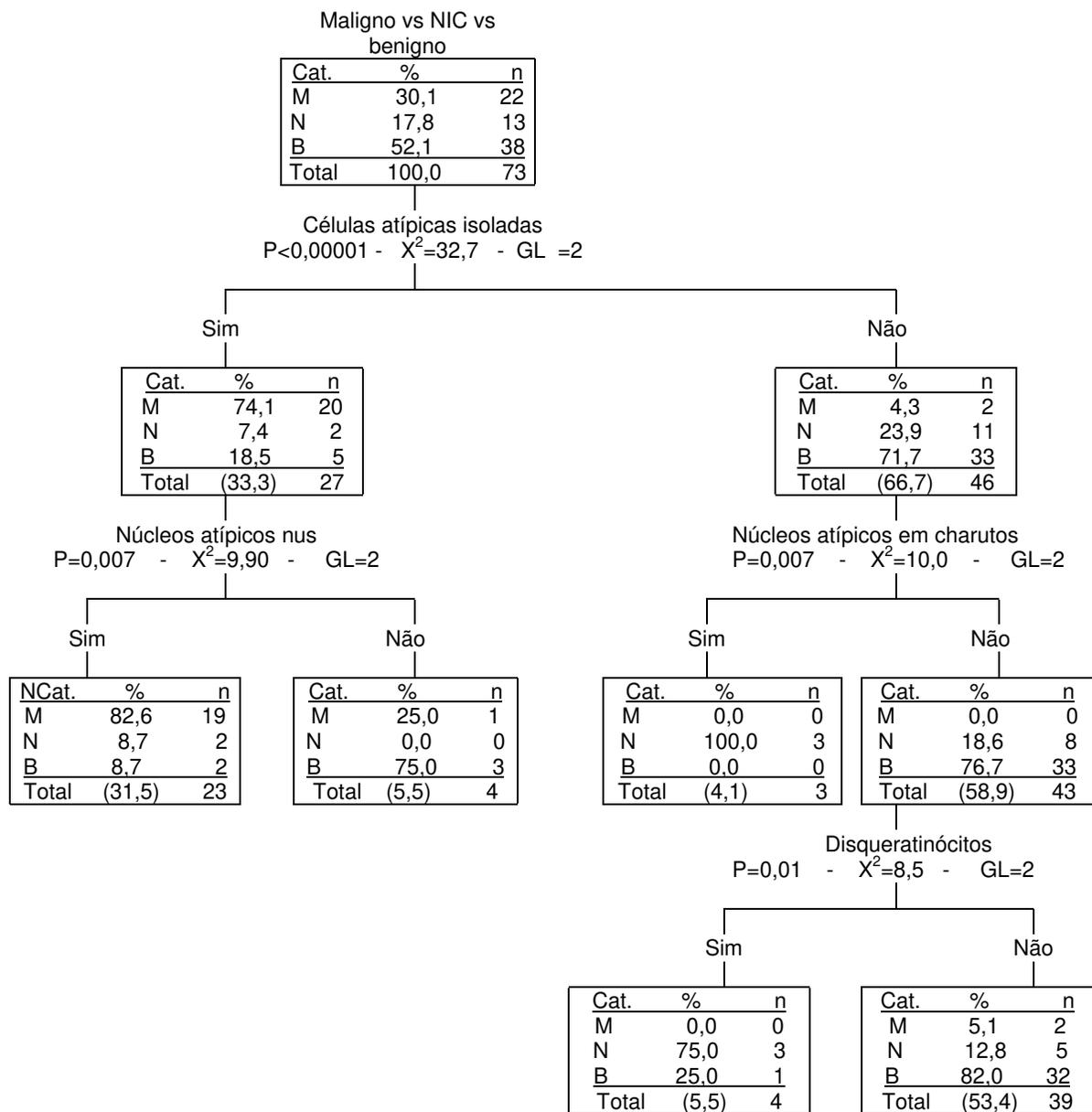


Gráfico 1. *Árvore de decisão contemplando os critérios morfológicos dos esfregaços, onde se utilizaram os achados histológicos, categorizados como alterações benignas (b) e lesões pré-neoplásicas e neoplásicas (m), onde os ramos da esquerda representam as decisões quando o critério citológico em questão foi encontrado presente no esfregaço, e os ramos da direita quando este se encontrava ausente na lâmina da CO. Gl representou o grau de liberdade utilizado.*

Uma nova análise multivariada foi realizada reclassificando a variável dependente achados histológicos em três níveis: alterações histológicas benignas, lesões pré-neoplásicas, incluindo NIC 1, NIC 2 e NIC 3, e lesões neoplásicas propriamente ditas.

A árvore de decisão resultante deste novo ajuste demonstrou que a presença de células atípicas isoladas no esfregaço sugestivo de ACG esteve significativamente ($p < 0,001$) associada com lesões histológicas pré-neoplásicas e neoplásicas. Em um próximo nível de decisão, a presença de núcleos atípicos nus foi o segundo critério identificado quando havia células atípicas no esfregaço. Nestas condições, a ausência de núcleos atípicos nus relacionou-se com achados de lesões histológicas neoplásicas ($p < 0,001$) e a presença deste segundo critério identificou tanto achados histológicos de lesões pré-invasoras como neoplásicas, na presente amostra. Quando não havia células atípicas isoladas no esfregaço, o critério decisório de segundo nível, encontrado na árvore ajustada, foi a presença de núcleos atípicos em charuto ($p < 0,01$) e, na ausência deste último, a presença de disqueratinócitos foi o critério decisório de maior associação estatística com lesões pré-neoplásicas e neoplásicas (Gráfico 2).



Em uma análise multivariada utilizando os achados histológicos dicotomizados em alterações de origem glandular e alterações de origem escamosa como variável dependente e os critérios morfológicos citológicos como variáveis independentes, construiu-se uma árvore de decisão visando identificar seqüências de eventos na análise do esfregaço de Papanicolaou classificado como ACG, que apontassem para lesões histológicas de origem glandular. Foram ajustadas árvores de decisão baseadas nestes critérios e os resultados dispostos em ordem hierárquica de estatística qui-quadrado.

O Gráfico 3 mostra o resultado final. Nota-se que a presença de membrana nuclear irregular apareceu em primeiro plano nos níveis de decisão e ainda que, na ausência deste critério, todos os casos da amostra eram de origem glandular ($p < 0,001$).

Na presença do critério acima, a árvore de decisão resultante apontou a presença do critério nucléolos no segundo nível de decisão. Na ausência deste segundo critério, 80% dos casos da amostra eram de origem escamosa ($p = 0,002$).

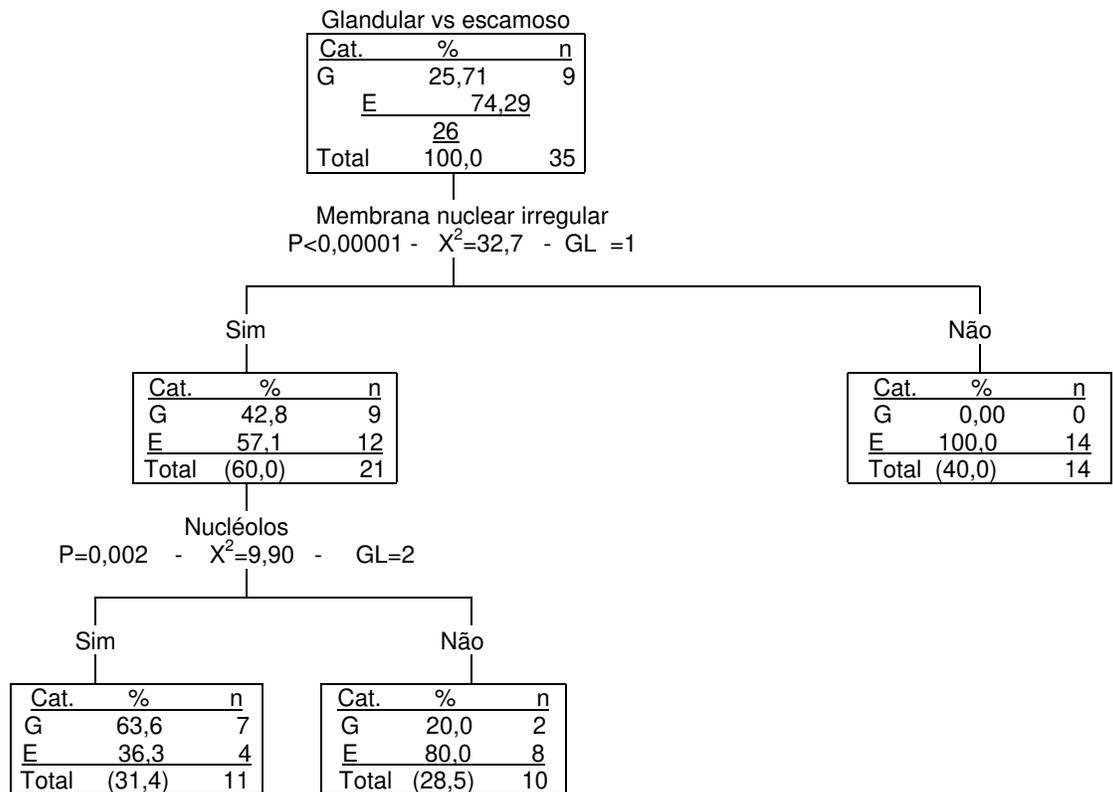


Gráfico 3. *Árvore de decisão contemplando os critérios morfológicos dos esfregaços, onde se utilizaram os achados histológicos, categorizados como alterações de origem escamosa (E) e alterações de origem glandular (G), onde o ramo da esquerda representa a decisão quando o critério citológico em questão foi encontrado no esfregaço e o ramo da direita quando este se encontrou ausente na lâmina da CO. Gl representou o grau de liberdade utilizado.*

5. Discussão

No presente estudo, quando o esfregaço citológico apresentou um diagnóstico de atipias de células glandulares, embora a maior celularidade, presença de células atípicas isoladas, fragmento celulares, sobreposição celular, perda da polaridade, citoplasma escasso, membrana nuclear irregular ou espessa, cromatina granular os grosseira, pleomorfismo, núcleos atípicos nus e disqueratinócitos estivessem significativamente associados com a presença de lesão histológica pré-neoplásica ou neoplásica, o aumento da relação núcleo-citoplasma foi o critério morfológico individual que apresentou, maior associação com a presença de doença na conização ou histerectomia. Também observamos que a presença de núcleos atípicos nus associados com este aumento da relação núcleo-citoplasma, juntos no mesmo esfregaço, aumentou a associação com lesões histológicas clinicamente significativas.

A análise de regressão logística manteve o aumento da relação núcleo-citoplasma como de maior associação com o achado anatomopatológico de maior significado clínico, seguido do critério nuclear disqueratinócito. A análise por árvore de decisão, realizada na amostra populacional deste estudo, também apontou este

mesmo critério citológico (aumento da relação núcleo-citoplasma) como primeiro nível de decisão para considerar um esfregaço com atipias glandulares inconclusivas como de maior risco para representar lesões de potencial neoplásico. Assim, se fosse adotado somente este critério para estabelecer o diagnóstico de lesão clinicamente significativa em uma CO de rastreamento com atipias glandulares, a confirmação histológica de lesão clinicamente significativa na peça do cone ou histerectomia seria próxima de 90%.

Quanto à identificação das lesões verdadeiramente glandulares, na análise univariada, apenas a presença de citoplasma escasso, membrana nuclear espessa e alteração de nucléolo foram os critérios que isoladamente se associaram com resultado histológico de alteração glandular pré-neoplásica ou neoplásica. A presença de rosetas celulares, critério classicamente associado com lesões glandulares na literatura (RAAB et al., 1997; 1998; RAAB, 2000), no presente estudo ocorreu em apenas 33% das mulheres com lesões de origem glandular e 8% em associação com lesões escamosas. Através da árvore de decisão, a presença de membrana nuclear irregular foi o critério que melhor diferenciou as lesões verdadeiramente glandulares daquelas de origem escamosa. Quando este critério encontrou-se ausente no esfregaço, a peça de conização ou curetagem revelou lesões de origem escamosa na grande maioria dos casos. A mesma árvore de decisão apontou no segundo nível a definição dos limites do citoplasma, quando o critério rosetas celulares encontrou-se presente. Nestas circunstâncias, a ausência de células com irregularidades nos bordos citoplasmáticos associou-se com lesões escamosas em 100% dos casos.

A diferenciação entre lesões pré-neoplásicas e neoplásicas e lesões benignas é importante e de grande valia tanto para o patologista que se depara com o esfregaço sugestivo de ACG quanto para o ginecologista, que deverá assumir a melhor conduta para esta paciente. Embora um número relativamente alto dessas pacientes apresente lesões de significado clínico preocupante, as mulheres com estas lesões histológicas não podem ser, *a priori*, diferenciadas daquelas com alterações histológicas benignas. Assim, uma busca por critérios citológicos que possam ajudar clínicos e patologistas pode trazer benefícios a estas pacientes. Diversos autores têm procurado fazer esta correlação e identificar os critérios que possivelmente ajudem nesta diferenciação. Os resultados são por vezes divergentes (RAAB et al., 1995; BURJA et al., 1999; HA et al., 2001).

Apesar de diversos autores, em relatos retrospectivos, terem procurado exaustivamente elucidar os critérios citológicos de ACG, até mesmo definindo uma gama que deve ser procurada pelo patologista, nenhum deles o fez de forma prospectiva e utilizando uma metodologia com árvore de decisão que pode ser útil no momento de avaliar estes critérios no esfregaço de Papanicolaou. BOSE et al. (1994); RAAB et al. (1995); BURJA et al. (1999), entre outros, avaliaram estes critérios através de regressão logística multivariada, buscando aqueles de maior utilidade em prever lesões pré-neoplásicas e neoplásicas. O método logístico tem a vantagem de examinar estes dados em uma rigorosa e cega análise estatística, aumentando a confiabilidade nos resultados obtidos.

Pudemos observar, também, que o critério citoplasmático de aumento do núcleo em relação ao citoplasma e o critério nuclear de presença de

disqueratinócitos foram os apontados pelos dois métodos estatísticos de análise multivariada utilizados, com maior associação com lesões histológicas pré-neoplásicas e neoplásicas. Este achado está de acordo com vários autores, que há muito já apontavam, utilizando regressão logística, estes e outros critérios citoplasmáticos e nucleares, como irregularidade da membrana nuclear, sendo indicativos de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas (BOSE et al., 1994; RAAB et al., 1995). A presença de células atípicas isoladas e cromatina grosseira, são apontados por outros autores como critérios de maior força na determinação de malignidade (GOFF et al., 1992; CHHIENG et al., 2000a). No presente estudo estes critérios tiveram forte associação com lesões pré-neoplásicas e neoplásicas em uma análise univariada, perdendo, porém, a força nesta associação quando analisados em conjunto com os demais fatores.

Entretanto, a análise em árvore de decisão além de trazer em sua confecção uma rigorosa metodologia estatística, também aponta o “caminho” a ser seguido pelo patologista frente a determinado critério encontrado em uma lâmina sugestiva de atipias glandulares de significado indeterminado.

É um fato a ausência de uniformidade entre patologistas na classificação dos achados citológicos da CO, a ponto de motivar um consenso reunindo os principais especialistas e associações de classe no Sistema de Bethesda (BETHESDA COMMITTEE, THE, 1993a; BETHESDA COMMITTEE, THE - CURRENT ISSUES, 1993b). Em relação às atipias glandulares, anteriormente denominada AGUS, esta falta de critérios uniformes são ainda mais marcantes. Além disso, os critérios utilizados para a classificação dos esfregaços são por

vezes subjetivos. Neste estudo, a análise revisional das lâminas de CO de rastreamento inicialmente diagnosticadas como ACG, foi realizada pelo mesmo observador.

Procurou-se evitar quantificações dos critérios de forma sistemática, utilizando apenas presente ou ausente, adotados pelos patologistas ao encontrar elementos que possam sugerir atipias glandulares. Apesar disto ter representado uma certa dificuldade na qualificação e quantificação das variáveis independentes uma sistematização mais rigorosa não é realizada rotineiramente pelos patologistas. Buscou-se, assim, reproduzir a mesma situação em que estes esfregaços poderiam ser lidos na rotina assistencial.

Com os resultados obtidos neste estudo podemos inferir que, ao analisar um esfregaço com atipias glandulares, se o patologista deparar-se com a presença de núcleo aumentado em relação ao citoplasma, esta paciente deverá ter um seguimento diferenciado e uma investigação propedêutica mais agressiva, pois provavelmente trata-se de lesões pré-neoplásica e neoplásica. Por outro lado, se a lâmina apresentar atipias glandulares de significado indeterminado e não for encontrado o critério acima, a árvore de decisão indicou que o patologista, neste exemplo, deverá procurar por achados citológicos de hipercromasia. Se este segundo critério encontrar-se presente, novamente a possibilidade de tratar-se de lesão clinicamente significativa é elevada.

RAAB et al. (1995) e WILBUR (1995), entre outros, têm argumentado há muito tempo que a baixa incidência de atipias glandulares e a escassez de estudos com número significativos de casos têm dificultado estabelecer critérios que

subclassifiquem esta entidade e facilitem tanto o diagnóstico como a condução clínica dessas pacientes. Por outro lado, controvérsias e confusões têm sido provocadas pela presença destas células atípicas no esfregaço, inicialmente tidas como glandulares pelo patologista. A possibilidade de tratar-se de lesões de origem glandular aumenta a dúvida quanto à conduta clínica adequada dessas mulheres. A endocérvice, sede mais freqüente deste tipo de lesão histológica, freqüentemente se encontra fora do alcance visual do ginecologista em uma avaliação clínica rotineira. Entretanto, no presente estudo o diagnóstico citológico de ACG esteve relacionado com lesões de origem verdadeiramente glandular em apenas 1/4 dos casos. Este achado não é novidade, pois é consenso entre os observadores que a grande maioria das citologias sugestivas de ACG são, na verdade, alterações escamosas, principalmente neoplasia intra-epitelial escamosa (GOFF et al., 1992; LEE et al., 1995; RAAB et al., 1995; KENNEDY et al., 1996; EDDY et al., 1997; BURJA et al., 1999; CHENG et al., 1999; KIM et al., 1999; RONNETT et al., 1999; CHHIENG et al., 2000a; CHIN et al., 2000; OBENSON et al., 2000; SOOFER e SIDAWY, 2000; CHHIENG et al., 2001a;b; HA et al., 2001; VERDIANI, 2001; HARE et al., 2003).

Neste estudo, a árvore de decisão apontou o critério presença de membrana nuclear irregular como o de maior associação com lesões verdadeiramente glandulares. Entretanto, este é um achado muito freqüente em qualquer esfregaço com alterações morfológicas, sejam elas escamosas ou glandulares (WILBUR, 1995; CHHIENG et al., 2000a). Neste sentido, a utilização da árvore de decisão contribui para melhor definir esfregaços sugestivos de lesões histológicas glandulares

pois, indicou que, quando este critério encontra-se presente, o patologista deverá procurar por nucléolos, pois na presença deste critério, a probabilidade de se tratar de lesão de origem verdadeiramente glandular foi muito elevada.

Podemos concluir que a categoria diagnóstica cervicovaginal de ACG é composta por um amplo espectro de lesões malignas e benignas. Em mulheres com ACG na colpocitologia, a prevalência de alterações de caráter inflamatório e neoplasias intra-epiteliais cervicais de origem escamosa é alta; entretanto, pode ser encontrado AIS ou neoplasias invasoras, tanto escamosas como glandulares. Mais da metade das mulheres deste estudo apresentaram diagnóstico histológico de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas.

Para o tratamento e seguimento clínico, duas distinções importantes são a separação entre alterações benignas e lesões pré-neoplásicas, e neoplásicas e entre lesões escamosas e verdadeiramente glandulares. A metodologia de árvore de decisão pode ajudar o patologista a identificar os critérios de maior importância nesta distinção, bem como pode apontar o melhor “caminho” para conduzi-lo a este raciocínio. Os critérios-chaves apontados pela regressão logística e a seqüência de critérios direcionados pela árvore de decisão são ferramentas extremamente úteis em prover um meio para esta distinção.

Estamos atualmente continuando nesta linha de pesquisa, com novos estudos prospectivos para avaliar o papel da árvore de decisão na definição *a priori* dos esfregaços sugestivos de ACG. Também estamos estudando outros marcadores diagnósticos como citologia em base líquida ou detecção do DNA-

HPV para consolidar o conhecimento neste campo. Acreditamos que o presente estudo foi útil em contribuir de forma significativa para o aumento do conhecimento atual sobre atipias glandulares na CO de rastreamento, sem claras evidências de neoplasia ou de processos reparativos. Avaliamos também o desempenho de cada um dos critérios mais utilizados pelos patologistas no diagnóstico de ACG, utilizando uma citologia colhida nas condições mais próximas possíveis da realidade econômica e social brasileira e dos programas governamentais de prevenção do câncer do colo do útero.

6. Conclusões

1. Entre os critérios da CO mais utilizados para classificar ACG de significado indeterminado, a presença de celularidade elevada, fragmentos celulares, sobreposição celular e retalhos de monocamadas foram os critérios morfológicos mais freqüentes da arquitetura celular. Em relação aos critérios citoplasmáticos, a irregularidade dos bordos, células poligonais e citoplasma amplo foram os achados mais encontrados. E finalmente, em relação aos núcleos, a hipercromasia e o pleomorfismo foram os critérios mais importantes no esfregaço de ACG.
2. Na análise univariada, entre os critérios referentes à arquitetura celular, a celularidade, presença de células atípicas isoladas, fragmentos, sobreposição celular e perda polar estiveram significativamente associados com a presença destas lesões histológicas pré-neoplásicas e neoplásicas. Entre os critérios citoplasmáticos, o aumento da relação núcleo-citoplasma apresentou uma associação muito alta com lesões histológicas pré-neoplásicas e neoplásicas e a presença de citoplasma escasso também mostrou uma associação

significativa, embora menor. Entre os critérios nucleares analisados, a presença de membrana nuclear irregular ou espessa, cromatina grosseira, pleomorfismo, núcleos atípicos nus e a presença de disqueratinócitos estiveram significativamente associados com a presença lesões histológicas pré-neoplásicas e neoplásicas. Na análise multivariada, tanto por regressão logística como por árvore de decisão, o aumento da relação núcleo-citoplasma foi o critério de maior associação com as lesões histológicas pré-neoplásicas e neoplásicas, seguido pela presença de disqueratinócito.

3. A presença de células atípicas isoladas no esfregaço foi o critério morfológico que melhor identificou as lesões pré-neoplásicas nos achados histológicos.

4. Entre as lesões pré-neoplásicas e neoplásicas, a presença de irregularidade da membrana nuclear foi o critério que melhor identificou lesão histológica puramente glandular.

7. Referências Bibliográficas

ALVES, A.L.L.; ALMEIDA, G.M.; MELO, V.H. Qualidade da amostra citológica. *Femina*, 30:157-62, 2002.

ANCIAUX, D.; LAWRENCE, W.D.; GREGOIRE, L. Glandular lesions of the uterine cervix: prognostic implications of human papillomavirus status. *Int J Gynecol Pathol*, 16:103-10, 1997.

AYER, B.; PACEY, F.; GREENBERG, M. The cytologic diagnosis of adenocarcinoma in situ of the cervix uteri and related lesions. II. Microinvasive adenocarcinoma. *Acta Cytol*, 32:318-24, 1988.

BAI, H.; SUNG, C.J.; STEINHOFF, M.M. ThinPrep Pap Test promotes detection of glandular lesions of the endocervix. *Diagn Cytopathol*, 23:19-22, 2000.

BETHESDA COMMITTEE, THE. The Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. *Acta Cytol*, 37:115-24, 1993a.

BETHESDA COMMITTEE, THE. CURRENT ISSUES: The 1991 Bethesda system for reporting cervical/vaginal diagnoses. *Diagn Cytopathol*, 9:235-93, 1993b.

BOSE, S.; KANNAN, V.; KLINE, T.S. Abnormal endocervical cells. Really abnormal? Really endocervical? *Am J Clin Pathol*, 101:708-13, 1994.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas De Saúde, Programa Nacional de Combate Ao Câncer de Colo Uterino, Núcleo de Coordenação Nacional. – **Programa Nacional de Combate ao Câncer. Diretrizes básicas para a organização do programa.** p.1-5, 1998.

BRASIL. Ministério da Saude, Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativas de incidência e mortalidade por câncer no Brasil 2000** (Sistema de Informação sobre Mortalidade – SIM). Rio de Janeiro: INCA; 2000.

BREEN, N.; WAGENER, D.K.; BROWN, M.L.; DAVIS, W.W.; BALLARD-BARBASH, R. Progress in cancer screening over a decade: Results of cancer screening from the 1987, 1992, and 1998 National Health Interview Surveys. **J Natl Cancer Inst**, 93:1704-13, 2001.

BRIEMAN, L.; FRIEDMAN, J.H.; OLSHEN, R.A.; STONE, C.J. Classification na Regression Tress. **Wadworth & Brooks/Cole Advanced Books** – Pacific Grove, California, 1984.

BROSO, P.R.; BUFFETTI, G. The papanicolaou classification in the Bethesda system (National Cancer Institute, Bethesda, Maryland). **Minerva Ginecol**, 45:557-63, 1993.

BROWN, L.R.J.; WELLES, M. Cervical glandular atypia associated with squamous intraepithelial neoplasia: A premalignant lesion? **J Clin Pathol**, 39:22-8, 1986.

BURJA, I.T.; THOMPSON S.K.; SAWYER, W.L.; SHURBAJI, M.S. Atypical glandular cells of undetermined significance on cervical smears. A study with cytohistologic correlation. **Acta Cytol.**, 43:351-6, 1999.

CARVALHO, N.S.; PIAZZA, M.J.; COLLAÇO, L.M.; CHUERY, A.C.S.; UTIDA, G.M.; SCHWARZ, R.; SCHWARZ JR, G. Citologia oncológica. Qual a metodologia ideal de coleta? **Femina**, 30:9-12, 2002.

CENCI, M.; VECCHIONE, A. Atypical squamous and glandular cells of undetermined significance (ASCUS and AGUS) of the uterine cervix. ***Anticancer Res***, 20:3701-7, 2000.

CENCI, M.; MANCINI, R.; NOFRONI, I.; VECCHIONE, A. Endocervical atypical cells of undetermined significance. I. Morphometric and cytologic characterization of cases that "cannot rule out adenocarcinoma in situ". ***Acta Cytol***, 44:319-26, 2000.

CHENG, R.F.; HERNANDEZ, E.; ANDERSON, L.L.; HELLER, P.B.; SHANK, R. Clinical significance of a cytologic diagnosis of atypical glandular cells of undetermined significance. ***J Reprod Med***, 44:922-8, 1999.

CHHIENG, D.C.; ELGERT, P.A.; CANGIARELLA, J.F.; COHEN, J.M. Clinical significance of atypical glandular cells of undetermined significance. A follow-up study from an academic medical center. ***Acta Cytol***, 44:557-66, 2000a.

CHHIENG, D.C.; ELGERT, P.A.; XIONG, Y.; CANGIARELLA, J.F.; COHEN, J.M. Use of computer-assisted rescreening as an ancillary tool to subclassify AGUS cervical smears. ***Diagn Cytopathol***, 23:165-70, 2000b.

CHHIENG, D.C.; ELGERT, P.A.; CANGIARELLA, J.F.; COHEN, J.M. Variation in the incidence of AGUS between different patient populations. ***Acta Cytol***, 45:287-99, 2001a.

CHHIENG, D.C.; ELGERT, P.A.; COHEN, J.M.; CANGIARELLA, J.F. Clinical significance of atypical glandular cells of undetermined significance in postmenopausal women. ***Cancer***, 93:1-7, 2001b.

CHIN, A.B.; BRISTOW, R.E.; KORST, L.M.; WALTERS, A.; LAGASSE, L.D. The significance of atypical glandular cells on routine cervical cytologic testing in a community-based population. ***Am J Obstet Gynecol***, 182:1278-83, 2000.

CURRIE, M.M.; CASON, Z.; BALIGA, M.; LEMOS, L.B. The significance of atypical glandular cells on Papanicolaou smears: an eight-year follow-up study. **Acta Cytol**, 38:810, 1994.

DAVEY, D.D.; WOODHOUSE, S.; STYER, J.; MODY, D. Atypical epithelial cells and specimen adequacy: current laboratory practices of participants in the college of American pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology. **Arch Pathol LabMed**, 124:203-11, 2000.

DECLARAÇÃO DE HELSINKE III: Sobre os princípios éticos para pesquisas em seres humanos. (online) Edimburgo, Escócia, 2000 (citada em 7 de outubro de 2000). Avaliável na Internet: <http://www.ibemol.com.br/declarações/helsinque>

DiTOMASSO, J.P.; RAMZY, I.; MODY, D.R. Glandular lesions of the cervix. Validity of cytologic criteria used to differentiate reactive changes, glandular intraepithelial lesions and adenocarcinoma. **Acta Cytol.**, 40:1127-35, 1996.

DRAIN, P.K.; HOLMES, K.K.; HUGHES, J.P.; KOUTSKY, L.A. Determinants of cervical cancer rates in developing countries. **Int J Cancer**, 100:199-205, 2002.

DUCATMAN, B.S.; WANG, H.H.; JONASSON, J.G.; HOGAN, C.L.; ANTONIOLI, D.A. Tubal Metaplasia: A cytologic study with comparasion to other neoplastic and noneoplastic conditions of the endocervix. **Diag Cytopathol**, 9:98-105, 1993.

DUSKA, L.R.; FLYNN, C.F.; CHEN, A.; WHALL-STROJWAS, D.; GOODMAN, A. Clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance on cervical cytology. **Obstet. Gynecol.**, 91:278-82, 1998.

EDDY, G.L.; STRUMPF, K.B.; WOJTOWYCZ, M.A .; PIRAINO, P.S.; MAZUR, M.T. Biopsy findings in five hundred thirty-one patients with atypical glandular cells of uncertain significance as defined by the Bethesda system. **Am J Obstet Gynecol**, 177:1188-95, 1997.

FERRIS, D.G.; BERREY, M.M.; ELLIS, K.E.; PETRY, L.J.; VOXNAES, J.; BEATIE, R.T. The optimal technique for obtaining a Papanicolaou smear with the cervix-brush. **J Fam Pract**, 34:276-80, 1992.

GEIER, C.S.; WILSON, M.; CREASMAN, W. Clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance. **Am J Obstet Gynecol**, 184:64-9, 2001.

GHORAB, Z.; MAHMOOD, S.; SCHINELLA, R. Endocervical reactive atypia: A histologic-cytologic study. **Diagn Cytopathol**, 22:342-6, 2000.

GHOUSSOUB, R.A.D.; RIMM, D.L. Degree of dysplasia following diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance is influenced by patients history and type of follow-up. **Diagn Cytopathol**, 17:14-9, 1997.

GOFF, B.A.; ATANASOFF, P.; BROWN, E.; MUNTZ, H.G.; BELL, D.A.; RICE, L.W. Endocervical glandular atypia in Papanicolaou smears. **Obstet Gynecol**, 79:101-4, 1992.

HA, S.Y.; CHO, H.; OH, Y.H.; LEE, J.M.; SUH, K. S. Cytologic and histologic correlation of atypical glandular cells of undetermined significance. **J Korean Med Sci**, 16:214-9, 2001.

HANAU, C.A.; BEGLEY, N.; BOBBO, M. Cervical endometriosis: A potential pitfall in the evaluation of glandular cells in cervical smears. **Diagn Cytopathol**, 16:274-80, 1997.

HARE, A.A.; DUNCAN, A.R., SHARP, A.J. Cytology suggestive of glandular neoplasia : outcomes and suggested management. **Cytopathology**, 14:12-8, 2003.

HEALTH CANADA. Health Protection Branch. Laboratory Center for Disease Control Cancer in Canada. **Estimated number of cases**, 1998. Disponível na Internet: <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/bc>.

HECHT, J.L.; SHEETS, E.E.; LEE, K.R. Atypical glandular cells of undetermined significance in conventional cervical/vaginal smears and thin-layer preparations. **Cancer**, 96:1-4, 2002.

HOSMER, J.D.W.; LEMESHOW, S. **Applied logistic regression**. 2^a ed., New York: John Wiley & Sons; 2000, 392p.

JAWORSKI R.C. Endocervical glandular dysplasia, adenocarcinoma in situ and early invasive (microinvasive) adenocarcinoma of the uterine cervix. **Semin Diagn Pathol**, 7:190-204, 1990.

JONES, B.A.; NOVIS, D.A. Follow-up of abnormal gynecologic cytology: a College of American Pathologists Q-probes study of 16132 cases from 306 laboratories. Arch. Pathol. **Lab Med**, 124:665-71, 2000.

KAFERLE, J.E.; MALOUIN, J.M. Evaluation and management of the AGUS Papanicolaou smear. **Am Fam Physician**, 63:2239-44, 2001.

KAUFMAN, R.H.; SCHREIBER, K.; CARTER, T. Analysis of atypical squamous (glandular) cells of undetermined significance smears by neural network-directed review. **Obstet Gynecol**, 91:556-60, 1998.

KENNEDY, A.W.; SALMIERI, S.S.; WIRTH, S.L.; BISCOTTI, C.B.; TUASON, L.J.; TRAVARCA, M.J. Results of the clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance (AGCUS) detected on cervical cytology screening. **Gynecol Oncol**, 63:14-8, 1996.

KIM, T.J.; KIM, H.S.; PARK, C.T.; PARK, I.S.; HONG, S.R.; PARK, J.S. et al. Clinical evaluation of follow-up methods and results of atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS) detected on cervicovaginal Pap smears. **Gynecol Oncol**, 73:292-8, 1999.

KORN, A.P.; JUDSON, P.L.; ZALOUDEK, C.J. Importance of atypical glandular cells of uncertain significance in cervical cytologic smears. **J Reprod Med**, 43:774-8, 1998.

KURMAN, R.J.; SOLOMON, D. **The Bethesda system for reporting cervical / vaginal cytologic diagnosis.** New York : Springer – Verlag; 1994. 81p.

LEE, K.R.; Adenocarcinoma in situ with a small cell (endometrioid) pattern in cervical smears: a test of the distinction from benign mimics using specific criteria. **Cancer**, 87:254-8, 1990.

LEE, K.R.; MANNA, EA. JONES, MA. Comparative cytologic features of adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. **Acta Cytol.**, 35:117-26, 1990.

LEE, K.R.; MANNA, E.A.; St JOHN, T. Atypical endocervical glandular cells: accuracy of cytologic diagnosis. **Diagn Cytopathol**, 13:202-8, 1995.

LEE, K.R.; DARAGH, T.M.; JOSTE, N.E.; KRANE, J.F.; SHERMAN, M.E.; HURLEY, L.B. et al. Atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS): Interobserver reproducibility in cervical smears and corresponding thin-layer preparation. **Am J Clin Pathol**, 117:92-102, 2002.

LIU, S.; SEMENCIW, R.; PROBERT, A.; MAO, Y. Cervical cancer in Canada: changing patterns in incidence and mortality. **Int J Gynecol Cancer**, 11:24-31, 2001.

McCLUGGAGE, W. G. Endocervical glandular lesions: controversial aspects and ancillary techniques. **J Clin Pathol**, 56:164-73, 2003.

MULVANY, N.; ÖSTÖR, A. Microinvasive adenocarcinoma of the cervix: a cytohistopathologic study of 40 cases. **Diagn Cytopathol**, 16:430-6, 1997.

NASU, I. ; MEURER, W. ; FU, Y.S. Endocervical glandular atypia and adenocarcinoma : a correlation of cytology and histology. **Int J Gynecol Pathol**, 12 :208-18, 1993.

NASUTI, J. F.; FLEISHER, S. R.; GUPTA, P. K. Atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS): Clinical consideration and cytohistologic correlation. *Diagn Cytopathol*, 26:186-90, 2002.

NATIONAL CANCER INSTITUTE WORKSHOP – The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. *J Reprod Med.*, 34: 779-78, 1989.

NETO, A.R., RIBALTA, J.C.L., FOCCHI, J., BARACAT, E.C. Avaliação dos métodos empregados no Programa Nacional de Combate ao Câncer do colo uterino do Ministério da Saúde. *RBGO*, 23:209-16, 2001.

OBENSON, K.; ABREO, F.; GRAFTON, W.D. Cytohistologic correlation between AGUS and biopsy detected lesions in postmenopausal women. *Acta Cytol*, 44:41-5, 2000.

PAPANICOLAOU, G.N. **Atlas of exfoliative cytology**. The Commonwealth Fund. Cambridge, M.A. Harvard University Press, 1963.

PAPANICOLAOU, G.N.; TRAUT, H.F. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol*, 42:193-206, 1941.

PETERS, R.K.; MACK, T.M.; THOMAS, D.; BERNSTEIN, L.; HENDERSON, B.E. Increased frequency of adenocarcinoma of the uterine cervix in young women in Los Angeles County. *J Natl Institute*, 76:423-8, 1986.

PISHARODI, L.R.; RAMIREZ, N.; GUDLAUGSSON., E.; ARTREX, B.P. The spectrum and significance of atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS) on Papanicolaou smears. *Acta Cytol*, 38:794-5, 1994.

RAAB, S.S.; ISACSON, C.; LAYFIELD, L.J.; LENEL, J.C.; SLAGEL, D.D.; THOMAS, P.A. Atypical glandular cells of undetermined significance. Cytologic criteria to separate clinically significant from benign lesions. *Am J Clin Pathol*, 104:574-82, 1995.

RAAB, S.S.; SNIDER, T.E.; POTTS, S.A.; McDANIEL, H.I.; ROBINSON, R.A.; NELSON, D.L. et al. Atypical glandular cells of undetermined significance. Diagnostic accuracy and interobserver variability using select cytologic criteria. ***Am J Clin Pathol***, 107:299-307, 1997.

RAAB, S.S.; GEISINGER, K.R.; SILVERMAN, J.F.; THOMAS, P.A.; STANLEY, M.W. Interobserver variability of a Papanicolaou smear diagnosis of atypical glandular cells of undetermined significance. ***Am J Clin Pathol***, 110:653-9, 1998.

RAAB, S.S. Can glandular lesions be diagnosed in pap smear cytology? ***Diagn Cytopathol***, 23:127-33, 2000.

RONNETT, B.M.; MANOS, M.M.; RANSLEY, J.E.; FETTERMAN, B.J.; KINNEY, W.K.; HURLEY, L.B. et al. Atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS): cytopathologic features, histopathologic results and human papillomavirus DNA detection. ***Hum. Pathol.***, 30:816-25, 1999.

SÃO PAULO. SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO.
Estratégia para redução da mortalidade por câncer de colo de útero no Estado de São Paulo. São Paulo, 1998. p.1-16.

SCHINDLER, S.; POOLEY, R.J. Jr.; DE FRIAS, D.V.; YU, G.H.; BEDROSSIAN, C.W. Follow-up of atypical glandular cells in cervical-endocervical smears. ***Ann Diagn Pathol***, 2:312-7, 1998.

SCHWARTZ, S.M.; WEISS, N.S. Increased incidence of adenocarcinoma of the cervix in young women in the United States. ***Am J Epidemiol***, 124:1045-7, 1986.

SCULLY, R.E.; BONFIGLIO, T.A.; KURMAN, R.J.; SILVERBERG, S.G.; WILKINS, E.J. Histological typing of female genital tract tumors. – **World Health Organization** – International histological classification of tumors, 2th Ed., - 1994 Springer-Verlag, Berlin.

SELVAGGI, S.M. Cytologic features of squamous cell carcinoma *in situ* involving endocervical glands in cytobrush specimens. **Acta Cytol**, 38:687-92, 1994.

SHINGLETON, H.M.; GORE, H.; BRADLEY, D.H.; SOONG, S.J. Adenocarcinoma of the cervix, I: Clinical evaluation and pathological features. **Am J Obstet Gynecol**, 139:799-814, 1981.

SIGURDSSON, K. Trends in cervical intraepithelial neoplasia in Iceland through 1995: Evaluation of targeted age groups and screening intervals. **Acta Obstet Gynecol Scand**, 78: 486-92, 1999.

SIZIOPIKOU, K.P.; WANG, H.H.; ABU-JAWDEH, G. Cytologic features of neoplastic lesions in endocervical glands. **Diagn Cytopathol**, 17:1-7, 1997.

SOLOMON, D.; FRABLE, W.J.; VOOIJS, G.P.; WILBUR, D.C.; AMMA, N.S.; COLLINS, R.J. et al. ASCUS and AGUS criteria. International Academy of Cytology Task Force summary. Diagnostic Cytology Towards the 21st Century: An International Expert Conference and Tutorial. **Acta Cytol.**, 42:16-24, 1998.

SOLOMON, D.; DAVEY, D.; KURMAN, R., MORIARTY, A.; O'CONNOR, D.; PREY, M. et al. The 2001 Bethesda system. Terminology for reporting results of cervical cytology. **JAMA**, 287:2114-9, 2002.

SOOFER, S.B.; SIDAWY, M.K. Atypical glandular cells of undetermined significance: clinically significant lesions and means of patient follow-up. **Cancer**, 90:207-14, 2000.

SYRJÄNEN, K.J. Terminology used in cytopathology. CME J. **Gynecol Oncol**, 5: 12-7, 2000.

UEKI, M.O.; UEDA, M.O.; KUROKAWA, A.; SEKANNA, L. Cytologic study of the tissue repair of the uterine cervix, with special reference to their origin. **Acta Cytol**, 36:310-8, 1992.

VERDIANI, L.A. **Atipias de células glandulares de significado indeterminado: avaliação dos métodos propedêuticos**. Campinas, 2001. [Tese-Doutorado-Faculdade de Ciências Médicas – Universidade Estadual de Campinas].

VESTERINEN, E.; FORSS, M.; NIEMINEN, U. Increase of cervical adenocarcinoma: a resport of 520 cases of cervical carcinoma including 112 tumors with glandular elements. *Gynecol Oncol*, 33:49-53, 1989.

WHO (World Health Organization). Who program In cancer control. Developing a global strategy for cancer. **Lyon: WHO**; p. 3, 1998.

WILBUR, D.C. Endocervical glandular atypia: a “new” problem for the cytologist. *Diagn Cytopathol*, 13:463-9, 1995.

WRIGHT, T.C.Jr., COX, J.T.; MASSAD, L.S.; TWIGGS, L.B.; WILKINSON, E.J. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA*, 287:2120-9, 2002.

YAHR, L.J.; LEE, K.R. Cytologic findings in microglandular hiperplasia of the cervix. *Diagn Cytopathol*, 7:248-51,1991.

YOUNG, R.H.; SCULLY R.E. Invasive adenocarcinom and related tumors of the uterine cervix. *Semin Diagn Pathol*, 7:205-27, 1990.

ZEFERINO, L.C.; CATHARINO, J.M.R.; ARAUJO, M.A.S; SILVA, L.C.B., VEDOATO, S.R.; TAMBASCIA, J. K. et al. Desempenho das amostras do canal cervlcal e do fundo de saco no diagnóstico da neoplasia do colo uterino. *RBGO*, 22:129-34, 2000.

ZWEIZIG, S.; NOLLER, K.; REALE, F.; COLLINS, S.; RESSEGUIE, L. Neoplasia associated with atypical glandular cells of undetermined significance on cervical cytology. *Gynecol. Oncol.*, 65:314-8, 1997.

8. Bibliografia de Normatizações

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4^a ed.,
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade
de Ciências Médicas, Unicamp. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98
(alterada 2002).

9. Anexos

9.1. Anexo 1 - Ficha de Revisão Citológica

NUMERO DO CASO					
Tipo de critério	Critério citológico	Intensidade do achado: leve/moderado/intenso			Categorização final presente/ausente
Arquitetura dos grupos celulares	Celularidade				
	Células atípicas isoladas				
	Fragmentos celulares				
	Plumagem				
	Rosetas				
	Papilas				
	Paliçada				
	Sobreposição celular				
	Retalhos monocamadas				
	Perda da polaridade				
	Metaplasia tubária				
Critérios citoplasmáticos	Células poligonais				
	Citoplasma de bordos mal-definidos				
	Citoplasma escasso				
	Citoplasma amplo				
	Citoplasma denso				
Critérios nucleares	Aumento relação núcleo-citoplasma				
	Hipercromasia				
	Membrana nuclear irregular				
	Membrana nuclear espessa				
	Cromatina granular grosseira				
	Eucromatina				
	Pleomorfismo				
	Núcleos em “charuto”				
	Núcleos atípicos nus				
	Alteração de nucléolo				
Figuras de mitose					
	Disqueratinócitos				

9.2. Anexo 2 - Ficha de Revisão de Histologia

NUMERO DO CASO			
Achado benigno	Achado maligno	Origem da lesão	Livre descrição dos achados
<p>Processo reacional/ cervicite; Metaplasia escamosa</p> <p>Outros achados benignos: Metaplasia tubária Hiperplasia microglandular Pólipo endocervical</p>	<p>NIC 1/HPV; NIC 2 ou 3; NIC 3 com extensão glandular</p> <p>Adenocarcinoma <i>in situ</i> do colo Adenocarcinoma <i>in situ</i> do endométrio Adenocarcinoma invasor do endométrio Adenocarcinoma invasor do colo Carcinoma escamoso; Carcinoma adenoescamoso</p>	<p>Glandular ou escamosa</p>	
Considerações finais			

9.3. Anexo 3 - Distribuição das 73 pacientes caso a caso

Nº caso	Idade (anos)	Mod./Acentuada	Cels. Atip. Isoladas	Fragm. Celulares	Plumagem	Rosetas	Papilas	Paliçada	Sobrep. Celular	Retalhos monocamadas	Perda da polaridade	Metapl. Tubária	Cels. Poligonais	Cit. Bord mal-def	Citopl. escasso	Citopl. denso	Citopl. amplo	Aumen. N/C	Hiper Crom.
5	65	Mod./Acentuada	Presente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente
6	23	Mod./Acentuada	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
7	37	Mod./Acentuada	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Presente
9	58	Mod./Acentuada	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Presente
10	45	Mod./Acentuada	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente
11	25	Leve	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
12	57	Mod./Acentuada	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Presente
13	45	Mod./Acentuada	Presente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
14	42	Mod./Acentuada	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente
15	37	Mod./Acentuada	Presente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
17	43	Mod./Acentuada	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente
19	42	Mod./Acentuada	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Presente
20	30	Mod./Acentuada	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente
22	40	Leve	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente
23	41	Mod./Acentuada	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Presente
24	47	Mod./Acentuada	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Presente
26	46	Mod./Acentuada	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Presente
27	36	Mod./Acentuada	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
29	25	Leve	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
32	27	Mod./Acentuada	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
33	37	Leve	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
34	59	Mod./Acentuada	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Presente
35	70	Mod./Acentuada	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Presente
41	55	Mod./Acentuada	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
42	41	Mod./Acentuada	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Presente
47	49	Leve	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente
48	40	Mod./Acentuada	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente
49	71	Mod./Acentuada	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente
50	20	Mod./Acentuada	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Presente
51	50	Leve	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
55	45	Mod./Acentuada	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente
57	43	Mod./Acentuada	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente
62	37	Mod./Acentuada	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Presente
63	36	Mod./Acentuada	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Presente

(Continua)

(Continuação)

Nº. caso	Idade (anos)	Celularidade	Cels. Atíp. Isoladas	Fragm. Celulares	Plumagem	Rosetas	Papilas	Paliçada	Sobrep. Celular	Retalhos monocamadas	Perda da polaridade	Metapl. Tubária	Cels. Poligonais	Cit. Bord mal-def	Citopl. escasso	Citopl. denso	Citopl. amplo	Aumen. N/C	Hipercrom.
64	72	Mod./Acentuada	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
68	44	Leve	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
69	37	Mod./Acentuada	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente
71	41	Mod./Acentuada	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente
72	60	Leve	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente
75	38	Mod./Acentuada	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente
80	38	Mod./Acentuada	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Presente
81	38	Mod./Acentuada	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Presente
82	40	Mod./Acentuada	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente
83	41	Mod./Acentuada	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
85	33	Mod./Acentuada	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente
86	24	Mod./Acentuada	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente
87	41	Leve	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
88	31	Leve	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
92	47	Mod./Acentuada	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente
93	39	Mod./Acentuada	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Presente
96	21	Leve	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente
98	43	Leve	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Presente
99	43	Mod./Acentuada	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
100	71	Mod./Acentuada	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente
106	47	Mod./Acentuada	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente
108	32	Mod./Acentuada	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente
110	52	Mod./Acentuada	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente
111	28	Mod./Acentuada	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente
114	42	Mod./Acentuada	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente
119	42	Mod./Acentuada	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente
120	60	Mod./Acentuada	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Presente
121	26	Mod./Acentuada	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente
123	29	Mod./Acentuada	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente
127	35	Mod./Acentuada	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Presente
132	37	Mod./Acentuada	Presente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Presente
135	36	Mod./Acentuada	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente
138	41	Mod./Acentuada	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
139	43	Mod./Acentuada	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Presente
151	44	Mod./Acentuada	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente
155	48	Leve	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente
156	20	Mod./Acentuada	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Presente
159	51	Mod./Acentuada	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Presente

Nº caso	Membr. nucl Irreg	Membr. nucl. Esp.	Cromat. gran. Gros.	Eucromat.	Pleomorf.	Nucl em charuto	Nucl. atip. nus	Nucleol.	Mitose	Disquerat.	Achados histopatológicos	Resultado histol. final
5	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente	AIS do endométrio	Glandular
6	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Cervicite crônica	0
7	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Cervicite crônica difusa	0
9	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Cervicite crônica	0
10	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	NIC 2	Escamoso
11	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	NIC 2	Escamoso
12	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Presente	AIS do colo	Glandular
13	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	AIS do colo	Glandular
14	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Adenocarcinoma do colo	Glandular
15	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	NIC 3 - extensão glandular	Escamoso
17	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Cervicite crônica erosiva	0
19	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Metaplasia escamosa imatura	0
20	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	NIC 1 /HPV	Escamoso
22	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Metaplasia escamosa imatura	0
23	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Pólipo endocervical	0
24	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	AIS do colo	Glandular
26	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Cervicite crônica difusa	0
27	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	NIC 2	Escamoso
29	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Metaplasia escamosa imatura	0
32	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Hiperplasia microglandular	0
33	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Cervicite crônica	0
34	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Cervicite crônica folicular	0
35	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Cervicite crônica difusa	0
41	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Metaplasia tubária	0
42	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	NIC 3 - extensão glandular	Escamoso
47	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Endocervicite crônica	0
48	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Metaplasia tubária	0
49	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Cervicite crônica erosiva	0
50	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	NIC 2	Escamoso
51	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Cervicite crônica	0
55	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	NIC 1 /HPV	Escamoso
57	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	NIC 1 /HPV	Escamoso
62	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	NIC 1 /HPV	Escamoso
63	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Metaplasia escamosa	0

(Continua)

(Continuação)

Nº caso	Membr. nucl Irreg	Membr. nucl. Esp.	Cromat. gran. Gros.	Eucromat.	Pleomorf.	Nucl em charuto	Nucl. atíp. nus	Nucleol.	Mitose	Disquerat.	Achados histopatológicos	Resultado histol. final
64	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	AIS do colo	Glandular
68	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Cervicite crônica	0
69	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	NIC 1 /HPV	Escamoso
71	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Endocervicite crônica	0
72	Presente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Cervicite crônica erosiva	0
75	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	NIC 3	Escamoso
80	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Presente	NIC 3 - extensão glandular	Escamoso
81	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Endocervicite crônica	0
82	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Endocervicite crônica	0
83	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	NIC 1 /HPV	Escamoso
85	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	NIC 1 /HPV	Escamoso
86	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	NIC 3 - extensão glandular	Escamoso
87	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	NIC 1 /HPV	Escamoso
88	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	cessos reacionais inespecíficos	0
92	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	cessos reacionais inespecíficos	0
93	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Cervicite crônica erosiva	0
96	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	cessos reacionais inespecíficos	0
98	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Cervicite crônica difusa	0
99	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	NIC 1 /HPV	Escamoso
100	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	NIC 3 - extensão glandular	Escamoso
106	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	AIS do colo	Glandular
108	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Cervicite crônica	0
110	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Carcinoma adenoescamoso	Glandular
111	Presente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	NIC 1 /HPV	Escamoso
114	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	NIC 1 /HPV	Escamoso
119	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Cervicite crônica	0
120	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Pólipo endocervical	0
121	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	NIC 3	Escamoso
123	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	NIC 1 /HPV	Escamoso
127	Presente	Presente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	AIS do colo	Glandular
132	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Presente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	NIC 3 - extensão glandular	Escamoso
135	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	NIC 1 /HPV	Escamoso
138	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Metaplasia escamosa	0
139	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Endocervicite crônica	0
151	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Cervicite crônica difusa	0
155	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Cervicite crônica difusa	0
156	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Ausente	Cervicite crônica difusa	0
159	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Cervicite crônica erosiva	0

9.4. Anexo 4 - Conceitos estatísticos da análise de regressão logística, utilizados no estudo

ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA: Os modelos de regressão descrevem as relações entre uma variável resposta ou variável dependente (no caso o exame histopatológico) e uma ou mais variáveis explanatórias ou variáveis independentes (testes diagnósticos utilizados). Em última análise, mostra como as variáveis explanatórias “explicam” a variável dependente. Quando a informação fornecida por uma determinada variável independente se sobrepõe à de outra variável, a análise indica colinearidade e um novo modelo deve ser ajustado, excluindo-se uma das variáveis colineares. O modelo de regressão logística é, portanto, a metodologia de escolha para analisar estas associações quando a variável resposta é dicotômica, como é o caso do padrão-ouro, da forma como foi tratado no estudo (HOSMER E LEMESHOW, 2000). Todos os modelos de regressão logística ajustados neste estudo contemplaram como variável dependente o resultado do exame histopatológico.

A análise de regressão logística múltipla utilizada neste estudo, pode ser definida em uma equação matemática, como se segue: chama-se logito dos vetores ($g(x)$) a relação linear definida pela equação: $g(x) = \beta_0 + \beta_1 \cdot \text{variável independente } Y + \dots + \beta_{28} \cdot \text{variável independente } z$; (incluiu-se as categorias da CO cujos resultados não apresentaram número igual nas categorias da variável dependente). Nesta equação, x é o vetor de observações $\mathbf{x}' = (X_{\text{celularidade}} X_{\dots} X_{\text{aumento da relação núcleo-citoplasmática}})$ e os betas são parâmetros a serem estimados no modelo. Estes parâmetros

estimados ponderam o peso que cada variável tem, dentro de uma relação linear, para explicar a variável resposta (exame histopatológico). São os logaritmos dos *odds ratio* de cada parâmetro do modelo.

Outros dados fornecidos pela regressão logística são o erro-padrão, a estatística de Wald e o p valor associado. A estatística de Wald é relacionada a um teste de hipótese que testa a significância de cada parâmetro. Indica com que magnitude cada variável rejeita a hipótese de que o beta seja igual a zero (ou seja, numa relação linear, quando o respectivo $\beta=0$ tal variável não é significativa para explicar o exame histopatológico, ficando validada neste caso a hipótese nula). Estes dados fornecidos pela análise de regressão logística são chamados de estimadores de máxima verossimilhança, baseados nos quais se concluiu a resposta obtida para as variáveis independentes que melhor explicaram os achados histopatológicos, tanto para lesões pré-neoplásicas e neoplásicas como para lesões verdadeiramente glandulares.

9.5. Anexo 5 - Conceitos estatísticos da análise através de árvore de decisão, utilizados no estudo

A característica principal do banco de dados obtido para o estudo foi o fato das variáveis serem categóricas. Quando uma variável é categórica, várias técnicas estatísticas têm sido desenvolvidas para trabalhar estes dados, incluindo “*odds ratio*”, “risco relativo” e técnicas mais complexas de associação como regressão logística e modelos log-lineares. Atualmente o uso de dados complexos, com alta dimensionalidade e com vários tipos de variáveis que ocorrem em associação e “explicam” a variável dependente de forma paralela ou concomitante, tem aumentado com o uso de computadores e levado ao desenvolvimento de técnicas ainda mais complexas de análise estatística, tais como os procedimentos multivariados como regressão por “stepwise” e análise multivariada discriminante por árvore de decisão.

A metodologia para análise por árvore de decisão ou da “Regressão por árvore” (CART –Classification and Regression Trees), foi originalmente descrita por BREIMAN et al. (1984). É uma técnica considerada hierárquica de decisão estatística, pois enumera em planos de decisão os achados das variáveis independentes que explicam o modelo ajustado da variável dependente. É uma técnica que utiliza a estatística χ^2 (qui-quadrado), como método de discriminação entre as variáveis independentes e a relação destas com a variável dependente. Trata-se de um algoritmo estatístico que consta de:

- **Passo 1:** Para cada variável independente constrói-se uma tabela de dupla entrada das categorias dessa variável com as categorias da variável dependente;
- **Passo 2:** Encontra-se o par de categorias da variável independente cuja sub-tabela é a menos significativa na associação estatística χ^2 , para este par de categorias e a variável dependente.

- **Passo 3:** Para cada categoria composta pelo passo anterior, que seja resultado da junção de três ou mais categorias originais, avalia-se novamente a significância pela estatística χ^2 e inicia-se um processo de partições binárias, procurando a partição dentro da categoria composta que seja mais significativa. Se a estatística estiver além de um valor crítico, oficializa-se a partição e retorna ao passo 2. Se os resultados apontarem mais de uma partição como significativa, toma-se a partição que tiver maior χ^2 .
- **Passo 4:** Para cada variável independente, com as categorias resultantes dos passos anteriores, calcula-se o nível estatístico **p**, separando a variável mais significativa. Se o nível descritivo for menor que um valor crítico definido, subdivide-se o conjunto de dados de acordo com as categorias finais desta variável independente, se for maior, junta-se estas categorias. Para as categorias que tiverem poucas ocorrências (menor que o mínimo especificado pela análise estatística como sendo significativa, em função do tamanho amostral), são agrupadas a categorias similares em peso estatístico, para adoção de novos níveis de decisão.
- **Passo 5:** Para cada grupamento de dados resultantes do passo 4, volta-se ao passo 1 e constrói-se a árvore resultante com seus níveis de decisão.

Assim a técnica da decisão por árvore, consiste em construir uma árvore de classificação dividindo o espaço de medidas sucessivamente por partições binárias, em sub-conjuntos cada vez menores de modo que cada nó terminal represente uma categoria da variável dependente (achados histológicos). Deste modo procura-se a melhor forma de fazer a partição do conjunto de dados para cada variável independente. O “melhor” pode ser pensado como a partição que provoca a maior redução da variância da variável dependente no nó específico (t). Depois que cada variável independente é usada para encontrar a sua melhor partição em t, a melhor partição entre todas as “melhores” partições é usada como primeiro nível para dividir o conjunto de dados que estão em t em dois grupos.