

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

**PERFIL DAS LESÕES ENCONTRADAS NOS
HISTOPATOLÓGICOS DO COLO UTERINO EM PACIENTES
COM ATÍPIA DE CÉLULAS GLANDULARES**

JULIANA PEDROSA DE HOLANDA MARQUES

RECIFE, 2011

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

**PERFIL DAS LESÕES ENCONTRADAS NOS
HISTOPATOLÓGICOS DO COLO UTERINO EM PACIENTES
COM ATÍPIA DE CÉLULAS GLANDULARES**

JULIANA PEDROSA DE HOLANDA MARQUES

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Patologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, com a linha de pesquisa Patologia e Epidemiologia das Doenças Neoplásicas e do Desenvolvimento, para obtenção do Título de Mestre em Patologia.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Paloma Lys de Medeiros
Co-orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Ana Paula Fernandes Barbosa.

RECIFE, 2011

Marques, Juliana Pedrosa de Holanda

Perfil das lesões encontradas nos histopatológicos do colo uterino em pacientes com atipia de células glandulares / Juliana Pedrosa de Holanda Marques . – Recife: O Autor, 2011.

120 folhas: il., fig. ; 30 cm

Orientador: Paloma Lys de Medeiros

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Patologia, 2011.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Esfregaço cervical. 2. Células glandulares atípicas. 3. Neoplasias uterinas. 4. Neoplasia intra-epitelial cervical. I. Medeiros, Paloma Lys de. II. Título.

UFPE

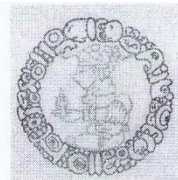
616.994

CDD (20.ed.) CCS2011-047



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Patologia

Av. Prof. Moraes Rego s/n - Cidade Universitária - CEP: 50670-901 - Recife - PE
Prédio da Pós-graduação do Centro de Ciências da Saúde (CCS) - térreo
Fone/Fax: (81) 2126.8529
<http://www.pgmap@ufpe.br> <http://www.pospat.ufpe.br>



**DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM
PATOLOGIA.**

AUTORA: JULIANA PEDROSA DE HOLANDA MARQUES

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: PATOLOGIA

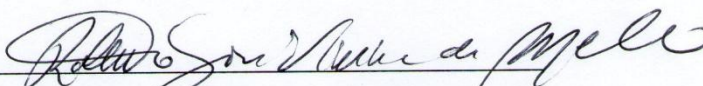
**NOME DA DISSERTAÇÃO: "PERFIL DAS LESÕES ENCONTRADAS NOS
HISTOPATOLÓGICOS DO COLO UTERINO EM PACIENTES COM ATÍPIA DE
CÉLULAS GLANDULARES"**

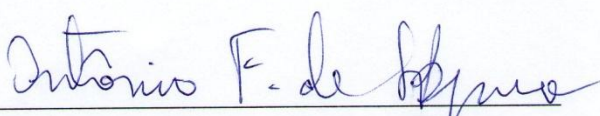
ORIENTADORA: PROFA. DRA. PALOMA LYS DE MEDEIROS

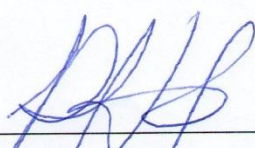
CO - ORIENTADORA: PROFA. DRA. ANA PAULA FERNANDES BARBOSA

DATA DA DEFESA: 28 DE JANEIRO DE 2011.

BANCA EXAMINADORA:


Prof. Dr. Roberto José Vieira de Mello


Prof. Dr. Antônio Fernando de Sousa Bezerra


Prof. Dr. Mário Ribeiro de Melo Júnior

2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Dr. Amaro Henrique Pessoa Lins

VICE-REITOR

Prof. Dr. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

PRÓ-REITOR DA PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. Dr. José Thadeu Pinheiro

COORDENADOR DO MESTRADO EM PATOLOGIA

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

VICE-COORDENADOR DO MESTRADO EM PATOLOGIA

Prof. Dr. Hilton Justino da Silva

RECIFE, 2011

Agradecimentos

Agradeço ao bom Deus por ter colocado pessoas tão maravilhosas em minha vida e que me ajudaram durante a elaboração da minha dissertação.

Aos meus pais, irmãs e esposo por sempre acreditarem em mim, oferecendo apoio e força nos momentos mais difíceis.

A Ana Paula Pinto por ter me incentivado a fazer o mestrado a tal ponto de me inscrever mesmo sem a princípio eu achar que era o momento certo.

Ao Professor Dr. Hilton Justino da Silva que marcou esse momento tão especial com suas lições que me servirão em muito para minha vida acadêmica e científica.

A professora Dra. Paloma Lys de Medeiros por ter aceitado o desafio do meu tema e orientá-lo.

A professora Dra. Ana Paula Fernandes Barbosa, exemplo de profissional e amiga, que não só me incentivou como também participou de toda a minha pesquisa dedicando horas de seu tempo já tão reduzido.

Ao NPDC, a sua equipe administrativa e técnica, que liberou o acesso ao seu arquivo médico e ajudou durante a pesquisa, estando sempre disponível quando mais precisei.

As amigas Anacássia Fonseca de Lima e Lívia Bandeira Costa. Lívia, em especial, por ter em meio a sua pesquisa me ajudado e ensinado no desafio de como pesquisar e elaborar uma dissertação.

RESUMO

Neste estudo investigou-se a frequência das lesões detectadas no exame histopatológico do colo uterino em pacientes com diagnóstico citológico prévio de células glandulares atípicas (AGC). O diagnóstico de atipias glandulares é um diagnóstico de exclusão, feito quando não é possível definir o caráter da lesão, podendo a lesão ser de caráter benigno, pré-neoplásico ou neoplásico. Dentre 68.040 laudos citológicos analisados, 80 (0,12%) pacientes foram diagnosticadas com AGC, entre 2007-2009, no Núcleo de Prevenção e Diagnóstico do Câncer (NPDC, Arapiraca, AL). 47 destas pacientes realizaram seguimento com avaliação histopatológica de amostras do colo uterino, sendo 4 excluídas do estudo por não terem representação da zona de transformação e/ou endocérvice. A maioria dos casos, 22/43 (51,16%), apresentou lesões benignas na histologia, sendo que em 5 havia provável associação com infecção por HPV. AGC está relacionada com lesões pré-neoplásicas e neoplásicas em 21/43 (48,83%) dos casos avaliados histologicamente, sendo lesões intra-epiteliais escamosas em 16 (37,20%), carcinomas escamosos invasivos do colo do útero em 2 (4,65%) e adenocarcinomas cervicais em 3 (6,97%). O diagnóstico de AGC no exame citológico cervicovaginal permite selecionar as pacientes que deverão ter seguimento imediato com colposcopia e posterior avaliação histológica, para que seja instalada uma conduta terapêutica adequada visando reduzir as taxas de câncer cervical.

PALAVRAS-CHAVE: Esfregaço cervical; Células glandulares atípicas; Neoplasias uterinas; Neoplasia intra-epitelial cervical.

ABSTRACT

This study investigated the frequency of the lesions detected by histopathological examination in patients with previous positive cytological diagnosis for atypical glandular cells (AGC). The diagnosis of atypical glandular cells is a diagnosis of exclusion, made when you cannot define the character of the lesion, the lesion may be benign, pre-neoplastic or neoplastic. Among 68,040 cytological reports analyzed, 80 (0.12%) patients were diagnosed with a cytological AGC, between 2007-2009, in the Center of Cancer Prevention and Diagnosis (NPDC, Arapiraca, AL). 47 of these patients underwent follow-up with histopathological assessment of the cervix, with 4 excluded because they did not have representation of the transformation zone and/or endocervix. Most of the cases 22/43 (51.16%) showed benign histology, of whom 5 were probably associated with HPV infection. AGC is related to pre-neoplastic and neoplastic lesions in 21/43 (48.83%) cases were evaluated histologically, being squamous intraepithelial lesions in 16 (37.20%), invasive squamous carcinomas of the cervix in 2 (4.65%) and cervical adenocarcinoma in 3 (6.97%). The diagnosis of AGC in cytologic examination allows to select which patients who must have immediate follow-up with colposcopy and posterior cervical histological evaluation, so an appropriate therapeutical protocol can be installed aiming to reduce the rates of cervical cancer.

KEYWORDS: Cervical swab; Atypical glandular cells; Cervical cancer; Cervical intraepithelial neoplasia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Correlação citológica (Papanicolaou) (A) e histológica (H&E) (B). 1- Cervicite crônica agudizada com reparação.	85
Figura 2. Correlação citológica (Papanicolaou) (A) e histológica (H&E) (B). 2- Cervicite crônica associada à provável infecção pelo HPV.	86
Figura 3. Correlação citológica (Papanicolaou) (A) e histológica (H&E) (B). 3- NIC I.	87
Figura 4. Correlação citológica (Papanicolaou) (A) e histológica (H&E) (B). 4- NIC II.	88
Figura 5. Correlação citológica (Papanicolaou) (A) e histológica (H&E) (B). 5- NIC III/Carcinoma escamoso <i>in situ</i> com extensão glandular.	89
Figura 6. Correlação citológica (Papanicolaou) (A) e histológica (H&E) (B). 6- Adenocarcinoma invasor.	90
Figura 7. Correlação citológica (Papanicolaou) (A) e histológica (H&E) (B). 1- Pólipo endocervical.	91
Figura 8. Correlação citológica (Papanicolaou) (A) e histológica (H&E) (B). 2- Cervicite crônica com metaplasia escamosa associada à provável infecção pelo HPV.	92
Figura 9. Correlação citológica (Papanicolaou) (A) e histológica (H&E) (B). 3- NIC I.	93
Figura 10. Correlação citológica (Papanicolaou) (A) e histológica (H&E) (B). 4- NIC II.	94
Figura 11. Correlação citológica (Papanicolaou) (A) e histológica (H&E) (B). 5- NIC III/Carcinoma escamoso <i>in situ</i> com extensão glandular.	95
Figura 12. Correlação citológica (Papanicolaou) (A) e histológica (H&E) (B). 6- Carcinoma escamoso invasor.	96

Figura 13. Correlação citológica (Papanicolaou) (A) e histológica (H&E) (B). 97

7- Adenocarcinoma *in situ*

Figura 14. Correlação citológica (Papanicolaou) (A) e histológica (H&E) (B). 98

8- Adenocarcinoma invasor.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

ARTIGO ORIGINAL

- Figura 1.** Citologia (1A e 2A) e Histopatológico de seguimento do colo uterino (1B e 2B): (1A e 2A) Células glandulares atípicas (Papanicolaou). (1B) Mucosa cervical com NIC II (H&E). (2B) Mucosa cervical com NIC III/ Carcinoma escamoso *in situ* (H&E). 51
- Figura 2.** Citologia (1A e 2A) e Histopatológico de seguimento do colo uterino (1B e 2B): (1A e 2A) Células glandulares atípicas (Papanicolaou). (1B) Mucosa cervical com carcinoma escamoso invasor (H&E). (2B) Mucosa cervical com adenocarcinoma invasor (H&E). 52

LISTA DE TABELAS

ARTIGO ORIGINAL

Tabela 1. Distribuição dos 43 diagnósticos histopatológicos.	48
Tabela 2. Subclassificação dos casos AGC e lesões correlacionadas.	50
Tabela 3. Estudos publicados de AGC com correlação histológica.	53

LISTA DE TABELAS
ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA

Tabela 1. Resultados dos estudos de AGC com correlação histológica.

77

LISTA DE ABREVIATURAS

AGUS - Células glandulares atípicas de significado indeterminado

AGC - Células glandulares atípicas

AGUS-FR - Células glandulares com atipias de significado indeterminado *favorecendo reatividade*

AGUS-FN - Células glandulares com atipias de significado indeterminado *favorecendo neoplasia*

AGC-SOE - Células glandulares atípicas *sem outras especificações*

AGC-FN - Células glandulares atípicas *favorecendo neoplasia*

AGC-US - Células glandulares atípicas *possivelmente não neoplásica*

AGC-H - Células glandulares atípicas *não se pode afastar lesão de alto grau*

AIS - Adenocarcinoma *in situ*

ASCUS - Células escamosas atípicas de significado indeterminado

ASC - Células escamosas atípicas

ASC-H - Células escamosas atípicas *não se pode afastar lesão de alto grau*

CCE - Carcinoma de Células Escamosas

SIL - Lesões Intra-epiteliais Escamosas

LSIL - Lesões Intra-epiteliais Escamosas de Baixo Grau

HSIL - Lesões Intra-epiteliais Escamosas de Alto-Grau

LIE-BG - Lesões Intra-epiteliais Escamosas de Baixo Grau

LIE-AG - Lesões Intra-epiteliais Escamosas de Alto-Grau

NIC - Neoplasias Intra-Epiteliais Cervicais

NIC I - Neoplasia Intra-Epitelial de Grau Leve

NIC II - Neoplasia Intra-Epitelial de Grau Moderado

NIC III - Neoplasia Intra-Epitelial de Grau Acentuado

HPV - Papilomavírus Humano

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

DSTs - Doenças Sexualmente Transmissíveis

ACO - Contraceptivo Oral

TBS - Sistema de Bethesda (*The Bethesda System* - TBS)

INCA - Instituto Nacional do Câncer

NCI - Instituto Nacional do Câncer (*National Cancer Institute* – NCI)

NPDC - Núcleo de Prevenção e Diagnóstico do Câncer

SAME - Serviço de Arquivo Médico

SUS - Sistema Único de Saúde

SISCOLO - Sistema de Informação do Câncer do Colo de Útero

DATASUS - Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

H&E - Hematoxilina & Eosina

UFAL - Universidade Federal de Alagoas

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	16
2. REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 Câncer Cervical	18
2.1.1 Carcinoma de células escamosas	20
2.1.1.1 Lesões precursoras	23
2.1.2 Adenocarcinoma	23
2.1.3 Métodos propedêuticos	25
2.1.3.1 Colpocitologia oncológica	25
2.1.3.2 Colposcopia	29
2.1.3.3 Exame histopatológico	30
2.1.4 Células glandulares atípicas (AGC)	31
3. MÉTODOS	34
3.1 Área	34
3.2 Amostragem	34
3.3 Seleção da amostra	35
3.3.1 Critérios de inclusão	35
3.3.2 Critérios de exclusão	35
3.4 Coleta de dados	35
3.5 Método de coleta	35
3.6 Desenho de estudo	36

3.7 Definição das variáveis	36
3.8 Método de análise	37
4. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	38
5. RESULTADOS - ARTIGO ORIGINAL	39
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	64
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
APÊNDICES	70
APÊNDICE A - ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA	71
APÊNDICE B - ILUSTRAÇÕES	85
Células glandulares atípicas <i>Possivelmente não-neoplásicas</i> (AGC-US)	85
Células glandulares atípicas <i>Não se pode afastar lesão de alto grau</i> (AGC-H)	91
ANEXOS	99
ANEXO A - Carta de anuência	100
ANEXO B - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	101
ANEXO C - Requisição do exame citopatológico - colo do útero	102
ANEXO D - Normas e instruções aos autores da Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia	104
ANEXO E - Carta de submissão do Artigo Original à Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia	113
ANEXO F – Normas e instruções aos autores da Revista da Associação Médica Brasileira	114
ANEXO G – Carta de aprovação para publicação do Artigo de Revisão Sistemática na Revista da Associação Médica Brasileira	120

1. APRESENTAÇÃO

Segundo a nova Nomenclatura Brasileira, baseada no Sistema de Bethesda - TBS - *The Bethesda System* de 2001, é utilizada atualmente a categoria atipias celulares na classificação, que podem ser divididas em escamosas e glandulares, mostrando a importância e a dificuldade em determinar o tipo celular. O termo *atipia*, foi inicialmente proposto pelo TSB no ano de 1988. A categoria de *Células Glandulares Atípicas de Significado Indeterminado* com a utilização da sigla AGUS veio, em 1991, substituir as *Atipias Glandulares Endocervicais* e, em 2001, na segunda revisão do TBS, o termo AGUS foi substituído por *Células Glandulares Atípicas* (AGC), principalmente por ser confundido com ASCUS (*Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado*). A categoria AGC em esfregaços cervicovaginais é um achado citológico raro na rotina de rastreamento do câncer cervical, porém de significado representativo (CAMPANER *et al.*, 2007; WESTIN, 2009). O relato de casos com diagnósticos de AGC tem variado de 0,1% a 2,1% (ZHAO *et al.*, 2009).

A constatação dessas atipias é importante clinicamente, pois a percentagem de casos associados com doença cervical e endometrial de alto grau, e câncer são maiores do que para ASCUS. A atual recomendação para citologia com atipia glandular é a imediata avaliação colposcópica com amostragem endocervical (WESTIN, 2009; CASTLE *et al.*, 2010). Por tratar-se de um diagnóstico citológico que geralmente está relacionado com lesões pré-neoplásicas ou neoplásicas no exame histopatológico, torna-se interessante avaliar os resultados das biópsias de colo uterino de pacientes com citologias positivas para AGC, a fim de obter-se uma melhor definição do caráter morfológico da atipia.

Muitas pesquisas são e foram feitas a respeito dos métodos propedêuticos de citologia e exame histopatológico no câncer de colo uterino em todo o mundo. Entretanto, observa-se, na literatura, carência de trabalhos que contenham informações dos resultados anatomopatológicos de pacientes com células glandulares atípicas na região Nordeste do Brasil, em especial Alagoas; fazendo-se necessária, portanto, uma investigação. Trabalhos como este pode contribuir com os profissionais dessa área informando-os, na região, qual a o perfil dos diagnósticos histopatológicos de seguimento nesses casos com AGC.

A maioria dos resultados de células glandulares atípicas observados no exame citológico cervicovaginal não está relacionada, na avaliação de seguimento, com adenocarcinoma cervical *in situ* ou invasor. Entretanto, muitos resultados estão relacionados com lesões escamosas (e não glandulares). O presente estudo poderá confirmar a citologia como método de triagem e o histopatológico como padrão ouro para fechamento diagnóstico, permitindo que as pacientes recebam a conduta adequada, mesmo que, muitas vezes, ou até mesmo a maioria, não corresponda a lesões glandulares.

Para isto, os objetivos desta pesquisa foram: revisar na literatura científica a ocorrência de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas na histologia, que estejam relacionados com o achado citológico prévio de células glandulares atípicas (AGC); avaliar a frequência das lesões observadas nas biópsias do colo uterino dirigidas por colposcopia em pacientes com laudos citológicos de AGC na Região Metropolitana de Arapiraca, Pólo de saúde da segunda macrorregião de Alagoas; obter dados regionais e comparar com os observados na literatura.

Este trabalho está desmembrado em dois artigos científicos: O primeiro, intitulado: **Perfil das Lesões Encontradas nas Avaliações Histopatológicas de Pacientes com Atipia de Células Glandulares**, referente aos resultados obtidos neste estudo, foi encaminhado como artigo original à Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. O segundo manuscrito (Apêndice A) intitulado: **Células Glandulares Atípicas e Câncer de Colo Uterino: Revisão Sistemática** foi submetido como revisão de literatura à Revista da Associação Médica Brasileira. Neste artigo foi realizado um levantamento em bases de dados de publicações relacionadas aos diagnósticos histopatológicos de citologias positivas para células glandulares atípicas.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Câncer cervical

As neoplasias do útero são as mais freqüentes entre as lesões do trato genital feminino. Entre elas, o câncer do colo uterino está entre os tumores de mais alta incidência e mortalidade em nosso meio (CARVALHO e CARVALHO, 1997). De forma geral, o câncer cervical trata-se de um grande problema de Saúde Pública no Brasil e no mundo, com cerca de 500 mil novos casos diagnosticados a cada ano. Aproximadamente 231 mil mulheres morrem anualmente por câncer cervical invasor, sendo que 80% dessas mortes ocorrem em países subdesenvolvidos (ROSA *et al.*, 2009). É o segundo tipo de câncer mais comum entre as mulheres (desconsiderando o câncer de pele) (SILVA *et al.*, 2006; WESTIN, 2009). Em alguns países em desenvolvimento, é o tipo mais comum de câncer feminino, enquanto que em países desenvolvidos chega a ocupar a sexta posição. Na América Latina e no Sudeste Asiático, as taxas de incidência são geralmente altas, enquanto na América do Norte, Austrália, Norte e Oeste Europeu, são consideradas baixas (INCA/CONPREV, 2002).

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), no Brasil o Carcinoma de Células Escamosas (CCE) do colo uterino ainda representa o terceiro tumor mais incidente e a quinta causa de óbito em mulheres, atrás apenas das neoplasias da mama, pulmões e vias aéreas, estômago e cólon/reto (MIRANDA *et al.*, 2006; RAMOS, AMORIM e LIMA, 2008). Em alguns estados das regiões Norte, Nordeste e Centro-oeste chegam a ser a primeira ou segunda causa de morte por neoplasia maligna. Além disso, deve-se considerar que o carcinoma cervical constitui um problema de grande impacto populacional, já que o tumor incide predominantemente em mulheres jovens, em idade fértil e profissionalmente produtivas (MIRANDA *et al.*, 2006).

Trata-se de uma doença de desenvolvimento lento, cursando inicialmente com lesões pré-neoplásicas (neoplasias intra-epiteliais cervicais – NIC) que podem evoluir para uma lesão invasora em um período médio de 10 a 20 anos (STIVAL *et al.*, 2005; MEDEIROS *et al.*, 2005; WOLSCHICK *et al.*, 2007). Consequentemente apresenta um dos mais altos potenciais de prevenção e cura, chegando a perto de 100%, quando diagnosticado precocemente e podendo ser tratado em nível ambulatorial em cerca de

80% dos casos (INCA/CONPREV, 2002; PINHO e MATTOS, 2002; GUEDES, PORDEUS e DIÓGENES, 2005; RAMOS, AMORIM e LIMA, 2008).

Uma marcante característica do câncer do colo do útero é a sua associação, em todas as regiões do mundo, com o baixo nível socioeconômico, ou seja, com os grupos que têm maior vulnerabilidade social (BRENNA *et al.*, 2001; INCA/CONPREV, 2002; GUEDES, PORDEUS e DIÓGENES, 2005; RAMOS, AMORIM e LIMA, 2008). Mais ainda, comporta-se como uma doença sexualmente transmissível, associando-se a fatores como promiscuidade e educação sexual deficiente (MIRANDA *et al.*, 2006). Ao mesmo tempo em que são nesses grupos que se concentram as barreiras de acesso à rede de serviços para detecção e tratamento precoce da doença e de suas lesões precursoras (INCA/CONPREV, 2002).

Portanto, várias características estão associadas ao desenvolvimento desta neoplasia. As mais consistentes são: infecção com tipos específicos de Papilomavírus humano (HPV), multiplicidade de parceiros, idade precoce na primeira relação sexual, baixo nível socioeconômico, multiparidade, história familiar, uso de anticoncepcionais hormonais, tabagismo, fatores dietéticos e imunossupressão (KAFFERLE e MALOUIN, 2001; BRENNA *et al.*, 2001; GUEDES, PORDEUS e DIÓGENES, 2005; STIVAL *et al.*, 2005; GUIMARÃES *et al.*, 2007; SILVEIRA *et al.*, 2008; RAMOS, AMORIM e LIMA, 2008; NASCIMENTO e VARGA, 2008).

O Ministério da Saúde preconiza o exame citopatológico (Papanicolaou) para a detecção precoce do câncer do colo do útero periodicamente em mulheres de 25 a 60 anos de idade ou que já tiveram atividade sexual anteriormente a esta faixa etária, mesmo que assintomáticas (INCA/CONPREV, 2002). Sabe-se, contudo, que o pico de incidência das lesões precursoras ocorre dos 35 aos 49 anos, período que antecede os maiores níveis de mortalidade pelo câncer (GUEDES, PORDEUS e DIÓGENES, 2005).

No entanto, o diagnóstico ainda é feito, em muitas regiões, nos estágios mais avançados da doença. Este diagnóstico tardio pode estar relacionado com: (1) dificuldade de acesso da população feminina aos serviços e programas de saúde; (2) baixa capacitação dos recursos humanos envolvidos na atenção oncológica (principalmente em municípios de pequeno e médio porte); (3) capacidade do Sistema Público de Saúde para absorver a demanda que chega às unidades de saúde e (4)

dificuldades dos gestores municipais e estaduais em definir e estabelecer um fluxo assistencial, orientado por critérios de hierarquização dos diferentes níveis de atenção, que permita o manejo e o encaminhamento adequado de casos suspeitos para investigação em outros níveis do sistema (INCA/MS, 2006).

2.1.1 Carcinoma de células escamosas

Entre as lesões neoplásicas do colo uterino, o carcinoma de células escamosas (CCE) é o tipo histológico mais comum, correspondendo a cerca de 90% de todas as neoplasias cervicais (MIRANDA *et al.*, 2006). O mesmo pode ocorrer em qualquer idade a partir da segunda década de vida até a senilidade. O pico de incidência está ocorrendo em uma idade cada vez menor: de 40 a 45 anos para o câncer invasor, e cerca de 30 anos para as lesões pré-cancerosas de alto grau. Esse fato retrata a combinação do início da atividade sexual em idade menor e a aquisição precoce da infecção pelo HPV com os programas de rastreamento (exame citológico), que estão detectando cânceres ou lesões pré-cancerosas em uma etapa mais precoce da vida (CRUM, 2005).

Com o advento do rastreamento amplamente difundido, muitos carcinomas de células escamosas são agora detectados em um estágio subclínico, com frequência durante a avaliação de um esfregaço de Papanicolaou anormal (CRUM, 2005). Na busca de possíveis agentes etiológicos de transmissão sexual para o câncer, foram investigados os vários agentes infecciosos responsáveis pelas cervicites recorrentes, merecendo destaque o Papilomavírus humano (HPV) (MIRANDA *et al.*, 2006). O HPV é considerado, no momento, o agente mais importante da oncogênese viral (CRUM, 2005). Nenhum outro fator de risco para neoplasia cervical tem magnitude comparável (ROSA *et al.*, 2009).

Os HPV são vírus DNA da família Papilomavírus e são os agentes causadores das verrugas genitais, denominadas condilomas. Aproximadamente 118 tipos de HPV, que são antigênicamente semelhantes, foram completamente descritos com base na sequência de DNA, e cerca de 100 tipos que acometem o humano já foram identificados ((ROSA *et al.*, 2009; NAKAGAWA *et al.*, 2010). A classificação dentro de uma mesma espécie de HPV é baseada na homologia de seu genoma e pequenas variações originam

diferentes tipos de HPV (ROSA *et al.*, 2009). Cerca de 40 tipos podem infectar a região anogenital, dos quais, aproximadamente, 18 são oncogênicos (MIRANDA *et al.*, 2006; ROSA *et al.*, 2009). 15 tipos de vírus são classificados como de alto risco, entre eles estão os tipos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, e 58, sendo que os tipos 26, 53 e 66 poderiam também ser considerados de provável alto risco. Os demais tipos genitais, HPV 6, 11, 42, 43 e 44 são considerados de baixo risco ou sem qualquer risco oncogênico (ROSA *et al.*, 2009).

Aproximadamente 40% das mulheres sexualmente ativas são infectadas pelo HPV (ROSA *et al.*, 2009). O comportamento biológico das lesões induzidas pelo vírus depende do tipo do vírus envolvido. Estão associados à displasia moderada ou acentuada, carcinoma *in situ*, carcinoma invasor, os HPV de alto risco ou de alto grau e, aos condilomas e displasias leves, os HPV de baixo risco ou de baixo grau (CRUM, 2005; MIRANDA *et al.*, 2006). A incidência de infecções por HPV de alto risco é mais elevada do que a de baixo risco (NAKAGAWA *et al.*, 2010). Mulheres com lesões intra-epiteliais escamosas de alto grau e câncer cervical geralmente possuem infecção por HPVs oncogênicos. Aproximadamente 70% dos cânceres cervicais são causados pelo HPV 16 ou 18 e 90% das verrugas vulvares são causadas pelos HPVs tipo 6 ou 11 (ROSA *et al.*, 2009). O tipo 16 também é o tipo mais comum detectado no carcinoma cervical invasor e o tipo mais prevalente em quase todas as partes do mundo (NAKAGAWA *et al.*, 2010).

Anualmente, cerca de 5-15% das mulheres previamente sem o vírus HPV são infectadas com qualquer tipo de HPV de alto risco e aproximadamente 25% da incidência da infecção se concentram na faixa etária dos 15-19 anos (NAKAGAWA *et al.*, 2010). A curva da prevalência está relacionada, na maioria das regiões, com a idade. A baixa prevalência em mulheres mais velhas comparada com as jovens é independente dos hábitos sexuais (ROSA *et al.*, 2009). Os principais elementos que incriminam o HPV como um dos agentes etiológicos de lesões proliferativas do epitélio escamoso e do carcinoma cervical são:

- O HPV é comprovadamente um agente sexualmente transmissível (MIRANDA *et al.*, 2006; CRUM, 2005);

- O DNA do vírus é encontrado em cerca de 80% (MIRANDA *et al.*, 2006), 95% (CRUM, 2005) dos cânceres de colo de útero e 90% das lesões precursoras (MIRANDA *et al.*, 2006);
- O estado físico do vírus varia de acordo com o tipo de lesão; nas malignas, o DNA viral encontra-se integrado ao DNA do hospedeiro, nos condilomas e na maioria das lesões pré-cancerosas, o vírus apresenta o DNA viral livre (CRUM, 2005; MIRANDA *et al.*, 2006);
- Alta incidência de câncer cervical em mulheres cujos parceiros têm história de câncer do pênis ou possuem condilomas penianos (MIRANDA *et al.*, 2006).

Contudo, as evidências não implicam o HPV como único fator. A infecção pelo HPV é necessária, mas não suficiente, para causar o câncer cervical. Uma alta percentagem de mulheres jovens é infectada por um ou mais tipos de HPV durante o período reprodutivo, e apenas algumas delas desenvolvem câncer. A vasta maioria das mulheres infectadas pelo HPV oncogênico nunca desenvolverão câncer, sugerindo que fatores adicionais devam agir em conjunto para o desenvolvimento da doença (ROSA *et al.*, 2009).

A paridade, o tabagismo, outros carcinógenos, uso de contraceptivos orais, a condição imunológica, como a imunossupressão particularmente relatada em pacientes com HIV (vírus da imunodeficiência humana), infecções com outras doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) e deficiências nutricionais, além de outros fatores determinam se uma infecção por HPV permanecerá subclínica ou latente, se irá transformar-se em um pré-câncer ou evoluirá por fim para um câncer (CRUM, 2005; KOSS e GOMPEL, 2006; ROSA *et al.*, 2009). Porém, seus verdadeiros papéis no desenvolvimento do câncer permanecem obscuros. O número de parceiros sexuais e história de DSTs estão ligados ao processo de aquisição do HPV e não são considerados co-fatores para a progressão da infecção pelo vírus (ROSA *et al.*, 2009).

2.1.1.1 Lesões precursoras

Os pré-cânceres cervicais já foram relatados de diversas maneiras. A classificação mais antiga, proposta por Regan, 1953, consiste no sistema displasia/carcinoma *in situ*, no qual a displasia leve está situada em uma das extremidades e a displasia intensa/carcinoma *in situ* está na outra extremidade. Há também a classificação da neoplasia intra-epitelial cervical (NIC), proposta por Richart, 1967, na qual as displasias leves são denominadas NIC I e as lesões do carcinoma *in situ* são designadas NIC III. Há ainda outra classificação, Sistema de Bethesda 2001, que reduz essas entidades a duas, denominando-as lesões intra-epiteliais de baixo e alto grau (CRUM, 2005; KOSS e GOMPEL, 2006).

Microscopicamente, encontram-se distúrbios da proliferação e maturação celulares de intensidade variável. Na displasia leve, as alterações celulares estão presentes principalmente no terço basal do epitélio, onde se encontram proliferação das células basais, atipias e modificações da polaridade. Na displasia moderada, os distúrbios celulares são mais intensos e alcançam a metade da espessura do epitélio. Figuras de mitoses são mais freqüentes e as atipias são mais pronunciadas. Na displasia acentuada, as alterações da polaridade e diferenciação celular são ainda mais intensas, atingindo praticamente toda a espessura do epitélio (CRUM, 2005; MIRANDA *et al.*, 2006).

2.1.2 Adenocarcinoma

Comparada com a neoplasia cervical escamosa, a neoplasia glandular cervical é bem menos freqüente, embora muitos autores tenham demonstrado aumento da incidência de adenocarcinoma *in situ* e adenocarcinoma invasor (VERDIANI *et al.*, 2003). Cerca de, 5 a 10% (MIRANDA *et al.*, 2006) das neoplasias malignas cervicais se constituem de outros tumores além do carcinoma de células escamosas (CCE). Desses a maioria é representada pelo adenocarcinoma, puro ou associado ao CCE (MIRANDA *et al.*, 2006).

A incidência dessas lesões parece estar aumentando (LIU, SEMENCIW e MAO, 2001; MIRANDA *et al.*, 2006; KOSS e GOMPEL, 2006), possivelmente pelo decréscimo na incidência dos carcinomas escamosos (KOSS e GOMPEL, 2006), em parte devido à intensificação dos procedimentos de rotina para identificação do CCE (MIRANDA *et al.*, 2006). Em cerca de metade dos casos, o adenocarcinoma invasor é acompanhado por um carcinoma escamoso invasor ou lesão intra-epitelial escamosa cervical de alto grau (KOSS e GOMPEL, 2006). O aumento aparente das lesões glandulares pode ser devido ao aumento da detecção das formas pré-invasoras escamosas com redução do número de carcinomas escamosos invasores do colo, o que leva a um aumento proporcional das lesões glandulares, e por outro lado pela maior divulgação da necessidade de coleta de material endocervical durante a realização da colpocitologia oncótica (VERDIANI *et al.*, 2003).

O Papilomavírus humano tem sido implicado também na gênese do adenocarcinoma do colo uterino, mas não de forma tão consistente quanto no CCE, sofrendo forte influência da faixa etária. O vírus é detectado em cerca de 90% dos adenocarcinomas cervicais de mulheres com menos de 40 anos de idade, mas em apenas 43% dos mesmos tumores em mulheres com mais de 60 anos (MIRANDA *et al.*, 2006). Os tipos 16 e 18 do HPV costumam estar associados ao adenocarcinoma, seja ele *in situ* ou invasor (KOSS e GOMPEL, 2006). Foi sugerido que os contraceptivos orais (ACO) com altas dosagens de progesterona podem ser fator de risco para essa lesão (KOSS e GOMPEL, 2006). Outro estudo mostra que o risco de desenvolver câncer relacionado com a contracepção hormonal tem a haver com o tempo de uso de ACO. Mulheres que referem o uso de ACO de 5 a 9 anos têm 2,8 vezes maior chance de desenvolver câncer em relação às que nunca o utilizaram. Esse risco aumenta quando a exposição ao ACO é relatada pelo período de mais de 10 anos, passando a ser quatro vezes maior (ROSA *et al.*, 2009).

Os adenocarcinomas, os quais geralmente surgem no canal endocervical, podem ser invisíveis ao exame colposcópico, especialmente durante seus estágios iniciais (KOSS e GOMPEL, 2006). O epitélio endocervical, tal como acontece com o epitélio escamoso do colo, apresenta uma grande variedade de alterações, indo desde atipias muito leves até o câncer francamente invasor. As fases que precedem o aparecimento do adenocarcinoma endocervical são pouco conhecidas (KOSS e GOMPEL, 2006). As alterações citológicas e histológicas que ocorrem antes do aparecimento do carcinoma

da endocérvice são relativamente discretas e, portanto, de difícil reconhecimento (KOSS e GOMPEL, 2006). O emprego de escovas endocervicais vem desempenhando um papel importante no reconhecimento das alterações neoplásicas iniciais das células endocervicais (KOSS e GOMPEL, 2006).

Como já dito, a história da neoplasia glandular é pouco conhecida e ainda existem dúvidas quanto à existência e à evolução das lesões precursoras do adenocarcinoma invasor. Se o adenocarcinoma *in situ* (AIS) do colo uterino é hoje aceito como um precursor do adenocarcinoma invasor, a relação entre atipias glandulares endocervicais e adenocarcinoma invasor permanece controversa (VERDIANI *et al.*, 2003).

2.1.3 Métodos propedêuticos

As estratégias de prevenção ao câncer do colo uterino consistem no diagnóstico precoce da doença (SEBASTIÃO *et al.*, 2004; MEDEIROS *et al.*, 2005). Esse diagnóstico é realizado por meio de técnicas de rastreamento populacional com exames citopatológicos, colposcópicos e histopatológicos. A associação entre esses métodos diagnósticos é uma das mais eficientes condutas utilizadas no combate às lesões pré-neoplásicas e ao câncer cervical (STIVAL *et al.*, 2005).

Apesar de sua localização interna, o colo uterino é um órgão de fácil acesso para exame, permitindo manuseio sobre observação direta, com a possibilidade de abordagem de lesões suspeitas através do estudo de células descamadas (exame citopatológico) ou biópsias (exame anatomopatológico) dirigidas pela colposcopia (MIRANDA *et al.*, 2006).

2.1.3.1 Colpocitologia oncológica

Há cerca de 50 anos o carcinoma cervical representava a primeira causa de morte por neoplasia em todo o mundo. Nos anos seguintes, muitos esforços e ações foram empreendidos na tentativa de se conhecer melhor a doença, diagnosticá-la numa

fase mais precoce e minimizar suas consequências (MIRANDA *et al.*, 2006). Grande parte do mérito dessas conquistas cabe a eficiência do teste citológico de Papanicolaou em detectar o pré-câncer cervical e também à facilidade de acesso ao colo do útero para realização de colposcopia e biópsia (CRUM, 2005), permitindo um diagnóstico precoce, diminuindo a morbidade e a mortalidade e aumentando a taxa de cura (MIRANDA *et al.*, 2006).

O greco-americano George Nicolas Papanicolaou e o patologista romeno Aureli Babés foram os primeiros a observar e relatar a presença de células cancerosas em esfregaços vaginais e cervicais. Esses dois pesquisadores, que não se conheciam, reconheceram a importância do método citológico no diagnóstico do câncer uterino. Ambos apresentaram suas observações em 1928; Papanicolaou o fez em um encontro relativamente obscuro, realizado em Battle Creek (Michigan, Estados Unidos), enquanto Babés publicou um extenso artigo em uma revista francesa, a *Presse Médicale*. Em 1941, Papanicolaou e Traut publicaram um artigo (e um livro em 1943) sobre o valor dos esfregaços vaginais na descoberta de cânceres ocultos do colo uterino e do endométrio (KOSS e GOMPEL, 2006).

Atualmente, a colpocitologia oncótica (teste ou exame de Papanicolaou) é o método de eleição no rastreamento do câncer de colo do útero (VERDIANI *et al.*, 2003; AMARAL *et al.*, 2006). Nele, é realizado um estudo das células descamadas no conteúdo vaginal ou removidas mecanicamente com auxílio de uma espátula ou escova, pra definir o grau de atividade biológica das mesmas. A coleta de material ectocervical é efetuada com a espátula de Ayre e a coleta de material endocervical é realizada com uma escova endocervical. O material coletado é espalhado de maneira uniforme sobre uma lâmina de microscopia, previamente identificada, e imediatamente fixado, para evitar a dessecação e deformação das células. Após a fixação é realizada a coloração citológica pela técnica de Papanicolaou (STIVAL *et al.*, 2005).

Por ser uma técnica de alta eficácia, baixo custo e indolor, além de bem aceita pela população, a citopatologia é considerada ideal, na nossa população, para o rastreamento do câncer cervical (INCA/CONPREV, 2002; BUENO, 2008). Em todos os países onde programas de exame em massa da população foram implantados e bem conduzidos, a mortalidade do câncer cervical caiu de forma notável (BRASILEIRO FILHO *et al.*, 2006). Embora o Brasil tenha sido um dos primeiros países do mundo a

introduzir o exame de Papanicolaou para a detecção precoce do câncer cervical a doença continua a ser um grave problema de saúde pública. Estima-se que apenas cerca de 30% das mulheres submetem-se ao exame pelo menos três vezes na vida, o que resulta em diagnósticos já em fase avançada em 70% dos casos (SILVEIRA *et al.*, 2008).

Desde que o Dr. George Papanicolaou tentou classificar as células que observava, acreditando ser a representação de lesões neoplásicas, ocorreram diversas modificações que incorporaram progressivamente o conhecimento adquirido sobre a história natural dessas lesões, sempre na tentativa de melhorar a correlação citohistológica. Deve-se notar que o objetivo do exame citológico continua o mesmo, ou seja, a intenção é identificar alterações sugestivas de uma doença e, como consequência, também indicar ações que permitam o diagnóstico preciso.

Papanicolaou criou uma nomenclatura que procurava expressar se as células observadas eram normais ou não, atribuindo-lhes uma classificação. Assim, falava-se em Classes I, II, III, IV e V, em que a Classe I - indicava ausência de células atípicas ou anormais; Classe II - citologia atípica, mas sem evidência de malignidade; Classe III - citologia sugestiva, mas não conclusiva, de malignidade; Classe IV - citologia fortemente sugestiva de malignidade; e Classe V - citologia conclusiva de malignidade. (INCA/MS, 2006).

A classificação de Papanicolaou foi descrita no final da década de 20 e amplamente divulgada nos meados dos anos 40. Essa classificação apresenta, entretanto, algumas particularidades que não satisfazem plenamente os clínicos como, por exemplo, não apresentar correlação direta entre a sua classificação citológica e a conduta a ser instituída. Além disso, separa lesões com o mesmo potencial de evolução para o carcinoma invasor do colo em categorias distintas (SOUZA *et al.*, 2004).

Diante disso, o Instituto Nacional do Câncer (*National Cancer Institute* - NCI), em 1988, em Maryland, Estados Unidos, patrocinou a criação de nova e atualizada terminologia a ser utilizada nos laudos da colpocitologia oncótica, a "Classificação de Bethesda", que visava corrigir essas falhas existentes na classificação de Papanicolaou e imprimir mais uniformidade aos laudos citológicos dos esfregaços do colo uterino. As recomendações surgidas passaram a ser chamadas de Sistema de Bethesda - TBS - *The Bethesda System* (CHATTERJEE, GILL E RAI, 2000; SOUZA *et al.*, 2004).

Com o TBS foram introduzidos os termos citológicos de lesões intra-epiteliais escamosas de baixo grau (LSIL ou LIE-BG) e lesões intra-epiteliais escamosas de alto-grau (HSIL ou LIE-AG). As LSIL compreendem os achados citopatológicos sugestivos de infecção pelo HPV e as neoplasias intra-epiteliais de grau leve (NIC I). Já as HSIL incluem as neoplasias intra-epiteliais de grau moderado (NIC II) e de grau acentuado (NIC III). Embora essa nomenclatura não substitua os termos histológicos, os diagnósticos de LSIL ou HSIL apresentam correspondência com a possibilidade de progressão da patologia (SOUZA *et al.*, 2004; WOLSCHICK *et al.*, 2007).

Após alguns anos de ensaios clínicos, em 1991, o TBS foi revisto. Nessa nova classificação foi criada uma nova classe, as das atípias de significado indeterminado, para células escamosas e glandulares (ASCUS e AGUS, respectivamente), que veio ocupar lacuna existente na antiga classificação de Papanicolaou, composta pelas alterações nas quais o citopatologista evidencia distorções citológicas, mais intensas do que as verificadas em alterações inflamatórias, sem, entretanto, preencher os critérios para sua classificação como displásicas ou neoplásicas. (CHATTERJEE, GILL E RAI, 2000; SOUZA *et al.*, 2004).

Uma nova revisão foi realizada em 2001. Nesta, a sigla AGUS foi abandonada, dando lugar a *Células Glandulares Atípicas* (AGC) principalmente por ser confundido com ASCUS (células escamosas atípicas de significado indeterminado). AGC é subclassificado como *sem outras especificações* (SOE) ou *favorecendo neoplasia* (FN) (APGAR *et al.*, 2003; ELEUTÉRIO JR *et al.*, 2004; CAMPANER *et al.*, 2007; WESTIN, 2009)

A atual Nomenclatura Brasileira para laudos cervicais é baseada no Sistema de Bethesda, desenvolvido pelo Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos, atualizado em 2001. Nela, utiliza-se a categoria de células atípicas de significado indeterminado, que podem ser de origem escamosa, glandular ou indefinida, sendo cada uma ainda subdividida como podendo ser possivelmente não neoplásicas ou não se pode afastar lesão de alto grau (INCA/MS, 2006) (Anexo C, Requisição de exame citopatológico do colo do útero).

2.1.3.2 Colposcopia

A colposcopia é um método propedêutico utilizado no rastreamento e no diagnóstico das lesões pré-cancerosas e cancerosas do trato genital inferior (MORTOZA JÚNIOR, 2006), com a utilização de um sistema óptico de aumento variável e iluminação adequada (SILVA FILHO e LONGATTO FILHO, 2000). Entre 1900 e 1910, Otto Von Franqué estudou as atipias pré-cancerosas de superfície e as relações de certas alterações macroscópicas com o aparecimento do câncer de colo uterino. Estas observações levaram Hinselmann (1925) à utilização de um sistema óptico de aumento, para identificação de lesões atípicas, de gravidade variável e progressiva, passíveis de serem catalogadas como precursoras de invasões neoplásicas (SILVA FILHO e LONGATTO FILHO, 2000). A partir desses achados, numerosos trabalhos foram realizados no campo da colposcopia, sobretudo pela escola alemã, permitindo sua inclusão como método de detecção do câncer cervicovaginal, em serviços de todo o mundo (SILVA FILHO e LONGATTO FILHO, 2000).

A colposcopia é indicada sistematicamente para todas as mulheres com alterações na citologia oncológica, onde se considera: células atípicas, escamosas, glandulares ou de origem indefinida; lesão intra-epiteliais de baixo e alto grau, e carcinoma (RAMA *et al.*, 2008). Em alguns centros, a colposcopia tem sido utilizada rotineiramente em associação à citologia, a fim de reduzir os resultados falso-negativos. Ambos os métodos se complementam, cabendo a histologia a definição do diagnóstico de malignidade e grau de invasão (SILVA FILHO e LONGATTO FILHO, 2000). A sensibilidade da citopatologia varia entre os diferentes trabalhos, mas pode considerar-se em torno de 70%. Quando associada à colposcopia, ela pode chegar até 80% de sensibilidade (INCA/CONPREV, 2002).

A maior relevância da colposcopia está na orientação das biópsias, embora possa ser útil em outras circunstâncias e indispensável em todo exame ginecológico (REIS *et al.*, 1999; SILVA FILHO e LONGATTO FILHO, 2000). Portanto, a colposcopia tem como finalidade direcionar o local mais apropriado para a realização da biópsia e, mesmo em mãos extremamente experientes a colposcopia não está autorizada a definir diagnóstico (MORTOZA JÚNIOR, 2006). A visualização de um colo de aspecto

tumoral é uma indicação de encaminhamento direto à colposcopia, mesmo na vigência de um resultado citopatológico negativo para malignidade (INCA/CONPREV, 2002).

2.1.3.3 Exame histopatológico

O diagnóstico citopatológico não é de certeza, tendo de ser confirmado pelo exame histopatológico. A realização da biópsia deve, preferencialmente, ocorrer sob visualização colposcópica, já que o procedimento às cegas apresenta alta taxa de falso-negativo (INCA/CONPREV, 2002). A histopatologia é baseada no critério morfológico arquitetural e celular, sendo considerada o padrão ouro de diagnóstico morfológico (PINHO e MATTOS, 2002; STIVAL *et al.*, 2005; MORTOZA JÚNIOR, 2006). Esse exame é realizado em amostras retiradas de uma superfície suspeita de presença de lesão ou malignidade (STIVAL *et al.*, 2005).

Incontestavelmente a adequada terapêutica é instituída após correta interpretação dos exames; para tanto, em patologia do colo uterino é necessário saber interpretar os exames colpocitológico e anatomopatológico. A definição do diagnóstico não se baseia em apenas um método, havendo a necessidade da realização dos três métodos complementares: colposcopia, citologia e histologia. Portanto, não se deve comunicar a paciente o diagnóstico ou a proposta terapêutica baseando-se em apenas um exame (MORTOZA JÚNIOR, 2006).

Por mais que esteja alterada a colposcopia, ela não define o diagnóstico nem indica tratamento. A paciente deve ser comunicada que ela apresenta uma colposcopia alterada e que será necessário realizar uma biópsia, mesmo que a citologia também não apresente alterações. O “padrão-ouro” é sempre o anatomopatológico. Da mesma forma que, se uma paciente apresenta um laudo citológico alterado, a mesma precisa fazer uma colposcopia; e, se o exame colposcópico já foi feito e nenhuma alteração foi detectada, o mesmo deve ser feito novamente para avaliar se houve troca de material citológico, se a lesão é endocervical e, portanto não foram observadas alterações na ectocérvice, se deixou passar uma lesão colposcopicamente tênue, ou, ainda se a lesão está localizada nas paredes vaginais ou fundos de saco vaginais (MORTOZA JÚNIOR, 2006).

O diagnóstico de certeza de uma neoplasia maligna é estabelecido a partir do resultado do exame histopatológico de uma amostra de tecido, obtida por meio de biópsia, após o encaminhamento da paciente à colposcopia. O exame histopatológico quando indicado, poderá levar ao diagnóstico de lesões não definidas pela colposcopia, ou algumas vezes diferente do diagnóstico citopatológico (INCA/CONPREV, 2002).

2.1.4 Células glandulares atípicas (AGC)

Em 1988, os membros da Sociedade Americana de Citopatologia introduziram a classificação Sistema de Bethesda - TBS - *The Bethesda System* para estabelecer uma terminologia uniforme para o diagnóstico citológico e critérios mais específicos na determinação das atipias celulares (VERDIANI *et al.*, 2003; CAMPANER *et al.*, 2007; WESTIN, 2009). Foram incluídos os diagnósticos relacionados às células glandulares endocervicais atípicas na classificação do exame citológico do colo do útero. Desde então, tem-se valorizado a presença e avaliação das células endocervicais nos esfregaços citológicos (VERDIANI *et al.*, 2003; CAMPANER *et al.*, 2007; WESTIN, 2009).

Em 1991, na primeira revisão do TBS, a criação da categoria *Células Glandulares Atípicas de Significado Indeterminado* com a utilização da sigla AGUS veio substituir as *Atipias Glandulares Endocervicais* (PIRES *et al.*, 2003; CAMPANER *et al.*, 2007; WESTIN, 2009). Essas atipias glandulares, quando não especificada sua localização, são definidas como a presença de células que apresentam atipias nucleares que excedem processos reacionais ou reparativos óbvios, mas que não chegam a apresentar características pertinentes ao adenocarcinoma invasor (VERDIANI *et al.*, 2003; CAMPANER *et al.*, 2007; WESTIN, 2009). Com a introdução da sigla AGUS para representar esta lesão, houve a recomendação para que se qualificasse o diagnóstico de AGUS de acordo com o possível sítio anatômico, endocervical ou endometrial. Nos casos de anormalidades em células glandulares endocervicais havia a indicação para se qualificar o diagnóstico de AGUS *favorecendo reatividade* (AGUS-FR) ou *favorecendo neoplasia* (AGUS-FN) (WESTIN, 2009).

Em 2001 foi feita a segunda revisão do TBS, devido ao melhor conhecimento sobre o significado das células glandulares atípicas, levando à mudanças nessa categoria

diagnóstica, refletindo esforços para qualificar corretamente esses achados (CAMPANER *et al.*, 2007; WESTIN, 2009). A sigla AGUS foi abandonada nessa nova revisão, dando lugar a *Células Glandulares Atípicas* (AGC), principalmente por ser confundido com ASCUS (células escamosas atípicas de significado indeterminado) (CAMPANER *et al.*, 2007; WESTIN, 2009). A terminologia atual AGC representa maior probabilidade de encontro de uma lesão de alto grau em relação à categorização de ASCUS, sendo muito mais específica e representativa na definição da anormalidade glandular (CAMPANER *et al.*, 2007).

AGC é subclassificado como *sem outras especificações* (SOE) ou *favorecendo neoplasia* (FN). A categoria AGC-SOE tem como características citológicas células agrupadas em lençol e faixas, com bordos citoplasmáticos distintos, núcleos com sobreposição, aumento de 3 a 5 vezes o tamanho normal com variação na forma, discreta hipercromasia, nucléolos podem estar presentes, raras mitoses, citoplasma abundante e aumento da relação nucleocitoplasmática (WESTIN, 2009). A substituição do termo AGUS-FR por AGC-SOE foi justificada, pois um considerável número de casos qualificados desta maneira revelava lesões de alto grau, incluindo carcinomas invasores nas avaliações de seguimento. Além disto, a prevalência de lesões significantes detectadas em mulheres com diagnóstico de *AGUS-FR* mostrou-se semelhante à encontrada nos casos de *AGC-SOE* (CAMPANER *et al.*, 2007; WESTIN, 2009).

A classificação de AGUS-FN foi substituída por AGC-FN, onde não são encontradas características suficientes para interpretação da lesão como sendo *in situ*, ou seja, sem incluir os critérios para adenocarcinoma endocervical *in situ* (AIS). A categoria AGC-FN apresenta células agrupadas em lençol e faixas, raramente apresentando rosetas e plumagem, citoplasma escasso, núcleos apinhados, sobrepostos e hipercromáticos, bordos citoplasmáticos mal definidos, mitoses ocasionais e aumento da relação nucleocitoplasmática (WESTIN, 2009).

O AIS passou a ser uma categoria distinta (CAMPANER *et al.*, 2007; WESTIN, 2009). O novo diagnóstico citológico de AIS surgiu porque estaria associado a um alto percentual de diagnóstico de adenocarcinoma (WESTIN, 2009). Esse adenocarcinoma é caracterizado por células em lençol, aglomerados, faixas e rosetas com apinhamento e sobreposição nuclear e perda do padrão em “favo de mel” com disposição em paliçada;

raras células isoladas; núcleos polimórficos, alongados, hipercromáticos, com cromatina grosseira e granular; nucléolo discreto, mitoses e corpos apoptóticos frequentes, aumento da relação nucleocitoplasmática, citoplasma e mucina reduzidos; fundo limpo (WESTIN, 2009).

A categoria AGC em esfregaços cervicovaginais é um achado citológico raro na rotina de rastreamento do câncer cervical, porém de significado representativo (CAMPANER *et al.*, 2007; WESTIN, 2009; ZHAO *et al.*, 2009; CASTLE *et al.*, 2010). O relato de casos de AGC tem variado de 0,1% a 2,1% (ZHAO *et al.*, 2009). De acordo com o Sistema de Bethesda, a constatação da AGC é importante clinicamente, pois a percentagem de casos associados com doença cervical e endometrial de alto grau e câncer são maiores do que para ASCUS (Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado), impondo a adoção de conduta imediata para a avaliação diagnóstica definitiva (WESTIN, 2009; CASTLE *et al.*, 2010).

As alterações histológicas encontradas poderiam variar desde condições benignas ou reativas (como pólipos endocervicais ou endometriais, metaplasia tubária, endometriose cervical, hiperplasia microglandular, alterações inflamatórias do trato genital e amostragem direta do segmento inferior do corpo do útero) até anormalidades histológicas significativas. Essas últimas incluiriam lesões cervicais escamosas e glandulares (malignas e pré-malignas), hiperplasias endometriais, adenocarcinomas endometriais invasores e neoplasias extra-uterinas (tubárias, ovarianas e intestinais) (CAMPANER *et al.*, 2007; WRIGHT JR *et al.*, 2007). De fato, de 9% a 38% das mulheres com AGC apresentam lesões significantes (NIC II, NIC III e AIS) e de 3% a 17% têm carcinomas invasores (WESTIN, 2009).

A atual recomendação da Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical para citologia AGC é imediata avaliação colposcópica com amostragem endocervical para todas as subcategorias de citologia AGC (CASTLE *et al.*, 2010). Trata-se de um diagnóstico citológico de exclusão (PIRES *et al.*, 2003) e que geralmente está relacionado com lesões significativas.

3. MÉTODOS

3.1 Área

O estudo foi realizado no Núcleo de Prevenção e Diagnóstico do Câncer (NPDC) situado na Região Metropolitana de Arapiraca / Alagoas. Esta cidade constitui o Pólo de saúde da 2ª macrorregião de Alagoas, ofertando seus serviços de média e alta complexidade a 48 municípios e atendendo a uma população de mais de 1 milhão de habitantes/mês.

O NPDC constitui um laboratório de Anatomia Patológica que recebe demanda particular, do Sistema Único de Saúde (SUS) e convênios de saúde de citologias, biópsias e peças cirúrgicas provenientes da cidade onde se localiza e das cidades circunvizinhas. São avaliados em média 10 mil histopatológicos (biópsias e peças cirúrgicas)/ano e 25mil colpocitologias oncóticas/ano.

3.2 Amostragem

O estudo utilizou o diagnóstico de 43 laudos histopatológicos de biópsias do colo do útero de pacientes com resultados citológicos prévios de células glandulares atípicas, arquivados no Serviço de Arquivo Médico, referentes ao período de janeiro de 2007 a junho de 2009. Tais citologias e biópsias foram realizadas como solicitação ou conduta médica de rotina, e não com o objetivo de desenvolvimento da pesquisa.

3.3 Seleção da amostra

3.3.1 Critérios de inclusão

As amostras selecionadas para o estudo foram os diagnósticos dos laudos histopatológicos de biópsias de colo uterino de pacientes com resultados prévios de citologias cervicovaginais de células glandulares atípicas, provenientes do Sistema Único de Saúde.

3.3.2 Critérios de exclusão

Todos os laudos histopatológicos de colo uterino cujo resultado de citologia prévia não foi de células glandulares atípicas.

Todos os laudos histopatológicos que não continham elementos representativos da zona de transformação e/ou endocérvice.

3.4 Coleta de Dados

A coleta dos dados foi iniciada no mês de setembro de 2009, após a aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas, aprovado em 01 de Março de 2009, e se estendeu até o mês de maio de 2010.

3.5 Método de coleta

A coleta dos dados foi realizada primeiramente através do levantamento dos laudos citológicos de pacientes do Sistema Único de Saúde (banco de dados do Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero, fornecido pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde - SISCOLO-DATASUS), que preenchem os

critérios de inclusão do estudo, através da Requisição do Exame Citopatológico - Colo de Útero (Anexo C). Posteriormente, foram coletados os diagnósticos dos laudos histopatológicos de biópsias do colo uterino das pacientes que realizaram o seguimento no mesmo laboratório. Os laudos e as lâminas dos exames citológicos e histopatológicos correspondentes foram separados para posterior avaliação, sendo as lâminas recoradas quando necessário.

O levantamento desses resultados ocorreu no Serviço de Arquivo Médico (SAME) do Núcleo de Prevenção e Diagnóstico do Câncer (NPDC, Laboratório de Anatomia Patológica). Os laudos encontravam-se em arquivos eletrônicos (SISCOLO-DATASUS), bem como, em pastas que continham uma segunda via impressa. Os relatos de casos em que as pacientes realizaram o estudo histopatológico devido a um resultado citológico prévio de células glandulares atípicas foram separados para análise, observando-se qual o diagnóstico definitivo obtido na avaliação histológica.

3.6 Desenho de estudo

O presente estudo apresenta um desenho retrospectivo, já que utilizou dados do Serviço de Arquivo Médico do NPDC. É ainda analítico, observacional e transversal uma vez que investiga uma relação entre grupos de exames preexistentes.

3.7 Definição das variáveis

As variáveis avaliadas foram os diagnósticos dos exames histopatológicos de biópsia do colo uterino cujo resultado das citologias cervicovaginais foi de células glandulares atípicas.

3.8 Método de análise

Os dados coletados foram organizados e apresentados em tabelas e figuras para melhor visualização, sendo feita a distribuição das frequências e cálculo dos percentuais simples.

4. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Esta pesquisa seguiu os princípios que regem a Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos. Foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas e aprovada através do Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (Anexo B).

A mesma não contém, entretanto, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos pacientes ou responsáveis por estes, pelo fato da pesquisa ter sido realizada no Serviço de Arquivo Médico do laboratório com o levantamento de laudos de exames que foram realizados como solicitação ou conduta médica de rotina, e não com o objetivo de desenvolvimento da pesquisa. O sigilo absoluto em relação a todos os dados pessoais dos pacientes ficou sob responsabilidade dos autores, sem que haja a possibilidade de identificação dos mesmos.

Este trabalho não trouxe riscos aos pacientes envolvidos, pois, tratou-se de um estudo retrospectivo, sendo a análise feita no Serviço de Arquivo Médico do Núcleo de Prevenção e Diagnóstico do Câncer (Carta de anuência, Anexo A). Tem como benefício a contribuição para um melhor conhecimento do significado das células glandulares atípicas vistas na citologia após observação dos aspectos morfológicos nos exames histopatológicos, além de permitir um levantamento de dados e informações estaduais. A prática contínua de elaboração e aplicação de métodos como este na rotina dos laboratórios de Anatomia Patológica, representa, de fato, medida simples e de baixo custo, mas que propicia um grande avanço técnico aos profissionais dedicados ao estudo de condições patológicas por meio da morfologia.

5.6. RESULTADOS

ARTIGO ORIGINAL

Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia - RBGO

PERFIL DAS LESÕES ENCONTRADAS NAS AVALIAÇÕES
HISTOPATOLÓGICAS DE PACIENTES COM ATIPIA DE CÉLULAS
GLANDULARES

*PROFILE OF INJURIES FOUND IN HISTOPATHOLOGY EVALUATION OF
PATIENTS WITH ATYPICAL GLANDULAR CELLS*

Juliana Pedrosa de Holanda Marques^{1,2}, Lívia Bandeira Costa¹, Maria Eugênia Leite
Duarte⁴, Ana Paula Fernandes Barbosa^{2,3}, Paloma Lys de Medeiros¹

Universidade Federal de Pernambuco - Centro de Ciências da Saúde (UFPE-CCS),
Pernambuco, Brasil.

Juliana Pedrosa de Holanda Marques - Médica Patologista; Mestranda em Patologia da
Universidade Federal de Pernambuco.

Lívia Bandeira Costa - Biomédica; Mestranda em Patologia da Universidade Federal de
Pernambuco.

Maria Eugênia Leite Duarte - Médica Patologista; Doutora em Patologia pela
Universidade Federal Fluminense.

Ana Paula Fernandes Barbosa - Médica Patologista; Doutora em Patologia pela Universidade Federal Fluminense.

Paloma Lys de Medeiros - Médica; Doutora em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Pernambuco.

¹ Universidade Federal de Pernambuco - Centro de Ciências da Saúde (UFPE-CCS), Pernambuco, Brasil. Programa de Pós-Graduação em Patologia/CCS. Prédio da Pós-Graduação do Centro de Ciências da Saúde, Avenida Prof. Moraes Rego, s/n, Cidade Universitária, Recife, Pernambuco, Brasil. CEP 50670-901

² Universidade Federal de Alagoas - Faculdade de Medicina (UFAL-FAMED). Avenida Lourival Melo Mota, Tabuleiro dos Martins, Maceió, Alagoas, Brasil. CEP 57072-900

³ Universidade de Ciências da Saúde de Alagoas - Faculdade de Medicina (UNCISAL-FAMED). Rua Dr. Jorge de Lima, 113, Trapiche da Barra, Maceió, Alagoas, Brasil. CEP 57010-300.

⁴ Universidade Federal do Rio de Janeiro - Faculdade de Medicina (UFRJ-FM). Edifício do Centro de Ciências da Saúde, Bloco K, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, Brasil. CEP 21941-000

Endereço para correspondência: Livia Bandeira Costa, Universidade Federal de Pernambuco - Programa de Pós-Graduação em Patologia/CCS. Prédio da Pós-Graduação do Centro de Ciências da Saúde, Avenida Prof. Moraes Rego, s/n, Cidade Universitária, Recife, Pernambuco, Brasil. CEP 50670-901. E-mail: livbandeira@bol.com.br. Telefone: (081) 2126-8529.

RESUMO

Objetivo: avaliar a frequência das lesões detectadas no exame histopatológico em pacientes com diagnóstico citológico prévio positivo para células glandulares atípicas (AGC). **Pacientes e Métodos:** foram selecionados os diagnósticos dos laudos histopatológicos de colo uterino de pacientes com resultados citológicos prévios de células glandulares atípicas, provenientes do Sistema Único de Saúde e realizados no Núcleo de Prevenção e Diagnóstico do Câncer. Os histopatológicos que não continham elementos representativos da zona de transformação e/ou endocérvice foram excluídos do estudo. **Resultados:** Dentre 68.040 exames citológicos analisados, 80 pacientes (0,12%) foram positivas para AGC. 47 destas pacientes realizaram seguimento com avaliação histopatológica de amostras do colo uterino, sendo 4 excluídas do estudo por não terem representação da zona de transformação ou endocérvice. Lesões pré-neoplásicas e neoplásicas escamosas foram diagnosticadas por histopatologia em 18 pacientes e neoplasias glandulares em 3. 22 pacientes apresentaram lesões benignas. **Conclusão:** AGC está relacionada com lesões pré-neoplásicas e neoplásicas em 21/43 (48,83%) dos casos avaliados histologicamente. O diagnóstico de AGC no exame citológico cervicovaginal permite selecionar as pacientes que deverão ter seguimento imediato com colposcopia e posterior avaliação histológica, para que seja instalada uma conduta terapêutica adequada visando reduzir as taxas de câncer cervical.

PALAVRAS-CHAVE: Esfregaço cervical; Células glandulares atípicas; Neoplasias uterinas; Neoplasia intra-epitelial cervical.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the frequency of the lesions detected by histopathological in patients with previous positive cytological diagnosis for atypical glandular cells (AGC).

Patients and Methods: were selected histopathological diagnoses of cervical of patients with previous cytological results of atypical glandular cells, from the Health System and conducted at the Center for Prevention and Diagnosis of Cancer. The histopathological that did not contain elements representing the transformation zone and endocervix were excluded. **Results:** among 68,040 colpo-cytological examinations, 80 patients (0.12%) had been positive for AGC. 47 of these patients underwent follow-up with histopathological assessment of the cervix, with 4 excluded because they did not have representation of the squamocolumnar junction and/or endocervix. Pre-neoplastic or squamous neoplasia had been detected by histopathological examination is 18 patients and glandular neoplasia in 3. 22 patients had presented benign lesions. **Conclusion:** AGC was related with pre-neoplastic and neoplastic lesions in 21/43 (48.83%) of the total of histopathological evaluated cases. The diagnosis of AGC in the cervicovaginal cytological examination allows the selection of patients who must have immediate follow-up with colposcopy and posterior cervical histological evaluation, so an appropriate therapeutical protocol can be installed aiming to reduce the rates of cervical cancer.

KEYWORDS: Cervical swab; Atypical glandular cells; Cervical cancer; Cervical intraepithelial neoplasia.

PERFIL DAS LESÕES ENCONTRADAS NAS AVALIAÇÕES
HISTOPATOLÓGICAS DE PACIENTES COM ATIPIA DE CÉLULAS
GLANDULARES

*PROFILE OF INJURIES FOUND IN HISTOPATHOLOGY EVALUATION OF
PATIENTS WITH ATYPICAL GLANDULAR CELLS*

INTRODUÇÃO

Segundo a nova Nomenclatura Brasileira, baseada no Sistema de Bethesda - TBS - *The Bethesda System* de 2001, é utilizada atualmente a categoria atipias celulares na classificação, que podem ser divididas em escamosas e glandulares, mostrando a importância e a dificuldade em determinar o tipo celular. Em 1991, a categoria *Células Glandulares Atípicas de Significado Indeterminado* utilizando a sigla AGUS veio substituir as *Atipias Glandulares Endocervicais*, propostas pelo TSB no ano de 1988. Em 2001, na segunda revisão do TSB, o termo AGUS foi substituído por *Células Glandulares Atípicas* (AGC), principalmente por ser confundido com ASCUS (*Células Escamosas atípicas de Significado Indeterminado*). A categoria AGC em esfregaços cervicovaginais é um achado citológico raro na rotina de rastreamento do câncer cervical, porém de significado representativo^{1,2}. O relato de casos de AGC tem variado de 0,1% a 2,1%³.

A constatação dessas atipias é importante clinicamente, pois a porcentagem de casos associados com doença cervical e endometrial de alto grau, e câncer são maiores do que para ASCUS. A atual recomendação para citologia com atipia glandular é a

imediate avaliação colposcópica com amostragem endocervical⁴. Torna-se interessante avaliar os resultados das biópsias de colo uterino de pacientes com citologias positivas para AGC, a fim de obter-se um melhor esclarecimento do caráter morfológico da atipia celular observada na citologia e posteriormente avaliada na histologia; caracterizando se a lesão é de caráter benigno, pré- neoplásico ou neoplásico.

Muitas pesquisas são e foram feitas a respeito dos métodos propedêuticos de citologia e exame histopatológico no câncer de colo uterino em todo o mundo. Entretanto, observa-se, na literatura, carência de trabalhos que contenham informações dos resultados anatomopatológicos de pacientes com células glandulares atípicas na região Nordeste do Brasil, em especial Alagoas; fazendo-se necessária, portanto, uma investigação. Trabalhos como este pode contribuir com os profissionais dessa área e órgãos públicos informando-os, na região, qual a maior incidência dos diagnósticos de seguimento nesses casos com células glandulares atípicas.

O objetivo deste estudo foi avaliar a frequência das lesões na avaliação histopatológica em pacientes com laudos colpocitológicos prévios de atipias de células glandulares na Região Metropolitana de Arapiraca, Pólo de saúde da segunda macrorregião de Alagoas. A obtenção de dados regionais, e a sua comparação com os observados na literatura, poderá confirmar a citologia como método de triagem e o histopatológico como padrão ouro para fechamento diagnóstico, permitindo que as pacientes recebam a conduta adequada, mesmo que, muitas vezes, ou até mesmo a maioria, não corresponda a lesões glandulares. Um estudo epidemiológico sobre os diagnósticos de seguimento nos casos de AGC é importante, pois só se conhecendo o perfil epidemiológico, pode-se fornecer subsídios ao Governo para que as autoridades públicas definam e invistam em políticas públicas de controle e prevenção; além de permitir aos médicos clínicos que conduzem os casos de pacientes com resultado

citológico de AGC conhecer o padrão das lesões detectadas no histopatológico de seguimento.

PACIENTES E MÉTODOS

O estudo foi realizado no Núcleo de Prevenção e Diagnóstico do Câncer (NPDC, Laboratório de Anatomia Patológica) situado na Região Metropolitana de Arapiraca/Alagoas. Esta cidade constitui o Pólo de saúde da 2ª macrorregião de Alagoas, ofertando seus serviços de média e alta complexidade a 48 municípios e atendendo a uma população de mais de 1 milhão de habitantes/mês.

As amostras selecionadas para o estudo foram os diagnósticos dos laudos histopatológicos de biópsias de colo uterino de pacientes com resultados citológicos prévios de células glandulares atípicas, provenientes do Sistema Único de Saúde. Foram excluídos todos os histopatológicos que não continham elementos representativos da zona de transformação e/ou endocérvice.

No período de 2007 a 2009, foram levantados retrospectivamente os laudos de citologias cervicovaginais, provenientes do Sistema Único de Saúde (SUS) e obtidas no banco de dados do Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero, fornecido pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (SISCOLO-DATASUS). Os laudos citológicos das pacientes com resultados de células glandulares atípicas foram separados e posteriormente foram levantados os diagnósticos obtidos nos histopatológicos do colo uterino das pacientes que realizaram o seguimento no mesmo laboratório. As lâminas dos casos selecionados foram novamente analisadas, sendo feito, quando necessário, novo processamento de coloração. O levantamento desses dados ocorreu no Serviço de Arquivo Médico (SAME) do NPDC. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas - UFAL.

RESULTADOS

De um total de 68.040 laudos de citologias cervicovaginais, liberados no período de janeiro de 2007 a junho de 2009, 80 casos foram diagnosticados com células glandulares atípicas (AGC), correspondendo a 0,12% de todos os esfregaços analisados.

Em 47 casos as pacientes realizaram exame histopatológico no NPDC; 4 foram excluídos por não terem elementos da zona de transformação e/ou endocérvice representados na amostra histológica. Foram então selecionados 43 casos com exame histopatológico adequado, representando 53,75% de todos os laudos com AGC. Nesse estudo, todas as mulheres que realizaram o seguimento histopatológico foram submetidas à biópsia direcionada por colposcopia, sendo 7 pacientes submetidas à histerectomia. Entre os exames avaliados, a idade média foi de 43,92 anos (variação 21-70 anos).

A tabela 1 mostra um resumo das lesões encontradas nos diagnósticos histopatológicos do estudo. As pacientes que apresentavam mais de um resultado, o de pior prognóstico foi sempre o representado. Lesões pré-neoplásicas e neoplásicas escamosas foram relatadas em 18, e neoplasias glandulares em 3 casos (Figuras 1 e 2).

Foram detectadas 22 lesões benignas, entre elas, 2 pólipos endocervicais e 20 cervicites. Das cervicites, 5 foram diagnosticadas como provavelmente associadas à presença de HPV. Nesse estudo não foi realizado exame confirmatório por biologia molecular para infecção pelo HPV.

TABELA 1 - Distribuição dos 43 diagnósticos histopatológicos.

LESÕES	n/total
Pólipo endocervical	2/43
Cervicite	15/43
Cervicite associada à provável infecção pelo HPV	5/43
NIC I	5/43
NIC II	4/43
NIC III/ Carcinoma escamoso <i>in situ</i>	7/43
Carcinoma escamoso invasor	2/43
Adenocarcinoma <i>in situ</i>	1/43
Adenocarcinoma invasor *	2/43
Total	43

*Um deles em associação com carcinoma escamoso *in situ*.

Dos 43 laudos incluídos no estudo, 26 (60,47%) casos foram subclassificados como *Possivelmente não-neoplásicas* (que, no presente estudo, denominou-se AGC-US) e 15 (34,9%) como *Não se pode afastar lesão de alto grau* (que, no presente estudo, denominou-se AGC-H). Uma amostra (2,3%) foi diagnosticada com *células*

escamosas atípicas não se pode afastar lesão de alto grau (ASC-H) associada a AGC-US e outra (2,3%) com lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (LIE-AG) coexistindo AGC-H. No grupo subclassificado com AGC-US, 15 (34,88%) apresentaram lesões benignas reativas (Tabela 2).

Lesões intra-epiteliais escamosas foram observadas em 16 casos, sendo 5 de baixo grau e (NIC I) e 11 de alto grau (NIC II e III). A tabela 2 mostra que das lesões de alto grau, 7 pertenciam à subclassificação AGC-H (Figura 1). No estudo foi relatado um total de 4 lesões neoplásicas invasoras, sendo 2 carcinomas escamosos e 2 adenocarcinomas. De acordo com a tabela 2, dessas lesões neoplásicas invasoras, 3 foram da subclassificação AGC-H, e apenas 1 da subclassificação AGC-US (Figura 2).

TABELA 2 - Subclassificação dos casos AGC e lesões correlacionadas.

LESÕES	AGC-US	AGC-H	ASC-H + AGC-US	LIE-AG + AGC-H	n/total
Pólipo endocervical	1	1	-	-	2/43
Cervicite	14	1	-	-	15/43
Cervicite associada à provável infecção pelo HPV	4	1	-	-	5/43
NIC I	2	1	1	1	5/43
NIC II	1	3	-	-	4/43
NIC III/ Carcinoma escamoso <i>in situ</i>	3	4	-	-	7/43
Carcinoma escamoso invasor	-	2	-	-	2/43
Adenocarcinoma <i>in situ</i>		1	-	-	1/43
Adenocarcinoma invasor	1 *	1	-	-	2/43
Total	26	15	1	1	43

* Em associação com carcinoma escamoso *in situ*.

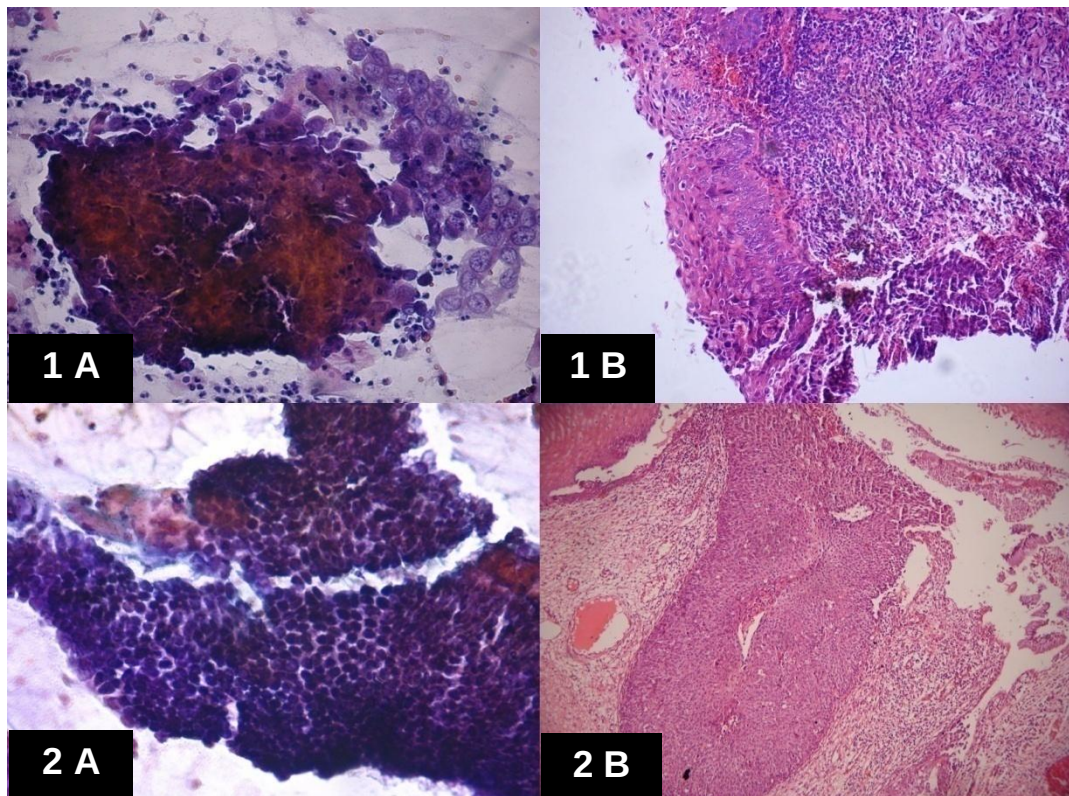


Figura 1- Citologia (1A e 2A) e Histopatológico do colo uterino (1B e 2B): (1A e 2A) Células glandulares atípicas (Papanicolaou). (1B) Mucosa cervical com NIC II (H&E). (2B) Mucosa cervical com NIC III/ Carcinoma escamoso *in situ* (H&E).

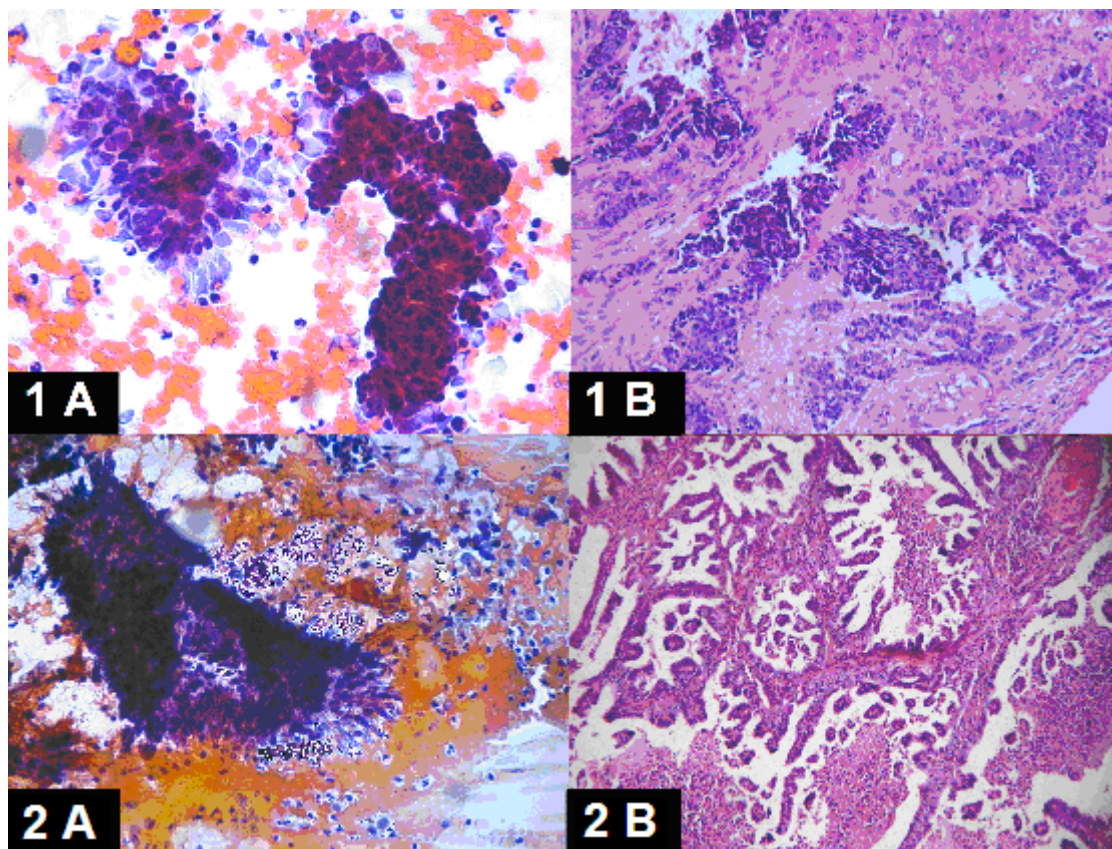


Figura 2- Citologia (1A e 2A) e Histopatológico do colo uterino (1B e 2B): (1A e 2A) Células glandulares atípicas (Papanicolaou). (1B) Mucosa cervical com carcinoma escamoso invasor (H&E). (2B) Mucosa cervical com adenocarcinoma invasor (H&E).

Foi realizado um estudo comparativo do presente estudo com artigos publicados nos 10 últimos anos (Tabela 3).

TABELA 3 - Estudos publicados de AGC com correlação histológica.

Autor/Ano	Células glandulares atípicas	Pacientes com diagnóstico histopatológico	SIL	Carcinoma escamoso invasor	Adenocarcinoma de cérvix	Adenocarcinoma endometrial	Patologia benigna / normal	Outros
Geier et al., 2001 ²²	492/8.221 (6%) AGUS	353/492 (71,74%)	108/353 (31%)	0	9/353 (2,6%)	1/353 (0,2%)	227/353 (64%)	8/353 (2,27%)
Hammoud et al., 2002 ⁴	207/208.041 (0,1%) AGUS	114/207 (60,3%)	28/114 (24%)	0	4/114 (3,5%)	11/114 (10%)	66/114 (57,8%)	5/114 (4,4%)
Verdiani et al., 2003 ²	443/217.245 (0,2%) AGC	102/443 (23,02%)	51/102 (50%)	2/102 (1,96%)	7/102 (6,87%)	1/102 (0,98%)	40/102 (39,21%)	1/102 (0,98%)
Gutman et al., 2004 ²³	45/11.800 (0,38%) AGUS	45/45 (100%)	28/45 (62%)	2/45 (4,44%)	1/45 (2,22%)	0	14/45 (31%)	0
Scheiden et al., 2004 ²⁴	261/566.809 (0,05%) AGC	183/261 (70,2%)	28/183 (15%)	3/183 (1,6%)	13/183 (7,2%)	53/183 (29%)	80/183 (44%)	6/183 (3,27%)
Westin et al., 2008 ²⁵	155 AGC	126/155 (81,3%)	53/126 (42%)	3/126 (2,4%)	17/126 (13,5%)	0	53/126 (42%)	0
Zhao et al., 2009 ⁵	525/64.378 (0,8%) AGC	460/525 (87,6%)	32/460 (28,57%)	1/460 (0,89%)	19/460 (18%)	30/460 (6,5%)	348/460 (75,6%)	30/460 (6,5%)
Este estudo	80/68.040 (0,12%) AGC	43/80 (53,75%)	16/43 (37,2%)	2/43 (4,65%)	3/43 (6,97%)	0	22/43 (51,16%)	0

DISCUSSÃO

As estratégias de prevenção ao câncer do colo uterino consistem no diagnóstico precoce da doença^{10,11}. Esse diagnóstico é realizado por meio de técnicas de rastreamento populacional com exames citopatológicos, colposcópicos e histopatológicos. A associação entre esses métodos diagnósticos é uma das mais eficientes condutas utilizadas no combate às lesões pré-neoplásicas e ao câncer cervical¹². O diagnóstico citopatológico não é de certeza, tendo de ser confirmado pelo exame histopatológico, os casos que apresentem atipias celulares. A realização da biópsia deve, preferencialmente, ocorrer sob visualização colposcópica, já que o procedimento às cegas apresenta alta taxa de falso-negativo¹³. A histopatologia é baseada no critério morfológico arquitetural e celular, sendo considerada o padrão ouro de diagnóstico morfológico^{12,14,15}. O exame histopatológico quando indicado, poderá levar ao diagnóstico de lesões não definidas pela colposcopia, ou algumas vezes diferente do diagnóstico citopatológico¹³.

A atual recomendação da Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical e do Ministério da Saúde (BR) para citologia com AGC é imediata avaliação colposcópica com amostragem endocervical^{4,13}. A colposcopia é indicada sistematicamente para todas as mulheres com alterações na citologia oncológica, onde se considera: células atípicas, escamosas, glandulares ou de origem indefinida; lesões intra-epiteliais de baixo e alto grau e carcinoma¹⁶. O diagnóstico de células glandulares atípicas de significado indeterminado é um diagnóstico de exclusão¹⁷. As lesões são assim classificadas quando não podem ser incluídas nas categorias de lesão benigna, pré-neoplásica ou maligna^{17,18}.

No presente estudo, dos 68.040 laudos citológicos realizados, 80 casos foram relatados como positivos para células glandulares atípicas (AGC), correspondendo a 0,12% de todos os esfregaços. Este percentual esta dentro da variação observada por Zhao et al (2009)³. 43 pacientes apresentaram exame histopatológico de seguimento considerado adequado (com representação da zona de transformação e/ou endocérvice), representando 53,75% de todos os casos com AGC. Os resultados mostraram a presença de lesões benignas, pré-neoplásicas e neoplásicas (Tabela 3).

A presença de anormalidades glandulares à citologia pode representar amplo espectro de anormalidades à histologia definitiva. As alterações histológicas encontradas podem variar desde condições benignas ou reativas (como pólipos endocervicais e endometriais, metaplasia tubária, endometriose cervical, hiperplasia microglandular, alterações inflamatórias do trato genital e amostragem direta de células do segmento inferior do útero) até anormalidades histológicas significativas¹.

Células glandulares atípicas de significado indeterminado, de acordo com os dados do Ministério da Saúde, são subclassificadas em *Possivelmente não-neoplásicas* e *Não se pode afastar lesão de alto grau*²², que no estudo presente denominamos de AGC-US e AGC-H, respectivamente. Através dessa subclassificação pretende-se dar ênfase ao achado de lesões de natureza neoplásica²².

De acordo com a Tabela 1, lesões benignas foram diagnosticadas nos histopatológicos em 22/ 43 (51,16%) casos. Dessas lesões, 19 foram encontradas em pacientes com AGC-US (Tabela 2). Entre todas as lesões benignas observadas, as mais relatadas foram cervicites, sendo que 5 delas estavam associadas à provável infecção pelo HPV. Estudos como os de Geir et al (2001)⁵, Hammound et al. (2002)⁶ e Zhao et al. (2009)³ (Tabela 3) observaram que em mais de 50% das análises histológicas foram

encontradas lesões benignas; semelhante ao observado no presente estudo. No estudo feito por Verdiani (2003)⁷ (Tabela 3), das 102 mulheres com AGC que foram submetidas à avaliação histológica, 40 apresentaram lesões benignas (39,21%), das quais a maioria (31) foram cervicites. Goff et al. (1992)¹⁹ relataram a presença de 24 lesões benignas (42,85%) entre os 56 histopatológicos analisados, destacando cervicites ou pólipos endocervicais. Em 1999, Burja et al.²⁰ destacou em sua avaliação que 41% dos histopatológicos (26/64) tinham lesões benignas. Através da confirmação histológica dessas lesões é possível afastar o diagnóstico de malignidade, evitando-se terapêutica excessiva desnecessária à paciente²¹.

Lesões intra-epiteliais escamosas foram observadas em 16/43 (37,2%) dos casos deste estudo, sendo 5 de baixo grau (NIC I) e 11 de alto grau (NIC II e III), como mostrado na tabela 1. Duas lesões NIC I foram diagnosticadas no grupo de pacientes subclassificadas como AGC-US e AGC-H, associadas respectivamente à células escamosas atípicas *não se pode afastar lesão de alto grau* (ASC-H) e à lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (LIE-AG) (Tabela 2). Segundo INCA/MS (2006)²² as lesões intra-epiteliais cervicais de alto grau (NIC II e III) são relatadas em 9% a 54% dos casos de AGC. Geier et al. (2001)⁵ destacaram que a maioria das anormalidades associadas a citologias de AGC são de natureza escamosa. Os mesmos afirmam que a lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (NIC I) representa um número considerável dessas lesões, entretanto, lesões intra-epiteliais escamosas de alto grau (NIC II e III) representam mais de 50% dessas anormalidades, semelhante ao que foi observado neste estudo. A abordagem terapêutica recomendada pelo INCA, nos casos de lesões intra-epiteliais escamosas de alto grau pode variar desde uma conduta expectante até a exérese por métodos extirpatórios, seja por cirurgia de alta frequência ou conização a bisturi a frio²².

Carcinoma escamoso invasor foi observado em 2/43 (4,65%) casos (Tabela 1), estando esses 2 casos dentro das citologias classificadas como AGC-H (Tabela 2). Muitos estudos mostram que o achado de carcinoma escamoso invasor nos casos de AGC pode variar de 0^{5,6} a 4,44%⁸ (Tabela 3); encontro similar observado nesta pesquisa. Apesar de a porcentagem ser baixa, trata-se, entretanto, de lesão histológica altamente significativa, pois no estágio invasor da doença a cura se torna mais difícil, quando não impossível²².

No atual estudo, foram observados 3/43 (6,97%) casos de adenocarcinomas cervicais nos diagnósticos histopatológicos, sendo 1 *in situ* e 2 invasores (Tabela 1). Destes, os casos invasores foram relatados 1 em paciente com citologia AGC-US e outro com AGC-H; já o caso *in situ* havia sido classificado citologicamente como AGC-H. Na Tabela 3 o adenocarcinoma cervical apresentou uma porcentagem que variou de 2,22%⁸ a 18%³ dos diagnósticos histopatológicos. Verdiani et al (2003)⁷, encontrou 6,87% (Tabela 3), semelhante a este estudo com 6,97%. As alterações citológicas e histológicas que ocorrem antes do aparecimento do adenocarcinoma da endocérvice são relativamente discretas e, portanto, de difícil reconhecimento²⁴. A história da neoplasia glandular é pouco conhecida e ainda existem dúvidas quanto à existência e à evolução das lesões precursoras do adenocarcinoma invasor. Se o adenocarcinoma *in situ* do colo uterino é hoje aceito como um precursor do adenocarcinoma invasor, a relação entre atipias glandulares endocervicais e adenocarcinoma invasor permanecem controversa⁷. O adenocarcinoma invasor apresenta um prognóstico mais reservado. Caso seja confirmada a invasão, a paciente deve ser encaminhada para o centro especializado de alta complexidade²².

No estudo não foram observadas lesões malignas ou pré-malignas endometriais e nem metástases de outros órgãos. Os estudos de Gutman et al (2004)⁸ e Westin et al

(2008)² foram semelhantes ao nosso, porém o adenocarcinoma endometrial foi detectado nos demais estudos da Tabela 3^{3,5,6,7,9}.

Outros diagnósticos podem ainda ser considerados nas análises histopatológicas de pacientes com citologia positiva para AGC, incluindo outras neoplasias primárias do trato genital, como também metástases provenientes de diversos órgãos. Neste estudo, não foram diagnosticadas essas lesões. Esses achados são raros, e como é visto na Tabela 3, em dois artigos^{2,8} eles também não foram observados, e onde foram detectados a porcentagem foi baixa^{3,5,6,7,9}.

CONCLUSÃO

A análise histopatológica nos casos de citologias cervicovaginais prévias com células glandulares atípicas (AGC) revela uma ampla possibilidade de lesões a serem diagnosticadas, fazendo-se, portanto necessária avaliação colposcópica nestas pacientes com retirada de amostra histologicamente representativa. Conforme observado no presente estudo, a maioria dos casos (51,16%) apresentou lesões benignas na histologia; seguidas de diagnósticos histológicos significativos, como os de lesões intra-epiteliais escamosas (37,20%), carcinomas escamosos invasores do colo do útero (4,65%) e adenocarcinomas cervicais (6,97%). Observa-se então que, a diferença entre os achados benignos e os histologicamente significativos é muito discreta (51,16%/48,82%). O diagnóstico histopatológico é que irá permitir uma conduta terapêutica adequada, evitando que medidas excessivas desnecessárias sejam tomadas nos casos de lesões pré-malignas, e proporcionando a escolha correta do tratamento no caso das neoplasias invasoras. Observa-se ainda que apenas cerca da metade das pacientes realizaram o seguimento histológico (43/80 ou 53,75%). De forma que dentro do grupo que não realizou a avaliação histopatológica seja possível que quase metade das pacientes apresentem lesão histologicamente significativa não diagnosticada e portanto sem conduta terapêutica. O estudo dessas atipias é de grande importância, pois só conhecendo o perfil epidemiológico das regiões do Brasil podem-se fornecer subsídios ao Governo para que as autoridades públicas definam e invistam em políticas de controle e prevenção.

REFERÊNCIAS

1. Campaner, AB, Galvão, MAL, Santos, RE, Aoki, T. Células glandulares atípicas em esfregaços cervicovaginais: significância e aspectos atuais. *J Bras Patol Med Lab.* 2007; 43: 37-43.
2. Westin, MC, Derchain, SF, Rabelo-Santos, SH, Angelo-Andrade, LA, Sarian, LO, Oliveira, E, Zeferino, LC. Atypical glandular cells and adenocarcinoma in situ according to the Bethesda 2001 classification: Cytohistological correlation and clinical implications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008; 139:79–85.
3. Zhao C, Austin RM, Pan J, Barr N, Martin SE, Raza A, Cobb C. Clinical significance of atypical glandular cells in conventional pap smears in a large, high-risk U.S. West Coast minority population. *Gynecol Cytopathol.* 2009; 53: 154-9.
4. Castle PE, Fetterman B, Poitras N, Lorey T, Shaber R, Kinney W. Relationship of Atypical Glandular Cell Cytology, Age, and Human Papillomavirus Detection to Cervical and Endometrial Cancer Risks. *Obstet Gynecol.* 2010; 115: 243-8.
5. Geier CS, Wilson M, Creasman W. Clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance. *AM J Obstet Gynecol.* 2001; 184: 64-9.
6. Hammoud MM, Haefner HK, Michel CW, Ansbacher R. Atypical glandular cells of undetermined significance. Histologic findings and proposed management. *J Reprod Med.* 2002; 47: 266-70.
7. Verdiani LA, Derchain SFM, Schweller M, Gontijo RC, Angelo-Andrade LA, Zeferino LC. Atypical glandular cells in cervical smear: analysis of diagnostic methods. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2003; 25:193-200.

8. Gutman G, Bachar R, Pauzner D, Lessing JB, Schejter E. Clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance upon cervical cytologic examination in Israeli Jewish women. *Br J Cancer*. 2004; 90: 2194-6.
9. Scheiden R, Wagener C, Knolle U, Dippel W, Capesius C. Atypical glandular cells in conventional cervical smears: incidence and follow-up. *BMC Cancer*. 2004; 37: 1-9.
10. Sebastião APM, Noronha L, Scheffe DLH, Garcia MJ, Carvalho NS, Collaço LM, Bleggi-Torres LF. Estudo das atipias indeterminadas em relação à prevalência e ao percentual de discordância nos casos do Programa de Prevenção do Câncer Uterino do Paraná. *J Bras Patol Med Lab*. 2004; 40 (6): 431- 38.
11. Medeiros VCRD, Medeiros RC, Moraes LM, Menezes Filho JB, Ramos ESN, Saturnino ACRD. Câncer de Colo de Útero: Análise Epidemiológica e Citopatológica no Estado do Rio Grande do Norte. *Rev Bras Anal Clin*. 2005; 37 (4): 227-31.
12. Stival CO, Lazzarott M, Rodrigues YB, Vargas VRA. Avaliação Comparativa da Citopatologia Positiva, Colposcopia e Histopatologia: Destacando a Citopatologia como Método de Rastreamento do Câncer de Colo de Útero. *Rev Bras Anal Clin*. 2005; 37 (4): 215-18.
13. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância (CONPREV). Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais e Condutas Clínicas Preconizadas. Rio de Janeiro: MS/INCA; 2002.
14. Pinho AA, Mattos MCFI. Validade da citologia cervicovaginal na detecção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de colo de útero. *J Bras Patol Med Lab*. 2002; 38 (3): 225-31.

15. Mortoza Júnior, G. Patologia cervical – da teoria à prática clínica. Med book – Editora científica Ltda, Rio de Janeiro; 2006.
16. Ramos NPD, Amorim JA, Lima CEQ. Câncer do colo do útero: influência da adequação da amostra cervical no resultado do exame citopatológico. Rev Bras Anal Clin. 2008; 40 (3): 215-18.
17. Pires A, Rebelo T, Dias MF, Amaral N, Dinis M, Oliveira CF, Oliveira HM. Atipias Glandulares de Significado Indeterminado (AGUS). Que entidade? Acta Med Port. 2003; 16: 225-8.
18. Chatterjee T, Gill SS, Rai Ramji. Standardization of cervical/vaginal cytopathology reporting: The Bethesda System (TBS) for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Medical Journal Armed Forces of India 2000; 56 (1): 45-9.
19. Goff BA, Atanasoff P, Brown E, Muntz HG, Bell DA, Rice LW. Endocervical Glandular Atypia in Papanicolaou Smears. Am J Obstet Gynecol. 1992; 79: 101- 4.
20. Burja IT, Thompson SK, Sawyer Jr WL, Shurbaji MS. Atypical glandular cells of undetermined significance on cervical smear. A study with cytohistologic correlation. Acta Cytol. 1999; 43:351-56.
21. Kim TJ, Kim HS, Park CT, Park IS, Hong SR, Park JS, Shim JU. Clinical Evaluation of Follow-up Methods and Results of Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance (AGUS) Detected on Cervicovaginal Pap Smears. Gynecol Oncol. 1999; 73: 292–98.
22. Instituto Nacional de Câncer, Ministério da Saúde. Nomenclatura Brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de Saúde. J Bras Patol Med Lab. 2006; 42 (5): 351-73.

23. Bose S, Kannan V, Kline TS. Abnormal Endocervical Cells: really abnormal?
Really endocervical? Am J Clin Pathol. 1994; 101:708-13.
24. Koss LG, Gompel C. Introdução à citopatologia ginecológica com correlações
histológicas e clínicas. 1ª Ed. São Paulo: Roca; 2006.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os resultados obtidos, podemos observar que:

- O seguimento histológico de amostras de colo uterino é necessário uma vez que lesões pré-malignas e malignas podem ser diagnosticadas em pacientes com resultados citológicos de AGC.
- A maioria dos casos (51,16%) apresentou lesões benignas na histologia; seguidas de diagnósticos histológicos significativos, como os de lesões intra-epiteliais escamosas (37,20%), carcinomas escamosos invasores do colo do útero (4,65%) e adenocarcinomas cervicais (6,97%).
- A diferença entre os achados benignos e os histologicamente significativos é muito discreta (51,16%/48,82%).
- O diagnóstico histopatológico permite conduta terapêutica adequada, evitando que medidas excessivas desnecessárias sejam tomadas nos casos de lesões pré-malignas, e proporcionando a escolha correta do tratamento no caso das neoplasias invasoras.
- O estudo dessas atipias é de grande importância, pois só conhecendo o perfil epidemiológico das regiões do Brasil podem-se fornecer subsídios ao Governo para que as autoridades públicas definam e invistam em políticas de controle e prevenção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMARAL, R. G.; SOUZA, N. L. A.; TAVARES, S. B. N.; MANRIQUE, E. J. C.; ASSEM, D. Z.; AZEVEDO, L. L.; QUEIROZ, R. C. F.; FREITAS, R. C.; FONSECHI-CARVASAN, G. A. Controle externo da qualidade dos diagnósticos citológicos no rastreamento do câncer cervical: estudo piloto. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 38, n. 2, p. 79-81, 2006.

APGAR, B. S.; ZOSCHNICK, L.; WRIGHT, T. C. The 2001 Bethesda System Terminology. **American Family Physician**, v. 68, n. 10, p. 1992-1998, 2003.

BRASILEIRO FILHO, G.; REIS, L. F. L.; BARBOSA, A. J. A.; MIRANDA, D. Métodos de Estudo em Patologia. In: BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo, patologia**. 7ª Ed. Rio de Janeiro Guanabara Koogan, 2006. p. 6-20.

BRENNNA, S. M. F.; HARDY, E.; ZEFERINO, L. C.; NAMURA, I. Conhecimento, atitude e prática do exame de Papanicolaou em mulheres com câncer de colo uterino. **Caderno de Saúde Pública**, v. 17, n. 4, p. 909-914, 2001.

BUENO, K. S. Atipias Escamosas de Significado Indeterminado: novas qualificações e importância na conduta clínica. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 40, n. 2, p. 121-128, 2008.

CABRAL, M. D. B.; FEITOSA, T. M. P.; FIGUEIREDO, R. M.; ALMEIDA, R. T. Análise do rastreamento do câncer do colo do útero no estado do Rio de Janeiro. **21º Congresso de Engenharia Biomédica**, p. 323-326, 2008.

CAMPANER, A. B.; GALVÃO, M. A. L.; SANTOS, R. E.; AOKI, T. Células glandulares atípicas em esfregaços cervicovaginais: significância e aspectos atuais. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, n. 1, p. 37-43, 2007.

CARVALHO, F.M.; CARVALHO, J.P. Histopatologia do Câncer do colo do Útero. In: PIATO, S. **Tratado de Ginecologia**. São Paulo: Editora Artes Médicas Ltda, 1997. p. 287-302.

CHATTERJEE, T.; GILL, S. S.; RAI, R. Standardization of cervical/vaginal cytopathology reporting: The Bethesda System (TBS) for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. **Medical Journal Armed Forces of India**, v. 56, n. 1, p. 45-49, 2000.

CASTLE, P. E.; FETTERMAN, B.; POITRAS, N.; LOREY, T.; SHABER, R.; KINNEY, W. Relationship of Atypical Glandular Cell Cytology, Age, and Human Papillomavirus Detection to Cervical and Endometrial Cancer Risks. **Obstetrics & Gynecology**, v. 115, p. 243-248.

CRUM, C. P. Aparelho Genital Feminino. In: KUMMAR, V.; ABBAS, A. B.; FAUSTO, N. **Patologia – Bases patológicas das doenças**. 7ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. p.1105-1167.

ELEUTÉRIO JÚNIOR, R. J.; CAVALCANTE, J. R.; SANTIAGO, R. O.; SILVA, D. S. Citologia Oncótica, Colposcopia e Histologia no Diagnóstico de Lesões Epiteliais do Colo Uterino. **NewsLab**, v. 63, p. 126-132, 2004.

GUEDES, T. G.; PORDEUS, A. M. J.; DIÓGENES, M. A. R. Análise epidemiológica do câncer de colo de útero em serviço de atendimento terciário no Ceará – Brasil. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v. 18, n. 4, p. 205-210, 2005.

GUIMARÃES, J. V.; SALGE, A. K. M.; OLIVEIRA, F. A.; LINO JÚNIOR, R. S.; CASTRO, E. C. C.; REIS, M. A.; PAULA, V.; TEIXEIRA, A. Frequência de alterações cérvico-vaginais em mulheres submetidas ao exame citopatológico. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 9, n. 3, p. 815-820, 2007.

HAMMOUD, M. M.; HAEFNER, H. K.; MICHEL, C. W.; ANSBACHER, R. Atypical glandular cells of undetermined significance. Histologic findings and proposed management. **Journal of Reproductive Medicine**, v. 47, p. 266-70, 2002.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, COORDENAÇÃO DE PREVENÇÃO E VIGILÂNCIA (CONPREV). **Falando sobre câncer do colo do útero**. Rio de Janeiro: MS/INCA, 2002.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. COORDENAÇÃO DE PREVENÇÃO E VIGILÂNCIA (CONPREV). **Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais e Condutas Clínicas Preconizadas**. Rio de Janeiro: MS/INCA, 2002.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. COORDENAÇÃO DE PREVENÇÃO E VIGILÂNCIA. **Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas: recomendações para profissionais de saúde**. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. 2. ed. – RJ/INCA, 2006.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Nomenclatura Brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de Saúde. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, n. 5, p. 351-373, 2006.

KAFERLE, J. E.; MALOUIN, J. M. Evaluation and Management of the AGUS Papanicolaou Smear. **American Academy of Family Physician**, v. 63, p. 2239-2244, 2001.

KIM, T. J.; KIM, H. S.; PARK, C. T.; PARK, I. S.; HONG, S. R.; PARK, J. S.; SHIM, J. U. Clinical Evaluation of Follow-up Methods and Results of Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance (AGUS) Detected on Cervicovaginal Pap Smears. *Gynecol Oncol*. 1999; 73: 292–98.

KOSS, L. G.; GOMPEL, C. **Introdução à citopatologia ginecológica com correlações histológicas e clínicas**. 1ª Ed. São Paulo: Roca, 2006.

LIU, S.; SEMENCIW, R.; MAO, Y. Cervical cancer: the increasing incidence of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in younger women. **Canadian Medical Association Journal**, v. 164, n. 8, p. 1151-1152, 2001.

MEDEIROS, V. C. R. D.; MEDEIROS, R. C.; MORAES, L. M.; MENEZES FILHO, J. B.; RAMOS, E. S. N.; SATURNINO, A. C. R. D. Câncer de Colo de Útero: Análise Epidemiológica e Citopatológica no Estado do Rio Grande do Norte. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 37, n. 4, p. 227-231, 2005.

MIRANDA, D.; PAULINO JÚNIOR, E.; CASTRO, L. P. F.; PEDROSA, M. S. Sistema Genital Feminino. In: BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo, patologia**. 7ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 554-89.

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

NAKAGAWA, J. T. T.; SCHIRMER, J.; BARBIERI, M. Vírus HPV e câncer de colo de útero. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 63, n. 2, p. 307-11, 2010.

NASCIMENTO, V. T.; VARGA, V. R. A. Frequência de citologias atípicas em adolescentes no Laboratório Osvaldo Cruz, município de Santo Ângelo – RS. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 89, n. 4, p. 347-351, 2008.

NORONHA, V.; CRUZ, E. M.; NAUM-PINHO, C.; MELLO, W.; NORONHA, R.; SILVEIRA, I.; MENDES, S.; VILLA, L. Papilomavírus humano em mulheres submetidas à colpocitologia oncótica. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, v. 18, n. 2, p. 130-136, 2006.

PIATO, S. Carcinoma Invasivo do Colo do Útero. In: PIATO, S. **Tratado de Ginecologia**. Editora Artes Médicas Ltda, São Paulo, 1997. p. 301-14.

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

PIRES, A.; REBELO, T.; DIAS, M. F.; AMARAL, N.; DINIS, M.; OLIVEIRA, C. F.; OLIVEIRA, H. M. Atipias Glandulares de Significado Indeterminado (AGUS). Que entidade? **Acta Médica Portuguesa**, v. 16, p. 225-228, 2003.

RAMA, C.; ROTELI-MARTINS, C.; DERCHAIN, S.; LONGATTO-FILHO, A.; GONTIJO, R.; SARIAN, L.; SYRJANEN, K.; CHING, T.; ALDRIGHI, J. Rastreamento anterior para câncer de colo uterino em mulheres com alterações citológicas ou histológicas. **Revista de Saúde Pública**, v. 42, n. 3, p. 411-419, 2008.

RAMOS, N. P. D.; AMORIM, J. A.; LIMA, C. E. Q. Câncer do colo do útero: influência da adequação da amostra cervical no resultado do exame citopatológico. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 40, n. 3, p. 215-218, 2008.

ROSA, M. I.; MEDEIROS, L. R.; ROSA, D. D.; BOZZETI, M. C.; SILVA, F. R.; SILVA, R. B. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. **Caderno de Saúde Pública**, v. 25, n. 5, p. 953-964, 2009.

REIS, A. F. F.; SILVA, R. J. O.; CAMARGO, M. J.; SILVEIRA, C. M. G. Validade da Citologia e da Biópsia Orientada pela Colposcopia no Diagnóstico do Carcinoma Cervical Pré-clínico. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 21, n. 4, p. 193-200, 1999.

SEBASTIÃO, A. P. M.; NORONHA, L.; SCHEFFE, D. L. H.; GARCIA, M. J.; CARVALHO, N. S.; COLLAÇO, L. M.; BLEGGI-TORRES, L. F. Estudo das atipias indeterminadas em relação à prevalência e ao percentual de discordância nos casos do Programa de Prevenção do Câncer Uterino do Paraná. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v.40, n.6, p. 431- 438, 2004.

SILVA FILHO, A. M.; LONGATTO FILHO, A. **Colo uterino e Vagina: Processos Inflamatórios – Aspectos histológicos, Citológicos e Colpscópicos**. Livraria e Editora Revinter Ltda, Rio de Janeiro, 2000.

SILVA, D. W.; ANDRADE, S. M.; SOARES, D. A.; TURINI, B.; SCHNECK, C. A.; LOPES, M. L. S. Cobertura e fatores associados com a realização do exame Papanicolaou em município do Sul do Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 28, n. 1, p. 24-31, 2006.

SILVEIRA, L. M. S.; CRUZ, A. L. N.; FARIA, M. S. Atipias cervicais detectadas pela citologia em mulheres atendidas em dois hospitais da rede pública de São Luiz- MA. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 40, n. 2, p. 115-119, 2008.

SOUZA, J. H. K.; KALIL, I. V.; LEITE, J. M.; GEBER, S. Avaliação de lâminas de colpocitologia oncótica previamente diagnosticadas como ASCUS: comparação interensaio e interobservadores. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 26, p. 3, p. 233-240, 2004.

STIVAL, C. O.; LAZZAROTT, M.; RODRIGUES, Y. B.; VARGAS, V. R. A. Avaliação Comparativa da Citopatologia Positiva, Colposcopia e Histopatologia: Destacando a Citopatologia como Método de Rastreamento do Câncer de Colo de Útero. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 37, n. 4, p. 215-218, 2005.

VERDIANI, L. A.; DERCHAIN, S. F. M.; SCHWELLER, M.; GONTIJO, R. C.; ANDRADE, L. A. A.; ZEFERINO, L. C. Atipia de células glandulares em esfregaços do colo do útero: avaliação dos métodos propedêuticos. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 25, n. 3, p. 193-200, 2003.

WESTIN, M. C. A. **Células glandulares atípicas e adenocarcinoma “in situ” de acordo com a classificação de Bethesda 2001: Associação cito-histológica [dissertação]**. Campinas: Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, 2009.

WOLSCHICK, N. M.; CONSOLARO, M. E. L.; SUZUKI, L. E.; BOER, C. G. Câncer do colo do útero: tecnologias emergentes no diagnóstico, tratamento e prevenção da doença. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 39, n. 2, p. 123-129, 2007.

WRIGHT JÚNIOR, T. C.; MASSAD, L.S.; DUNTON, C. J.; SPITZER, M.; WILKINSON, E. J.; SOLOMON, D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, p. 346-355, 2007.

ZHAO, C.; AUSTIN, R.M.; PAN, J.; BARR, N.; MARTIN, S.E.; RAZA, A.; COBB, C. Clinical significance of atypical glandular cells in conventional pap smears in a large, high-risk U.S. West Coast minority population. **Gynecology Cytopathology**, v. 53, p. 154-159, 2009.

APÊNDICE A

ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA

Revista da Associação Médica Brasileira - RAMB

Células Glandulares Atípicas e Câncer de Colo Uterino: Revisão Sistemática

Atypical Glandular Cells and Cervical Cancer: Systematic Review

Juliana Pedrosa de Holanda Marques^{1, 2}, Lívia Bandeira Costa¹, Ana Paula de Souza e Pinto¹, Anacássia Fonseca de Lima¹, Maria Eugênia Leite Duarte⁴, Ana Paula Fernandes Barbosa², Paloma Lys de Medeiros¹

¹ Universidade Federal de Pernambuco - Centro de Ciências da Saúde (UFPE-CCS). Programa de Pós-Graduação em Patologia/CCS. Av. Prof. Moraes Rego, s/n, Cidade Universitária, Prédio da Pós-Graduação do Centro de Ciências da Saúde, Recife, Pernambuco, Brasil. CEP 50670-901

² Universidade Federal de Alagoas - Faculdade de Medicina (UFAL-FAMED). Avenida Lourival Melo Mota, Tabuleiro dos Martins, Maceió, Alagoas, Brasil. CEP 57072-900

³ Universidade de Ciências da Saúde de Alagoas – Faculdade de Medicina (UNCISAL-FAMED). Rua Dr. Jorge de Lima, 113, Trapiche da Barra, Maceió, Alagoas, Brasil. CEP 57010-300

⁴ Universidade Federal do Rio de Janeiro – Faculdade de Medicina (UFRJ-FM). Edifício do Centro de Ciências da Saúde, Bloco K, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, Brasil. CEP 21941-000

RESUMO: Atipias de células glandulares em esfregaços cervicovaginais é um achado citológico na rotina de rastreamento do câncer cervical que aumentou nas últimas décadas. Sua constatação é importante clinicamente, pois é alta a percentagem de casos associados com doença cervical e endometrial de alto grau e câncer. Este trabalho avaliou, através de uma revisão sistemática, estudos que investigaram o perfil das lesões de colo uterino em avaliações

histológicas de seguimento de pacientes já diagnosticadas com células glandulares atípicas. Foram excluídos os estudos cuja investigação diagnóstica não incluísse o diagnóstico histopatológico. Foi realizada uma busca abrangente de publicações no período de 1966 a 2009, nas bases do LILACS, SciELO, PubMed/ Medline e Old Medline. Os artigos que foram omitidos na busca eletrônica também foram incluídos. 19 artigos estavam de acordo com os critérios de inclusão e foram selecionados. Este estudo tem como objetivo avaliar se a atipia celular glandular observada inicialmente na citologia e posteriormente histologicamente se relacionava com a presença de lesões benignas, pré-neoplásicas ou neoplásicas. Dos 19 estudos selecionados, 11 mostraram maior correlação entre atipia glandular com patologias benignas e 6 com lesões pré-malignas escamosas.

PALAVRAS-CHAVE: Prevenção de câncer de colo uterino; Neoplasias epiteliais e glandulares; Revisão.

ABSTRACT: Atypical glandular cells are a common finding in cervical cytology in search for cervical cancer, and its occurrence has increased in the last decades. Clinically, diagnosing those cells is really important due to its association with cervical and endometrial dysplastic lesions and cancer. This article reviewed, in a systematic approach, studies that investigated the cervical lesion's characteristics in patients already diagnosed with atypical glandular cells. Studies which do not include histopathological diagnoses in the diagnosing investigation were excluded. A vast search in available material in LILACS, SciELO, PubMed/ Medline and Old Medline, dated between 1966 and 2009 was made. The articles which were omitted in the electronic search were also included. Nineteen articles matched the criterias and were selected. This report aims to evaluate if atypical glandular cells, first found in cervical cytology and secondly, histologically, has any relation with the presence of benign, pre-malignant and malignant lesions. Among the selected articles, eleven showed the highest correlation between atypical glandular cells with benign diseases and six with pre-malignant squamous lesions.

KEY-WORDS: Cervical cancer prevention; Epithelial and glandular neoplasm; Review.

INTRODUÇÃO

Em 1988, quando foi introduzida a classificação Sistema de Bethesda, criou-se o termo *Atipias Glandulares Endocervicais*, substituído em 2001 pela categoria diagnóstica *Células Glandulares Atípicas de Significado Indeterminado (AGUS)*^{1, 2, 3, 4}. Em 2001, na segunda revisão do Sistema de Bethesda, o termo AGUS foi substituído por *Células Glandulares Atípicas (AGC)*, principalmente por ser confundido com ASCUS (*Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado*)^{1,3}. Essas atipias glandulares, quando não especificada sua localização, são definidas como células que apresentam alterações nucleares que excedem os processos reacionais ou reparativos, mas que não chegam a apresentar anaplasia características dos adenocarcinomas^{1,2,3}.

O achado de atipias escamosas cervicais na citologia é dez vezes mais freqüente em relação às atipias glandulares¹. A categoria AGC em esfregaços cervicovaginais é um achado citológico na rotina de rastreamento do câncer cervical que tem aumentado nas últimas décadas, sendo ainda pouco freqüente dentro dos diagnósticos citológicos^{3, 5, 6}. Na literatura o relato dos casos de AGC tem variado de 0,1% a 2,1%⁴. A constatação dessa atipia é importante clinicamente, pois a percentagem de casos associados com doença cervical e endometrial de alto grau e câncer são maiores do que para ASCUS^{3, 6}. De fato, 9% a 38% das mulheres com AGC apresentam lesões significativas (NIC II, NIC III e adenocarcinoma *in situ*) e de 3% a 17% têm carcinomas invasores³.

O diagnóstico de células glandulares atípicas de significado indeterminado é um diagnóstico de exclusão⁷. As lesões devem ser assim classificadas se não podem ser incluídas nas categorias de lesão benigna, pré-neoplásica ou maligna^{7,8}. Os resultados histológicos de AGC em esfregaços de Papanicolaou são tão amplos que incluem lesões benignas e alterações neoplásicas de células de origem escamosa e glandular⁹. A Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical (ASCCP), bem como o

Ministério da Saúde no Brasil, indica a imediata avaliação colposcópica com amostragem endocervical para os casos de AGC^{1, 5, 6}.

Este artigo teve como objetivo verificar, por meio de uma revisão sistemática da literatura médica, o perfil das lesões encontradas nos histopatológicos de biópsias do colo uterino de pacientes com diagnóstico citológico prévio de células glandulares atípicas.

MÉTODO

Nesta revisão foram selecionados artigos publicados em periódicos indexados nas bases de dados LILACS, SciELO, PubMed/ Medline e Old Medline, durante o período de 1966 a 2009. As palavras chaves utilizadas sobre o tema foram baseadas na lista do MeSH e DeCS. Os seguintes termos em inglês foram escolhidos para realização da busca: *atypical glandular cells*, *uterine cancer* e *precancerous lesions*.

Foram utilizadas combinações para pesquisa em todos os bancos de dados. As referências dos artigos escolhidos também foram verificadas para identificar outros estudos que pudessem ter sido omitidos na busca eletrônica. Os títulos e resumos encontrados foram examinados para verificar os artigos potencialmente relevantes. Não foram considerados limites durante a busca, sendo os artigos selecionados posteriormente por critérios de inclusão e exclusão. As publicações escolhidas foram obtidas para reavaliação dos seus resultados.

Foram incluídos os estudos que investigaram pacientes com citologias positivas para atipias de células glandulares e que deram seguimento histopatológico ao diagnóstico. No histopatológico foi considerada a presença de processos reativos benignos e lesões histológicas significativas, como neoplasias escamosas e glandulares, cervicais e endometriais, bem como neoplasias oriundas de outros locais. Nesta revisão, a idade das pacientes não foi utilizada como critério para a triagem, bem como os critérios morfológicos utilizados para obtenção dos diagnósticos relatados. Foram excluídas as pesquisas cujo diagnóstico não foi feito por histopatologia, que omitiram o número de biópsias e artigos de revisão.

RESULTADOS

Os artigos selecionados identificados através da busca eletrônica estão compreendidos no período de 1992 a 2009, os quais foram totalmente recuperados para uma análise mais detalhada. Trabalhos repetidos foram considerados apenas em uma fonte de busca. Um total de 38 artigos foi relatado pelas bases de dados e quatro foram selecionados para a revisão. Através da análise das referências foram identificadas 13 publicações, omitidas na busca eletrônica inicial e 2 trabalhos foram identificados em pesquisas aleatórias, totalizando 19 artigos (Tabela 1).

O número de exames citológicos com AGC nos artigos revisados variou de 44¹² a 1.117¹⁶ com incidência de 0,05% a 2,1%. Em apenas uma das publicações a incidência foi mais elevada (6%)²². A porcentagem de exames histopatológicos realizados nas pacientes com atipias variou entre 17%²⁰ a 100%^{12,14,23}. Dentre os 19 artigos revisados, foi demonstrado que houve predomínio das lesões benignas em 11 artigos e das lesões escamosas pré-malignas em 6 artigos. Em dois artigos a porcentagem de patologias benignas e pré-malignas foi a mesma (43% e 42%)^{17,25}. As lesões invasivas presentes nos artigos revisados mostram que o percentual de carcinoma escamoso invasor variou de 0,89%⁵ a 4,44%²³ e o adenocarcinoma cervical variou de 1,4%¹⁸ a 18%⁵. Em apenas um relato não foi descrita associação com lesão maligna¹².

TABELA 1. Resultados dos estudos de AGC com correlação histológica

Autor/Ano	Incidência	Pacientes com diagnóstico histopatológico	SIL	Carcinoma escamoso invasivo	Adenocarcinoma de cérvix	Adenocarcinoma endometrial	Patologia benigna / normal	Outros
Golf et al., 1992 ¹⁰	100/21.930 (0,46%)	56/100 (56%)	19/56 (34%)	0	7/56 (12,5%)	0	24/56 (42,85%)	6/56 (10,7%)
Nasu et al., 1993 ¹¹	620/34.384 (1,8%)	279/620 (45%)	140/279 (50,17%)	4/279 (1,43%)	14/279 (5%)	4/279 (1,43%)	114/279 (40,86%)	3/279 (1%)
Bose et al., 1994 ¹²	44	44 (100%)	35/44 (80%)	0	0	0	9/44 (20%)	0
Lee et al., 1995 ¹³	210/79.942 (0,26%)	74/210 (35,2%)	33/74 (44,5%)	0	10/74 (13,5%)	0	31/74 (42%)	0
Jones e Novis, 1996 ¹⁴	293/22.439 (1,3%) AGUS	293/293 (100%)	116/293 (40%)	0	13/293 (4,5%)	0	141/293 (48%)	23/293 (7,84%)
Kennedy et al., 1996 ¹⁵	136/68.368 (0,2%) AGUS	53/136 (38,97%)	7/53 (13,2%)	0	5/53 (9,4%)	1/53 (1,89%)	37/53 (69,8%)	3/53 (5,66%)
Eddy et al., 1997 ¹⁶	1.117/177.715 (0,63%) AGUS	531/1.117 (48%)	143/531 (27%)	0	11/531 (2%)	28/531 (5%)	337/531 (63%)	12/531 (2,25%)
Raab et al., 1997 ¹⁷	346 AGUS	116/346 (33,5%)	50/116 (43%)	0	5/116 (4%)	11/116 (9%)	50/116 (43%)	0
Duska et al., 1998 ¹⁸	201/120.338 (0,17%) AGUS	73/201 (36,3%)	19/73 (26%)	0	1/73 (1,4%)	3/73 (4%)	45/73 (61,6%)	5/73 (6,8%)
Veljovich et al., 1998 ¹⁹	345/84.442 (0,53%) AGUS	199/345 (57,7%)	45/199 (23%)	0	5/199 (2,5%)	2/199 (1%)	134/199 (67%)	13/199 (6,5%)
Burja et al., 1999 ²⁰	377/18.198 (2,1%) AGUS	64/377 (17%)	35/64 (54%)	0	3/64 (5%)	0	26/64 (41%)	0
Ronnett et al., 1999 ²¹	225/46.009 (0,5%) AGUS	136/225 (60,44%)	23/136 (17%)	0	3/136 (2,20%)	1/136 (0,73%)	109/136 (80,14%)	0
Geier et al., 2001 ²²	492/8.221 (6%) AGUS	353/492 (71,74%)	108/353 (31%)	0	9/353 (2,6%)	1/353 (0,2%)	227/353 (64%)	8/353 (2,27%)
Hammoud et al., 2002 ⁴	207/208.041 (0,1%) AGUS	114/207 (60,3%)	28/114 (24%)	0	4/114 (3,5%)	11/114 (10%)	66/114 (57,8%)	5/114 (4,4%)
Verdiani et al., 2003 ²	443/217.245 (0,2%) AGC	102/443 (23,02%)	51/102 (50%)	2/102 (1,96%)	7/102 (6,87%)	1/102 (0,98%)	40/102 (39,21%)	1/102 (0,98%)
Gutman et al., 2004 ²³	45/11.800 (0,38%) AGUS	45/45 (100%)	28/45 (62%)	2/45 (4,44%)	1/45 (2,22%)	0	14/45 (31%)	0
Scheiden et al., 2004 ²⁴	261/566.809 (0,05%) AGC	183/261 (70,2%)	28/183 (15%)	3/183 (1,6%)	13/183 (7,2%)	53/183 (29%)	80/183 (44%)	6/183 (3,27%)
Westin et al., 2008 ²⁵	155 AGC	126/155 (81,3%)	53/126 (42%)	3/126 (2,4%)	17/126 (13,5%)	0	53/126 (42%)	0
Zhao et al., 2009 ⁵	525/64.378 (0,8%) AGC	460/525 (87,6%)	32/460 (28,57%)	1/460 (0,89%)	19/460 (18%)	30/460 (6,5%)	348/460 (75,6%)	30/460 (6,5%)

DISCUSSÃO

A classificação do Sistema de Bethesda (1988) incluiu os diagnósticos relacionados às células glandulares atípicas na classificação do exame citológico do colo do útero. Desde então, tem-se valorizado a presença e avaliação das células endocervicais nos esfregaços citológicos^{1,2,3}. Em 1991, na primeira revisão do Sistema de Bethesda, foi introduzida a sigla AGUS para representar esta lesão³. As primeiras publicações (1992 a 1995), não fizeram uso da sigla AGUS, utilizando os termos Atipia Glandular Endocervical^{10,11}, Células Endocervicais Anormais¹² e Células glandulares atípicas¹³. A partir de 1996 os artigos utilizaram o termo AGUS¹⁴⁻²², que foi utilizado até a revisão do Sistema de Bethesda, em 2001, quando então passou-se a utilizar o termo AGC^{2,3,5,24,25}. As publicações de 2002⁴ e 2004²³ ainda utilizaram o termo AGUS.

De acordo com os resultados mostrados na Tabela 1, é possível verificar que há um pequeno número de publicações que correlacionam a presença de AGC com alterações histopatológicas. O achado de atipias escamosas cervicais na citologia é dez vezes mais freqüente em relação às atipias glandulares, acarretando um volume reduzido de informações, disponíveis na literatura, sobre as alterações citológicas¹.

A maioria dos estudos mostrados na Tabela 1 foi publicada entre 1992 e 1999. A publicação de 1992¹⁰ destaca-se por ser a primeira a relatar os achados de células endocervicais atípicas no rastreamento citológico da cérvix. Os demais trabalhos foram publicados no período de 2001 a 2009.

As investigações avaliaram um total de esfregaços cervicovaginais distinto, acarretando em uma diferente quantidade de diagnósticos de AGC, que variou de 44¹² a 1.117¹⁶. O relato de casos com AGC variou de 0,05%²⁴ a 2,1%²⁰ nos 19 artigos, mostrando que houve o aumento da incidência nas últimas décadas²⁰. A publicação de 2001 registrou um nível de diagnóstico de atipias glandulares de 6%²² (492 pacientes), estando fora dos valores relatados na literatura. Em 3 relatos^{12,17,25} não foi registrado o percentual de casos de

AGC, pois não foi relatado o número total de esfregaços. A porcentagem de seguimento histopatológico variou entre os autores de 17%²⁰ a 100%^{12,14,23}. Foi observado que nos casos que apresentaram 100% a porcentagem foi independente do número de amostras, variando de amostras pequenas^{12, 23} a maiores¹⁴.

A presente revisão avaliou a porcentagem de lesões de células escamosas intra-epiteliais, carcinoma escamoso invasor, adenocarcinoma cervical e endometrial, ressaltando ainda a porcentagem de lesões benignas. Em 6 artigos houve predomínio das lesões intra-epiteliais escamosas. A maior porcentagem observada dessas lesões foi de 80%¹², e a menor, de 13,2%¹⁵. No relato de Bose et al¹², dentre as lesões escamosas intra-epiteliais, 17 eram de baixo grau e 18 de alto grau. Um ponto fraco deste relato, mostrando esta alta incidência, foi o pequeno tamanho da amostra (44 pacientes).

Das alterações histológicas significativas encontradas em casos de AGC, 12% a 46% teriam origem glandular. No entanto, a maior parte dos estudos descreve as lesões escamosas, principalmente as lesões intra-epiteliais de alto e baixo grau, como sendo aquelas encontradas com maior frequência (9% a 54%)¹.

O carcinoma escamoso invasor foi diagnosticado por exame histopatológico em pacientes com AGC em 6 artigos^{2,5,11,23,24,25}, dos quais 5 foram publicados no período de 2003 a 2009. A incidência variou de 1,43%¹¹ a 4,4%²³, fazendo parte dos diagnósticos clinicamente significativos. O estudo de Nasu et al. (1993), realizado em 279 pacientes mostrou a menor porcentagem de carcinomas invasores de células escamosas desta revisão.

O diagnóstico de adenocarcinoma cervical foi feito em todos os artigos, com taxa variando de 1,4%¹⁸ a 18%⁵. Em 12 artigos o diagnóstico de adenocarcinoma endometrial foi observado, nos quais as taxas variaram de 0,2%²² a 29%²⁴. Vale destacar duas publicações que relataram um maior número de adenocarcinomas. Scheiden et al.²⁴ diagnosticaram 13 adenocarcinomas de cérvix, sendo 4 adenocarcinoma *in situ* e 9 adenocarcinomas invasores. Dentre as 53 lesões de endométrio, 3 eram adenocarcinomas *in situ* e 50 invasores. Zhao et al.⁵ mostrou 49

adenocarcinomas cervicais e endometriais encontrados nos histopatológicos de 460 pacientes com AGC.

De acordo com a Tabela 1, os achados histopatológicos tidos como lesão benigna e/ou normal variou de 20%¹² a 80,14%²¹. Entre as lesões benignas, as mais relatadas foram cervicites, pólipos endocervicais e endometriais, metaplasia tubária, hiperplasia microglandular, hiperplasia endometrial e leiomiomas cervicais.

Algumas avaliações destacaram a presença de outras lesões pré-neoplásicas e neoplásicas. O estudo de 2009⁵ relatou 20 casos de hiperplasia endometrial complexa atípica, 2 tumores mulleriano mistos malignos, 2 doenças trofoblásticas gestacionais e 6 carcinomas ovarianos. Os outros estudos destacaram além dessas lesões já citadas, a presença de teratoma, tumor de Brenner e sarcoma uterino, além de neoplasias metastáticas.

CONCLUSÃO

Através desta revisão sistemática foi possível verificar que o seguimento histológico de amostras de colo uterino é necessário em todas as pacientes com resultados citológicos de atipias glandulares, devido a possibilidade de existência de lesões pré-malignas e malignas. O diagnóstico de atipias glandulares é um diagnóstico de exclusão, feito quando não é possível definir o caráter da lesão, não tendo como ser eliminado nos laudos citológicos. O seu aumento crescente deve-se provavelmente por maior observância e treinamento dos citologistas, aperfeiçoamento na coleta, bem como real aumento dos casos de lesões glandulares. Com base nestes resultados, observa-se que a citologia cervicovaginal com ACG permite selecionar as mulheres que deverão ter seguimento imediato com colposcopia e posterior avaliação histológica, para que seja instalada uma conduta terapêutica adequada visando reduzir as taxas de câncer cervical.

REFERÊNCIAS

1. Campaner, AB, Galvão, MAL, Santos, RE, Aoki, T. Células glandulares atípicas em esfregaços cervicovaginais: significância e aspectos atuais. J Bras Patol Med Lab 2007; 43: 37-43.
2. Verdiani LA, Derchain SFM, Schweller M, Gontijo RC, Angelo-Andrade LA, Zeferino LC. Atypical glandular cells in cervical smear: analysis of diagnostic methods. Rev Bras Ginecol Obstet 2003; 25:193-200.
3. Westin, MCA. Células glandulares atípicas e adenocarcinoma “in situ” de acordo com a classificação de Bethesda 2001: Associação cito-histológica [dissertação]. Campinas: Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, 2009.
4. Hammoud MM, Haefner HK, Michel CW, Ansbacher R. Atypical glandular cells of undetermined significance. Histologic findings and proposed management. J Reprod Med 2002; 47: 266-70.
5. Zhao C, Austin RM, Pan J, Barr N, Martin SE, Raza A, Cobb C. Clinical significance of atypical glandular cells in conventional pap smears in a large, high-risk U.S. West Coast minority population. Gynecol Cytopathol 2009; 53: 154-9.
6. Castle PE, Fetterman B, Poitras N, Lorey T, Shaber R, Kinney W. Relationship of Atypical Glandular Cell Cytology, Age, and Human Papillomavirus Detection to Cervical and Endometrial Cancer Risks. Obstet Gynecol 2010; 115: 243-8.
7. Pires, A, Rebelo, T, Dias, MF, Amaral, N, Dinis, M, Oliveira, CF, Oliveira, HM. Atipias Glandulares de Significado Indeterminado (AGUS). Que entidade? Acta Med Port 2003; 16: 225-8.
8. Chatterjee, T, Gill, SS, Rai, R. Standardization of cervical/vaginal cytopathology reporting: The Bethesda System (TBS) for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. MJAFI 2000; 56 (1): 45-9.
9. Kim TJ, Kim HS, Park CT, Park IS, Hong SR, Park JS, Shim JU. Clinical Evaluation of Follow-up Methods and Results of Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance (AGUS) Detected on Cervicovaginal Pap Smears. Gynecol Oncol 1999; 73:292–98.

10. Goff BA, Atanasoff P, Brown E, Muntz HG, Bell DA, Rice L W. Endocervical Glandular Atypia in Papanicolaou Smears. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 79: 101-4.
11. Nasu I, Meurer W, Fu YS. Endocervical glandular atypia and adenocarcinoma: a correlation of cytology and histology. *Gynecol Pathol* 1993; 12: 208-218.
12. Bose S, Kannan V, Kline TS. Abnormal endocervical cells: really abnormal? Really endocervical? *Am J Clin Pathol* 1994; 101:708-713.
13. Lee KR, Manna EA, St. John T. Atypical Endocervical Glandular Cells: Accuracy of cytologic diagnosis. *Diagn Cytopathol* 1995; 13: 202–8.
14. Jones AB, Novis DA: Cervical biopsy-cytology correlation. A College of American Pathologists Q-Probes Study of 22439 Correlations in 348 Laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 120:523-531.
15. Kennedy AW, Salmieri SS, Wirth SL, Biscotti CV, Tuason LJ, Travarca MJ. Results of the clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance (AGCUS) detected on cervical cytology screening. *Gynecol Oncol* 1996; 63:14–8.
16. Eddy GL, Strumpf KB, Wojtowycz MA, Piraino PS, Mazur MT. 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* 1997; 177: 1188-95.
17. Raab SS, Snider TE, Potts SA, MC Daniel HL, Robinson RA, Nelson DL, Sigman JD, Thomas PA. Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance; diagnostic accuracy and interobserver variability using select cytologic criteria. *Am J Clin Pathol* 1997; 107: 299-307.
18. Duska LR, Flynn CF, Chen A, Whall-Strojwas D, Goodman A. Clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance on cervical cytology. *Obstet Gynecol* 1998; 91:278-282.
19. Veljovich DS, Stoler MH, Andersen WA, Covell JL, BS, CT (ASCP), and Laurel W. Rice LW. Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance: A five year retrospective histopathologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 382-90.

20. Burja IT, Thompson SK, Sawyer WL Jr, Shurbaji MS. Atypical glandular cells of undetermined significance on cervical smear. A study with cytohistologic correlation. *Acta Cytol* 1999; 43:351-356.
21. Ronnett BM, Manos MM, Janice ER, Fetterman BJ, Kinney WK, Hurley LB, Ngai JS, Kurman RJ, AND Sherman ME. Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance (AGUS): Cytopathologic Features, Histopathologic Results, and Human Papillomavirus DNA Detection. *Hum Pathol* 1999; 30:816-25.
22. Geier, CS, Wilson M, Creasman W. Clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance. *AM J Obstet Gynecol* 2001; 184: 64-9.
23. Gutman G, Bachar R, Pauzner D, Lessing JB, Schejter E. Clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance upon cervical cytologic examination in Israeli Jewish women. *Br J Cancer* 2004; 90: 2194-6.
24. Scheiden R, Wagener C, Knolle U, Dippel W, Capesius C. Atypical glandular cells in conventional cervical smears: incidence and follow-up. *BMC Cancer* 2004; 37: 1-9.
25. Westin MC, Derchain SF, Rabelo-Santos SH, Angelo-Andrade LA, Sarian LO, Oliveira E, Zeferino LC. Atypical glandular cells and adenocarcinoma in situ according to the Bethesda 2001 classification: cytohistological correlation and clinical implications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 139:79–85.

APÊNDICE B - ILUSTRAÇÕES

Células glandulares atípicas *Possivelmente não-neoplásicas* (AGC-US)

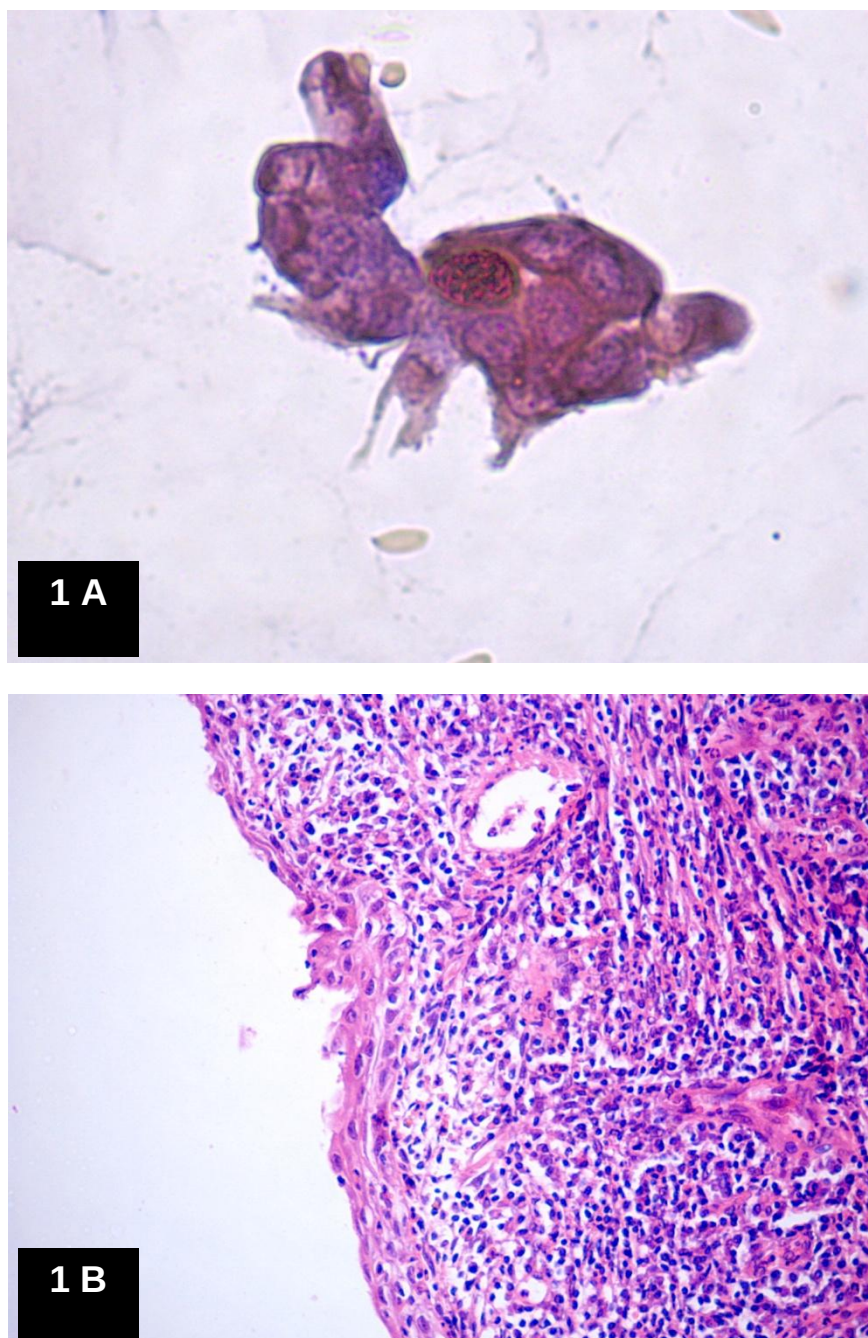


Figura 1. Correlação citológica (Papanicolaou) (A) e histológica (H&E) (B). 1- Cervicite crônica agudizada com reparação.

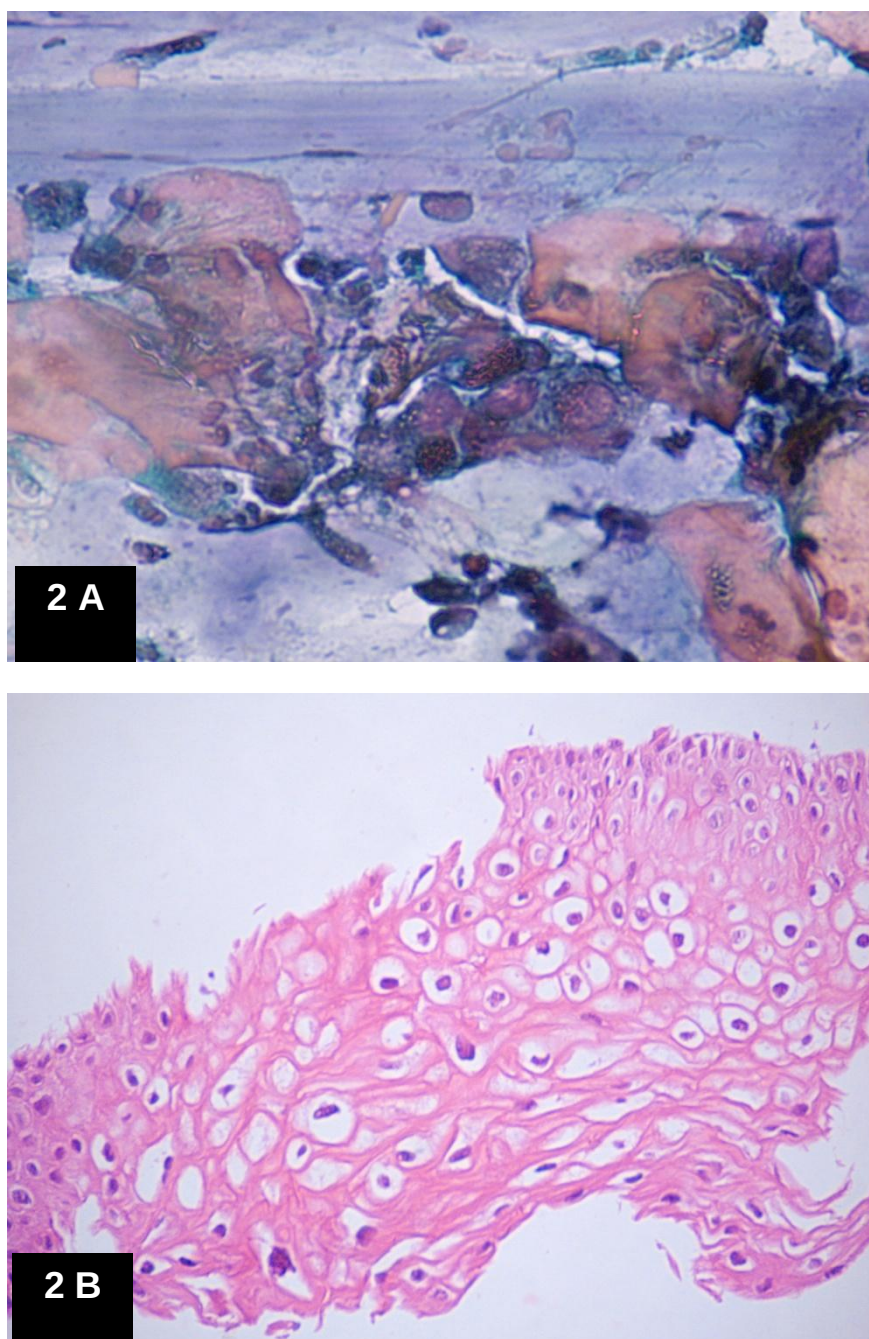


Figura 2. Correlação citológica (Papanicolaou) (A) e histológica (H&E) (B). 2- Cervicite crônica associada à provável infecção pelo HPV.

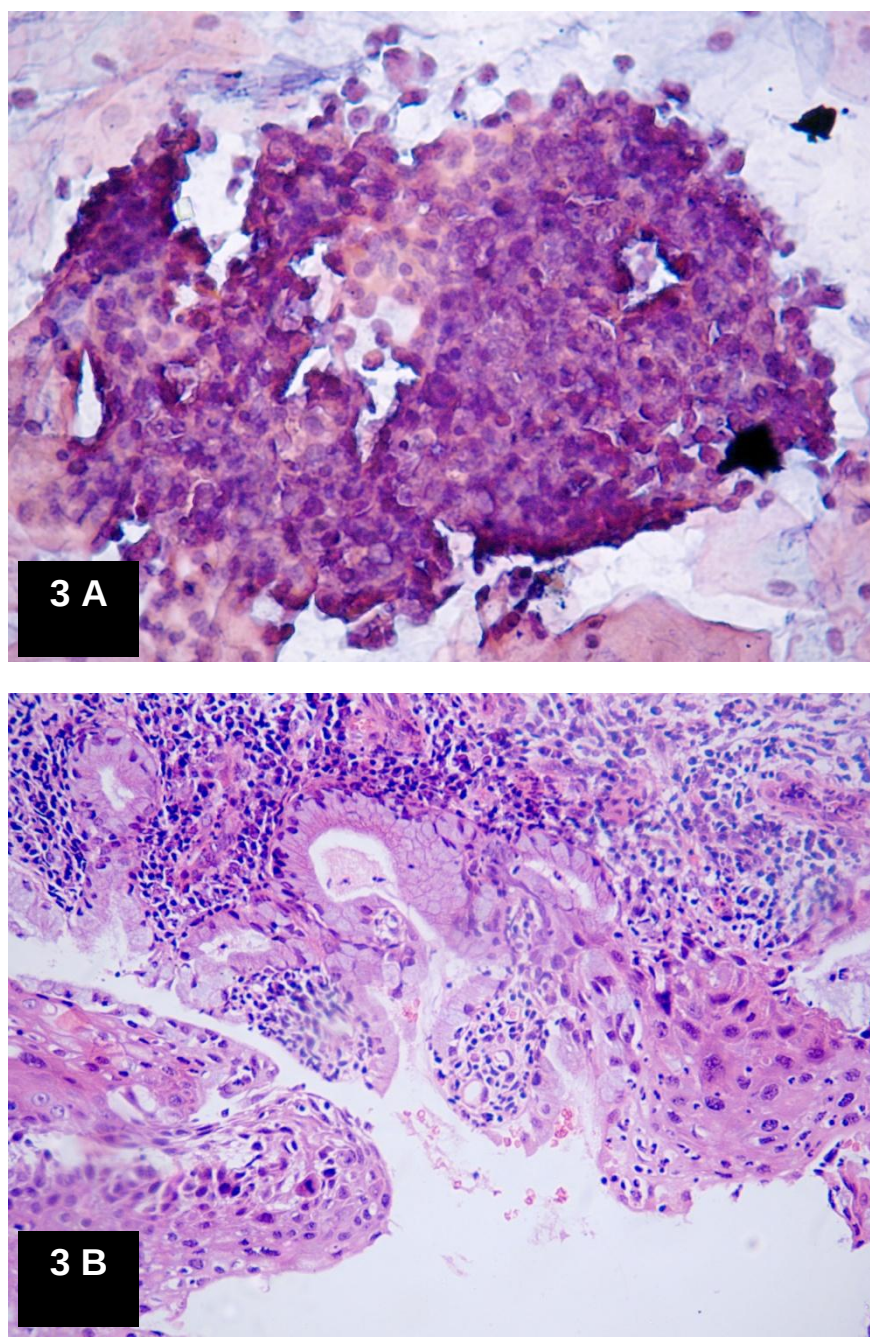


Figura 3. Correlação citológica (Papanicolaou) (A) e histológica (H&E) (B). 3- NIC I.

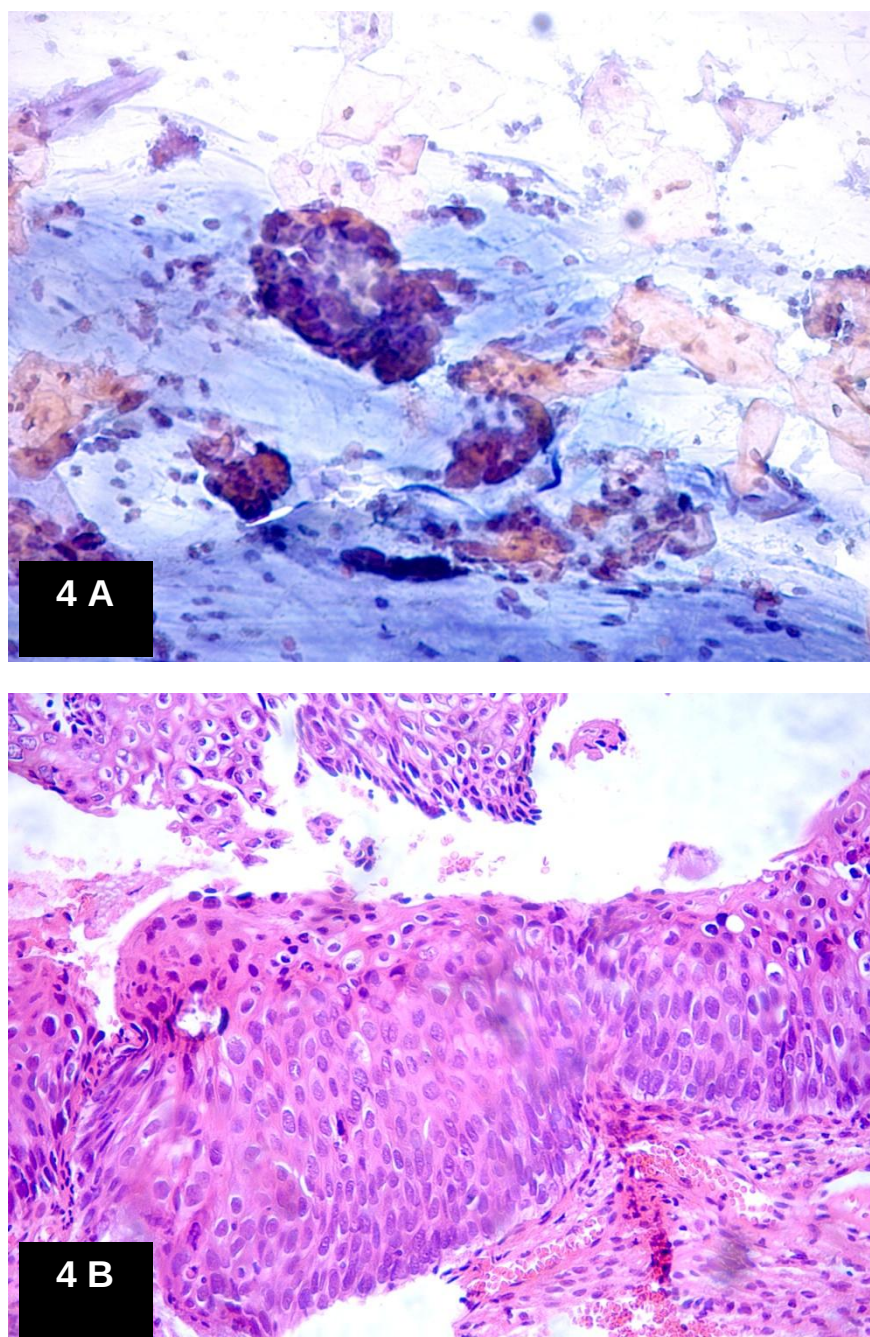


Figura 4. Correlação citológica (Papanicolaou) (A) e histológica (H&E) (B). 4- NIC II.

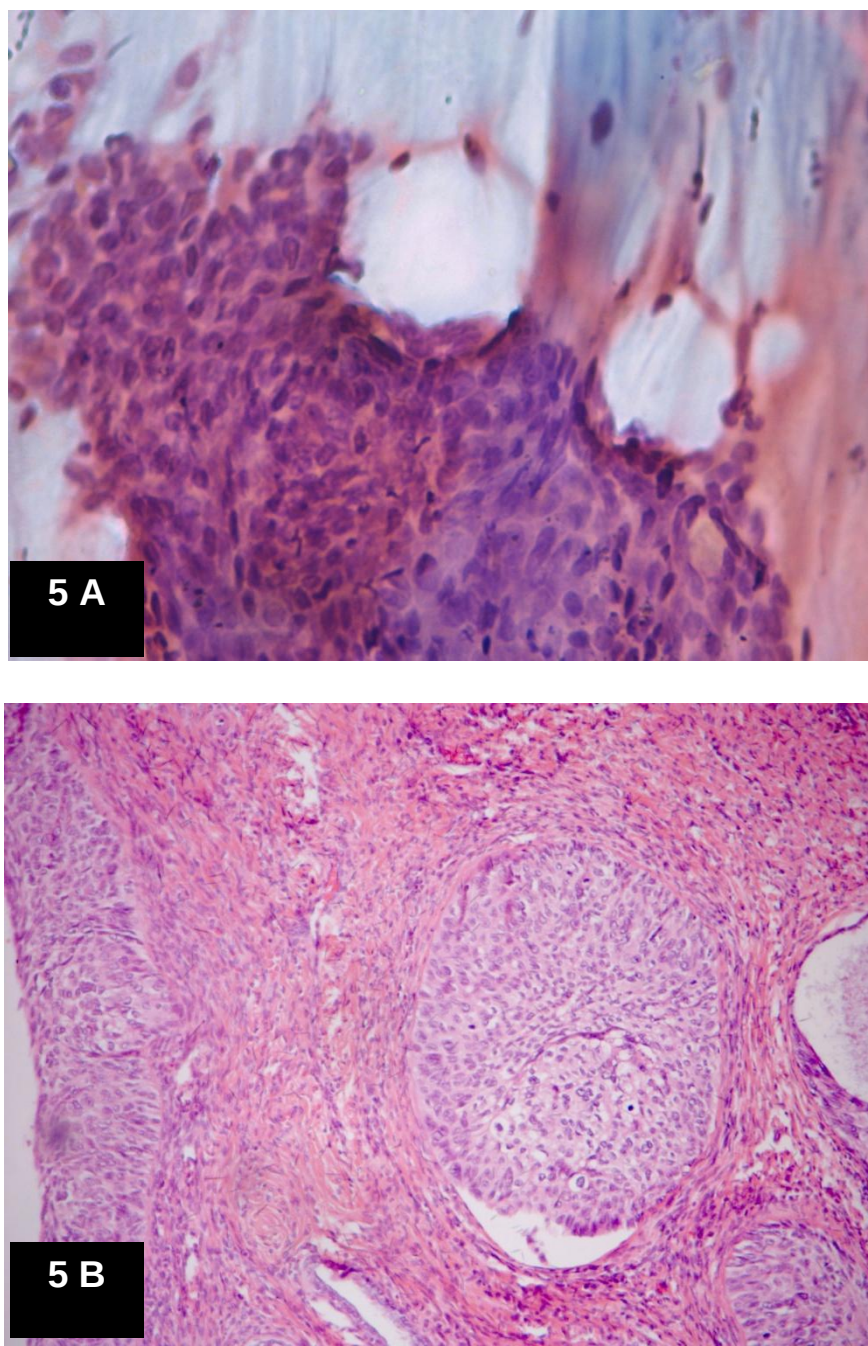


Figura 5. Correlação citológica (Papanicolaou) (A) e histológica (H&E) (B). 5- NIC III/Carcinoma escamoso *in situ* com extensão glandular.

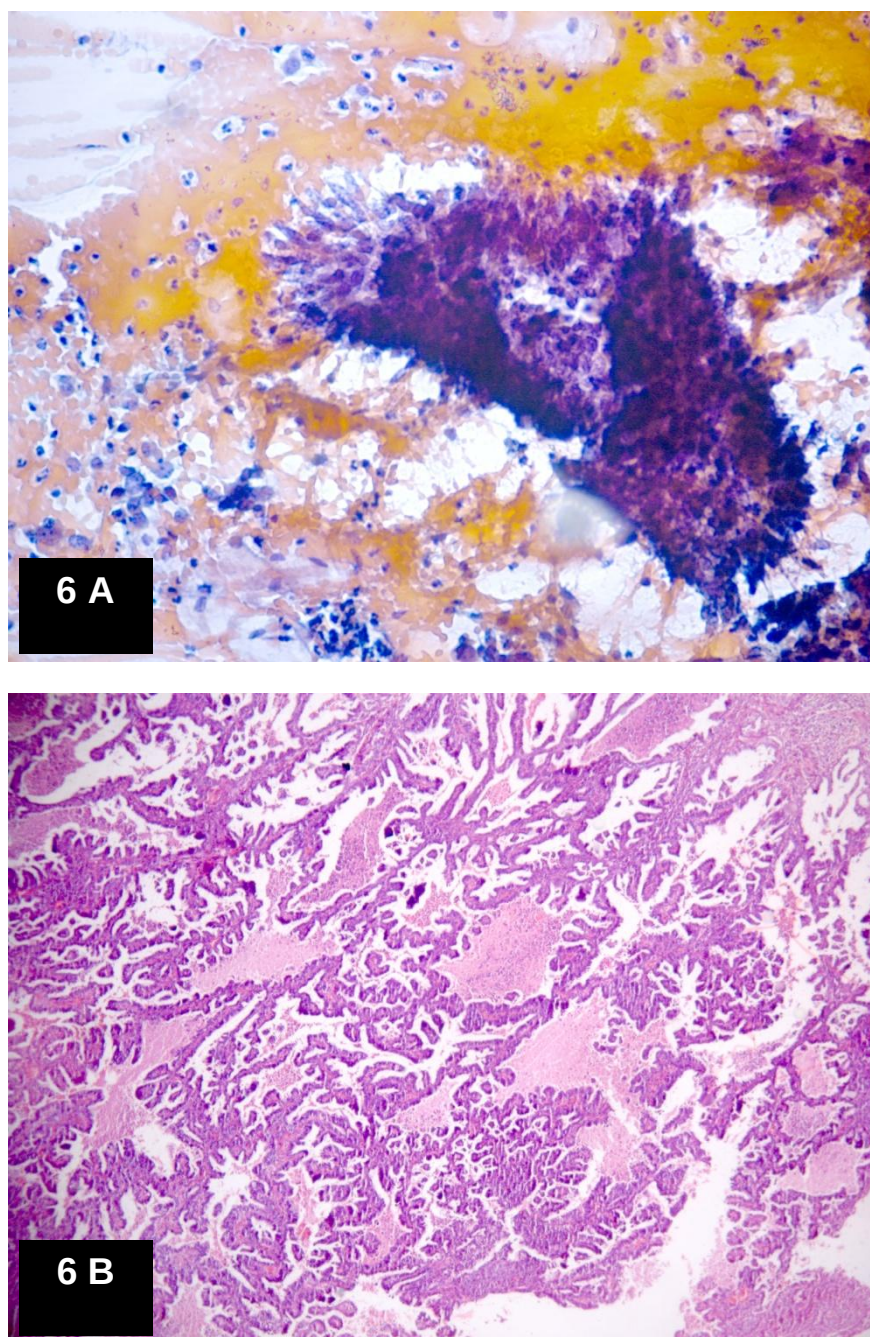


Figura 6. Correlação citológica (Papanicolaou) (A) e histológica (H&E) (B). 6-Adenocarcinoma invasor.

Células glandulares atípicas *Não se pode afastar lesão de alto grau*
(AGC-H)

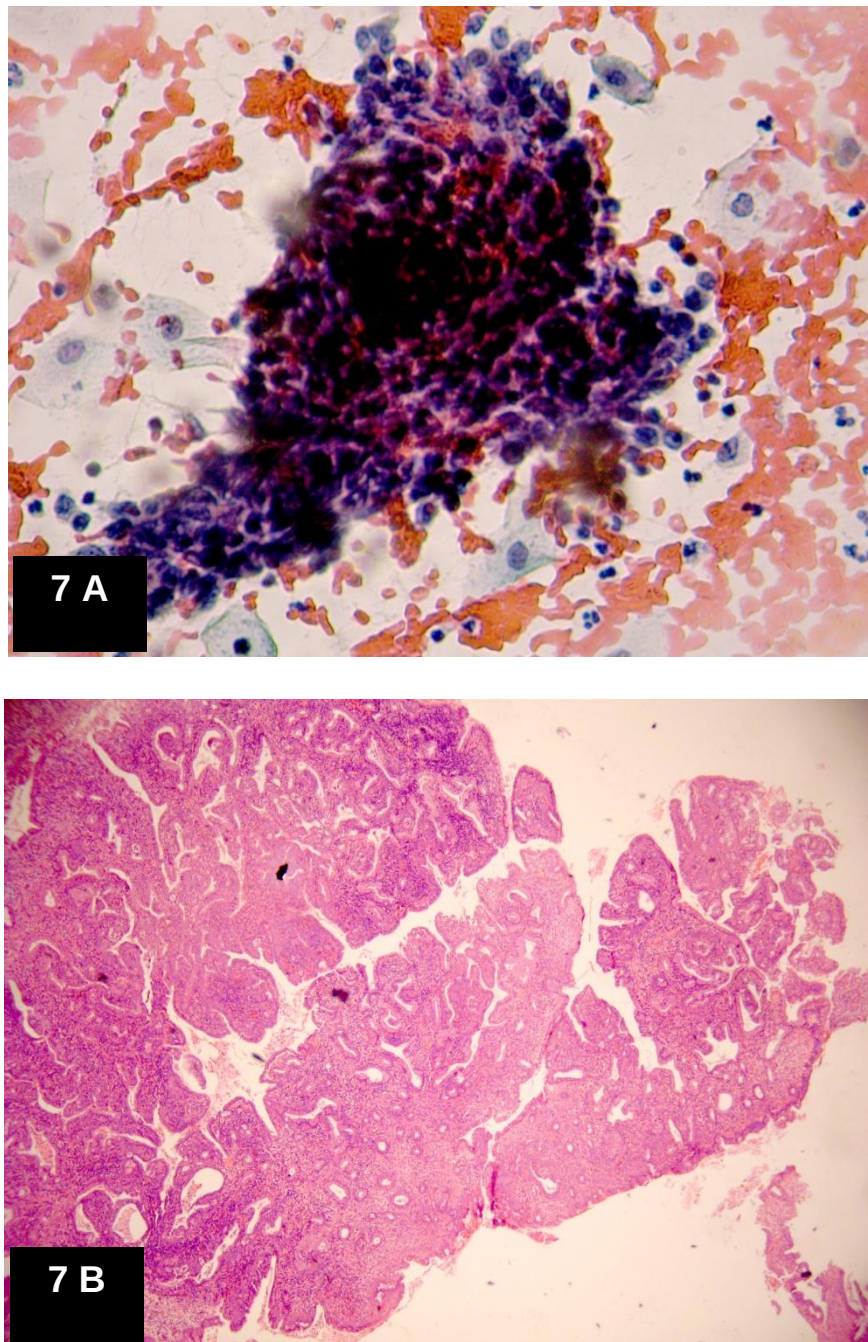


Figura 7. Correlação citológica (Papanicolaou) (A) e histológica (H&E) (B). 1- Pólipo endocervical.

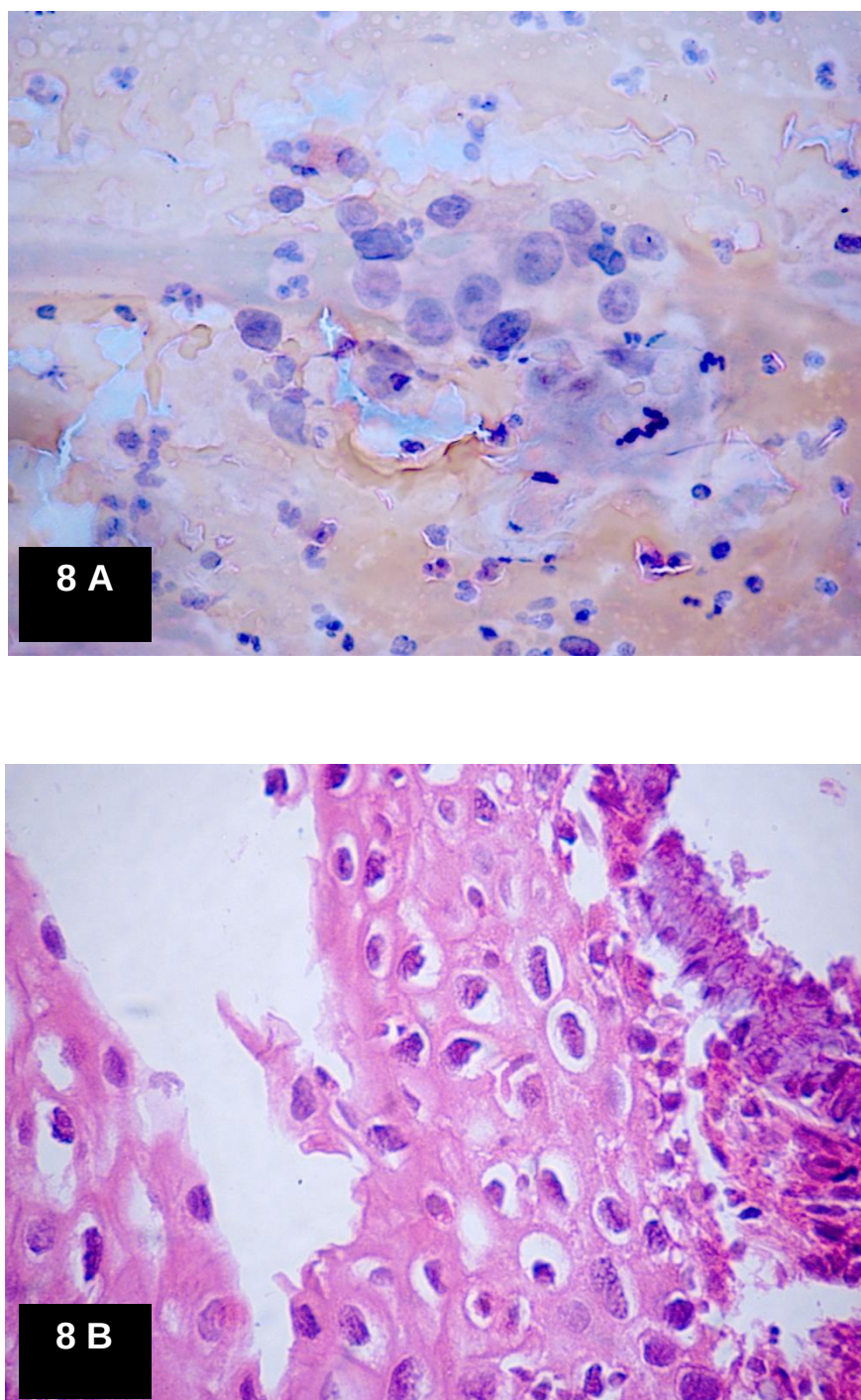


Figura 8. Correlação citológica (Papanicolaou) (A) e histológica (H&E) (B). 2- Cervicite crônica com metaplasia escamosa associada à provável infecção pelo HPV.

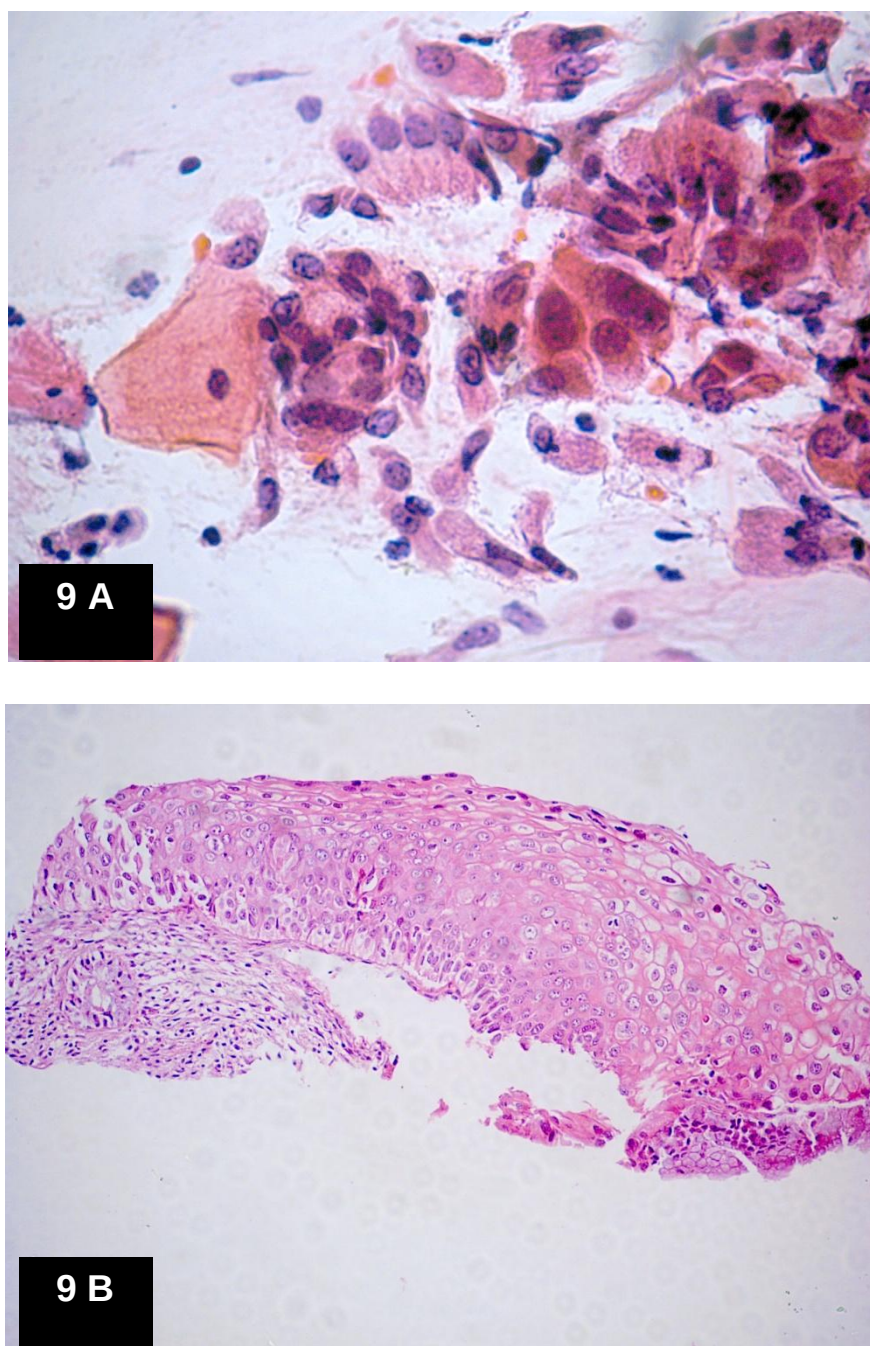


Figura 9. Correlação citológica (Papanicolaou) (A) e histológica (H&E) (B). 3- NIC I.

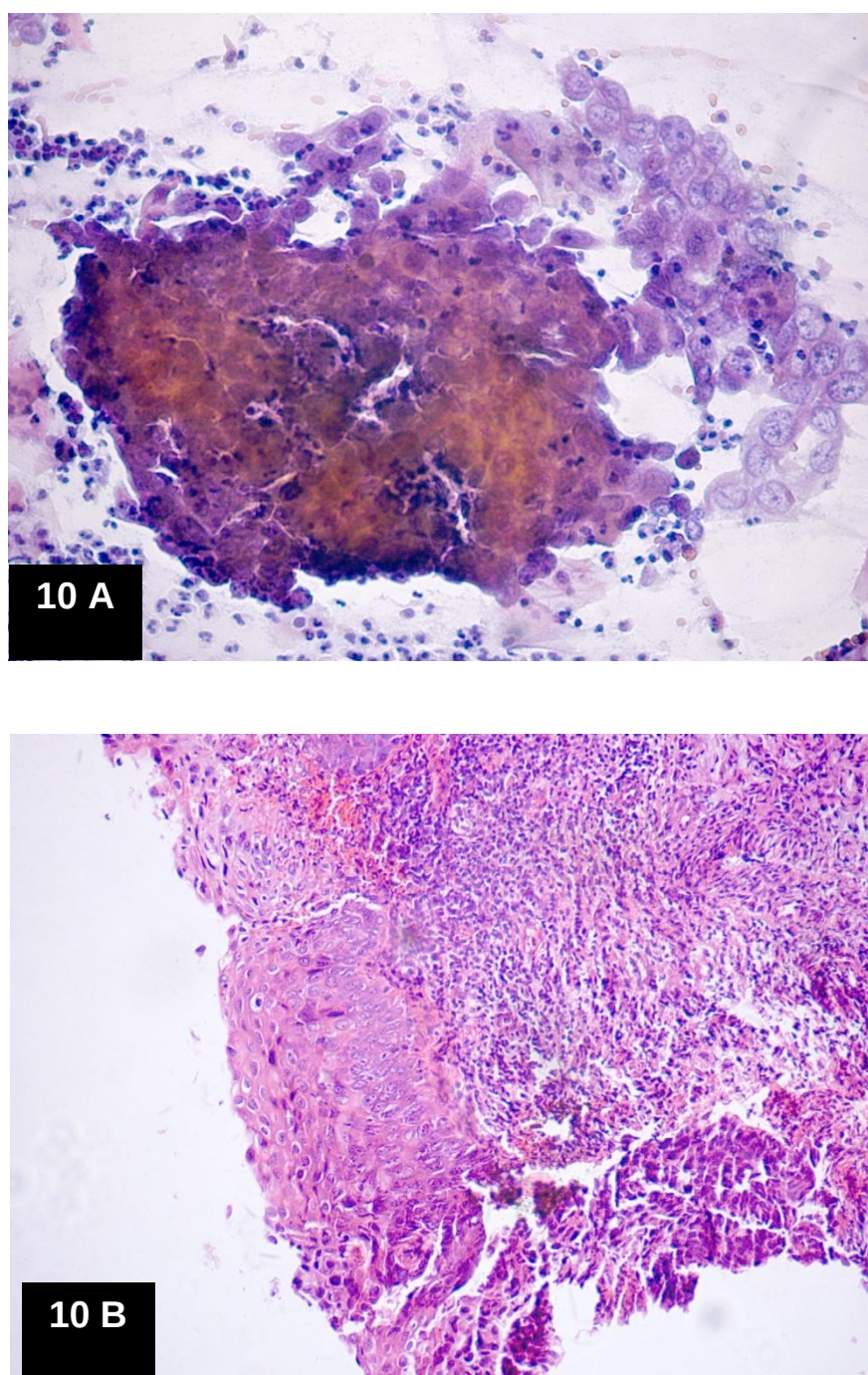


Figura 10. Correlação citológica (Papanicolaou) (A) e histológica (H&E) (B). 4- NIC II.

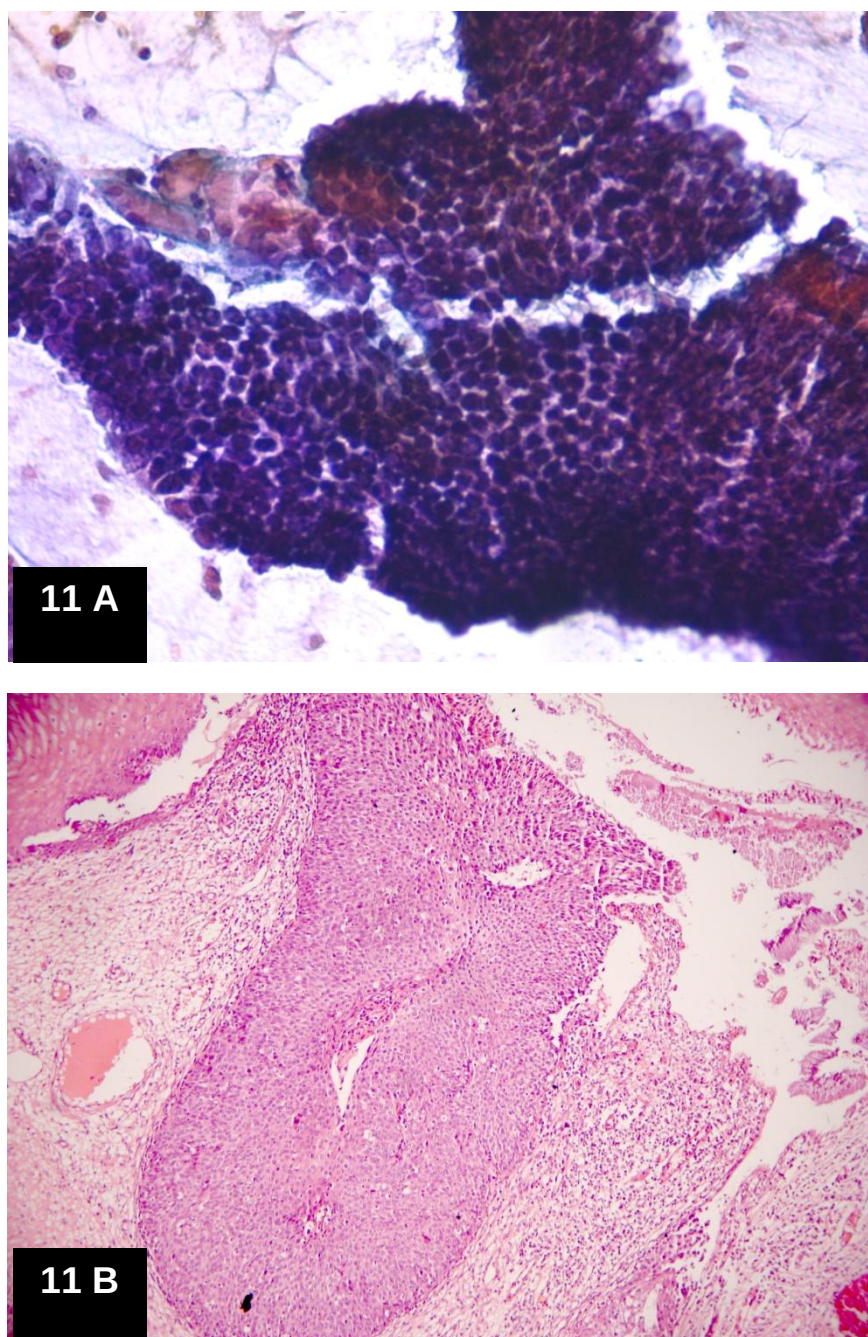


Figura 11. Correlação citológica (Papanicolaou) (A) e histológica (H&E) (B). 5- NIC III/Carcinoma escamoso *in situ* com extensão glandular.

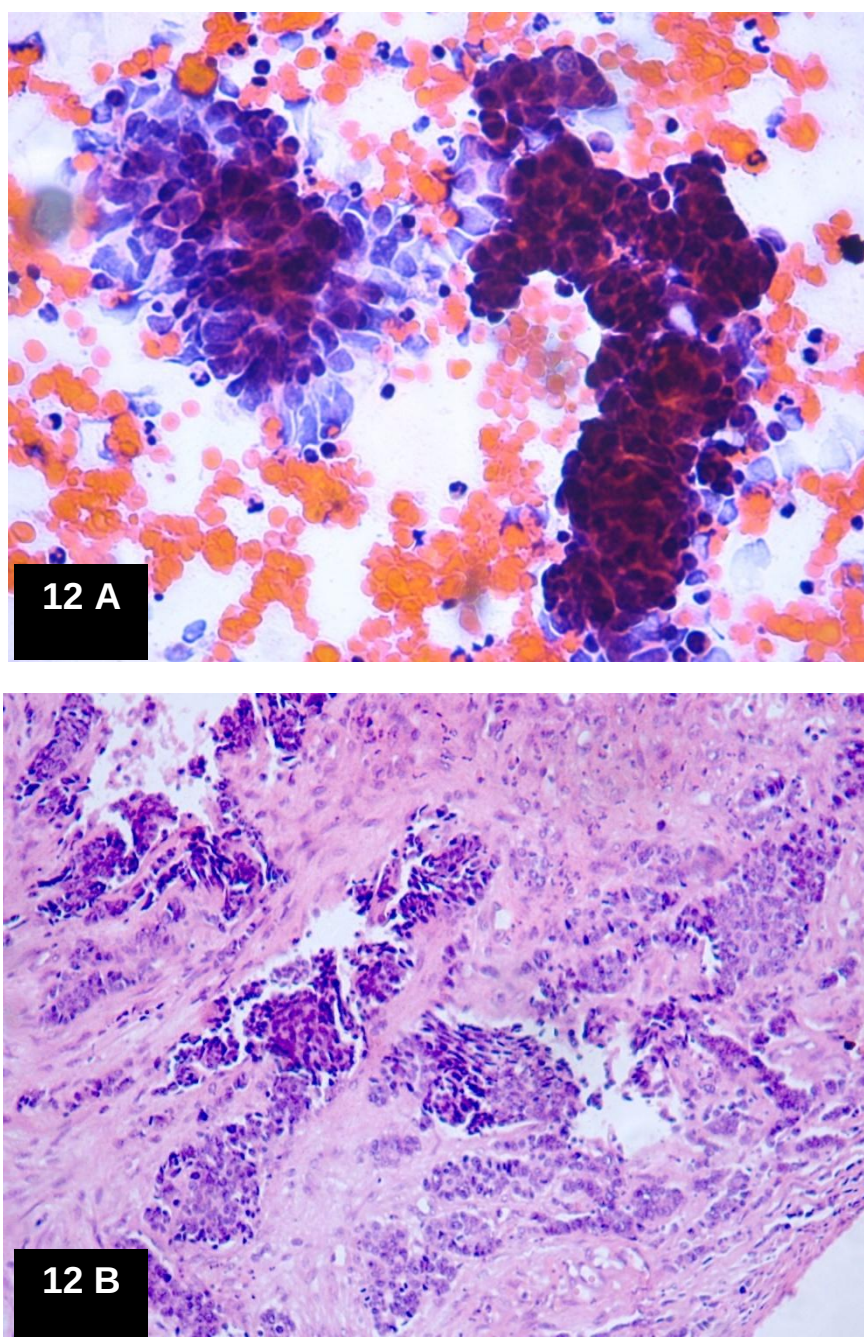


Figura 12. Correlação citológica (Papanicolaou) (A) e histológica (H&E) (B). 6-Carcinoma escamoso invasor.

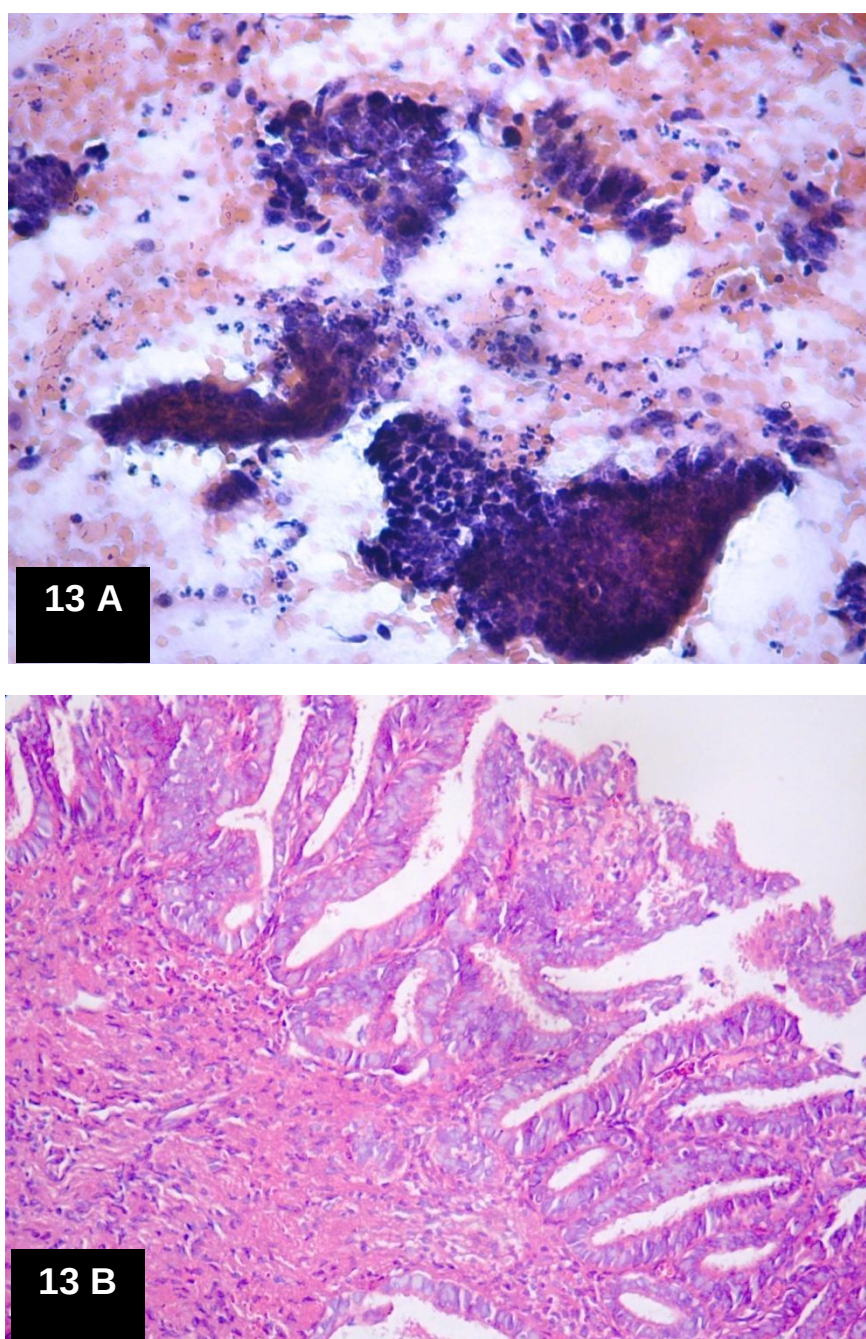


Figura 13. Correlação citológica (Papanicolaou) (A) e histológica (H&E) (B). 7-Adenocarcinoma *in situ*.

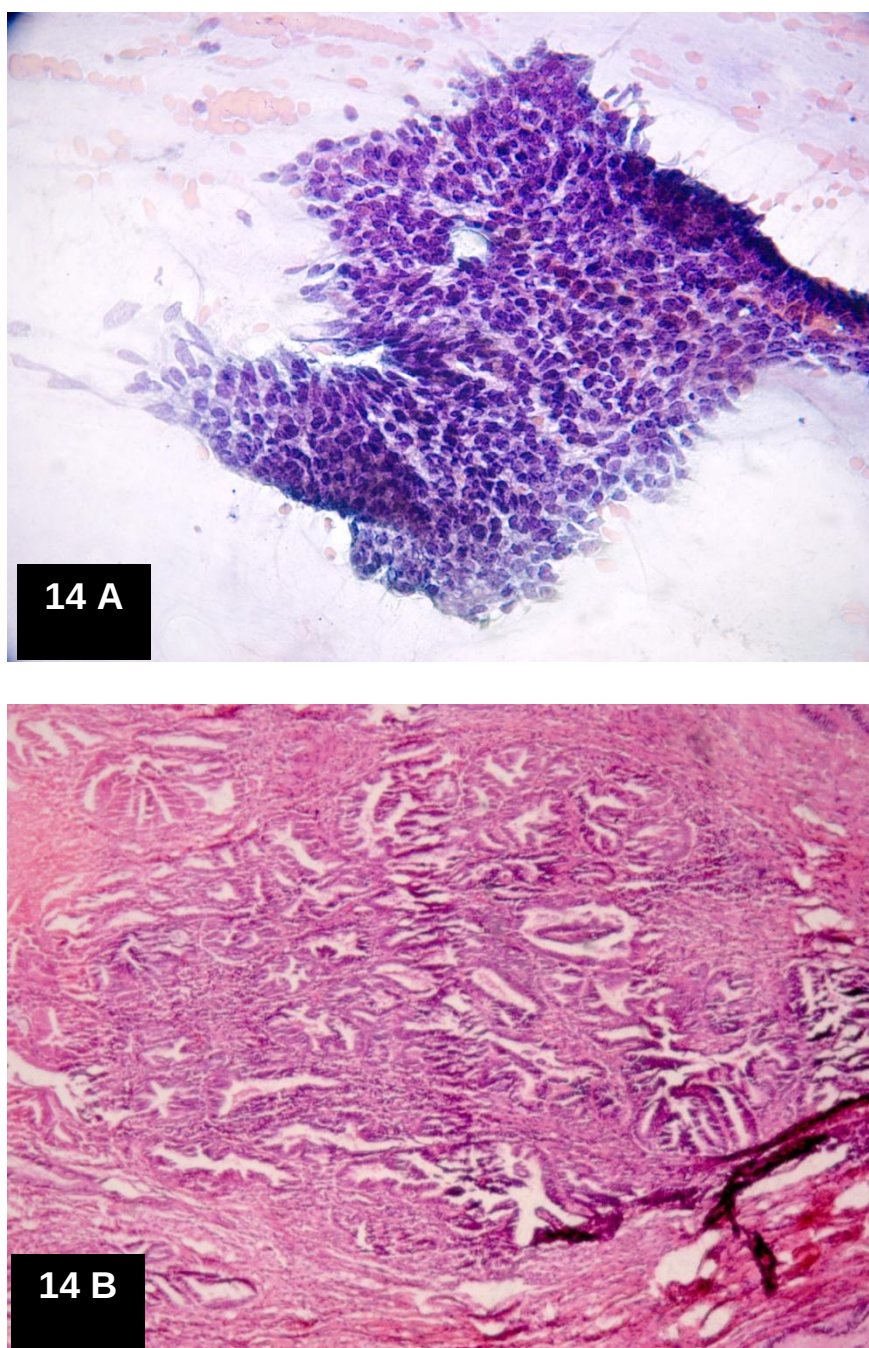


Figura 14. Correlação citológica (Papanicolaou) (A) e histológica (H&E) (B). 8-Adenocarcinoma invasor.

ANEXO A - Carta de anuência**NPDC NÚCLEO DE PREVENÇÃO E DIAGNÓSTICO DO CÂNCER**

Rua Fernandes Lima, 320 - CENTRO

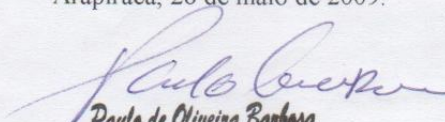
Arapiraca - AL CEP 57300-700

Tel.: (0**82) 3521-4820 Fax: (0**82) 3522-6400

AUTORIZAÇÃO

Autorizamos a médica pesquisadora Juliana Pedrosa de Holanda, acessar e utilizar as lâminas e os laudos do Serviço de Arquivo Médico (SAME) deste laboratório, para pesquisa nos procedimentos diagnósticos em citopatologia cérvico-vaginal oncológica e histopatológico de colo uterino.

Arapiraca, 28 de maio de 2009.



Paulo de Oliveira Barbosa
DIRETOR ADMINISTRATIVO

ANEXO B - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Maceió – AL, 01/03/2010

Senhor (a) Pesquisador (a), Paloma Lys de Medeiros
Ana Paula Fernandes Barbosa
Juliana Pedrosa de Holanda Marques

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), em 01/03/2009 e com base no parecer emitido pelo (a) relator (a) do processo nº 016894/2009-47 sob o título **Perfil das lesões encontradas nas biópsias do colo uterino em pacientes com atipias de célula glandulares**, vem por meio deste instrumento comunicar a aprovação do processo supra citado, com base no item VIII.13, b, da Resolução nº 196/96.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 196/96, item V.4).

É papel do(a) pesquisador(a) assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

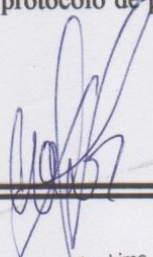
Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e sua justificativa. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o(a) pesquisador(a) ou patrocinador(a) deve enviá-los à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem incluídas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item IV. 2.e).

Relatórios parciais e finais devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos no Cronograma do Protocolo e na Res. CNS, 196/96.

Na eventualidade de esclarecimentos adicionais, este Comitê coloca-se a disposição dos interessados para o acompanhamento da pesquisa em seus dilemas éticos e exigências contidas nas Resoluções supra - referidas.

Esta aprovação não é válida para subprojetos oriundos do protocolo de pesquisa acima referido.

(*) Áreas temáticas especiais


Prof. Dr. Walter Matias Lima
Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisa

ANEXO C - Requisição do exame citopatológico - colo do útero

REQUISIÇÃO DE EXAME CITOPATOLÓGICO - COLO DO ÚTERO	
Viva Mulher - Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama	
UF	CNES da Unidade de Saúde
Unidade de Saúde	
Município	Prontuário
INFORMAÇÕES PESSOAIS	
Cartão SUS	
Nome Completo da Mulher	
Nome Completo da Mãe	
Identidade	Apelido da Mulher
Órgão Emissor	UF
CNPJ (CPF)	
Data de Nascimento	Idade
Dados Residenciais	
Logradouro	
Número	Complemento
Código do Município	Município
Bairro	UF
CEP	DDD
Telefone	
Ponto de Referência	
ESCOLARIDADE:	☐ Analfabeta ☐ 1º Grau Incompleto ☐ 1º Grau Completo ☐ 2º Grau Completo ☐ 3º Grau Completo
DADOS DA ANAMNESE	
1. Faz o exame preventivo (Papanicolaou) alguma vez? ☐ Sim. Quando fez o último exame? ano _____ ☐ Não ☐ Não sabe	6. Já fez tratamento por radioterapia? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe 7. Data da última menstruação / regra: _____/_____/_____ ☐ Não sabe / Não lembra
2. Usa DIU? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe 3. Está grávida? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe 4. Usa pílula anticoncepcional? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe 5. Usa hormônio / remédio para tratar a menopausa? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe	8. Tem ou teve algum sangramento após relações sexuais? (não considerar a primeira relação sexual na vida) ☐ Sim ☐ Não / Não sabe / Não lembra 9. Tem ou teve algum sangramento após a menopausa? (não considerar o(s) sangramento(s) na vigência de reposição hormonal) ☐ Sim ☐ Não / Não sabe / Não lembra / Não está na menopausa
EXAME CLÍNICO	
10. Inspeção do colo ☐ Normal ☐ Ausente (anomalias congênicas ou retirado cirurgicamente) ☐ Alterado ☐ Colo não visualizado	11. Sinais sugestivos de doenças sexualmente transmissíveis? ☐ Sim ☐ Não
Data da coleta	Coletor

Atenção: Não serão processados os exames que não tenham o nome, idade, endereço e nome da mãe da paciente preenchidos

IDENTIFICAÇÃO DO LABORATÓRIO	
CNPJ do Laboratório 	Número do Exame
Nome do Laboratório 	Recebido em:
RESULTADO DO EXAME CITOPATOLÓGICO - COLO DO ÚTERO	
AVALIAÇÃO PRÉ-ANALÍTICA AMOSTRA REJEITADA POR: ☐ Ausência ou erro na identificação da lâmina, frasco ou formulário ☐ Lâmina danificada ou ausente ☐ Causas alheias ao laboratório; especificar: _____ ☐ Outras causas; especificar: _____ EPITÉLIOS REPRESENTADOS NA AMOSTRA: ☐ Escamoso ☐ Glandular ☐ Metaplasia	ADEQUABILIDADE DO MATERIAL ☐ Satisfatória Insatisfatória para avaliação oncológica devido a: ☐ Material acelular ou hipocelular em menos de 10% do esfregaço ☐ Sangue em mais de 75% do esfregaço ☐ Piócitos em mais de 75% do esfregaço ☐ Artelatos de dessecação em mais de 75% do esfregaço ☐ Contaminantes externos em mais de 75% do esfregaço ☐ Intensa superposição celular em mais de 75% do esfregaço ☐ Outros
DIAGNÓSTICO DESCRITIVO ☐ DENTRO DOS LIMITES DA NORMALIDADE, NO MATERIAL EXAMINADO ALTERAÇÕES CELULARES BENIGNAS REATIVAS OU REPARATIVAS ☐ Inflamação ☐ Metaplasia escamosa imatura ☐ Reparação ☐ Atrofia com inflamação ☐ Radiação ☐ Outros; especificar: _____ MICROBIOLOGIA ☐ <i>Lactobacillus</i> sp ☐ Coços ☐ Sugerido de <i>Chlamydia</i> sp ☐ <i>Actinomyces</i> sp ☐ <i>Candida</i> sp ☐ <i>Trichomonas vaginalis</i> ☐ Efeito citopático compatível com vírus do grupo <i>Herpes</i> ☐ Bacilos supracitoplasmáticos (sugeridos de <i>Gardnerella/Mobiluncus</i>) ☐ Outros bacilos ☐ Outros; especificar: _____	CÉLULAS ATÍPICAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO Escamosas: ☐ Possivelmente não neoplásicas ☐ Não se pode afastar lesão de alto grau Glandulares: ☐ Possivelmente não neoplásicas ☐ Não se pode afastar lesão de alto grau De origem indefinida: ☐ Possivelmente não neoplásicas ☐ Não se pode afastar lesão de alto grau ATÍPIAS EM CÉLULAS ESCAMOSAS ☐ Lesão intra-epitelial de baixo grau (compreendendo efeito citopático pelo HPV e neoplasia intra-epitelial cervical grau I) ☐ Lesão intra-epitelial de alto grau (compreendendo neoplasias intra-epiteliais cervicais graus II e III) ☐ Lesão intra-epitelial de alto grau, não podendo excluir micro-invasão ☐ Carcinoma epidermóide invasor ATÍPIAS EM CÉLULAS GLANDULARES ☐ Adenocarcinoma "in situ" Adenocarcinoma invasor: ☐ Cervical ☐ Endometrial ☐ Sem outras especificações ☐ OUTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS: _____ ☐ PRESENÇA DE CÉLULAS ENDOMETRIAIS (NA PÓS-MENOPAUSA OU ACIMA DE 40 ANOS, FORA DO PERÍODO MENSTRUAL)
Observações Gerais: _____ _____ _____	
Data da liberação 	Responsável pelo resultado CNPF (CPF)

ANEXO D - Normas e instruções aos autores da Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia

Instruções aos autores

A **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia** (Rev Bras Ginecol Obstet. ISSN 0100 7203), publicação mensal de divulgação científica da Federação das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), é dirigida a obstetras, ginecologistas e profissionais de áreas afins, com o propósito de publicar contribuições originais sobre temas relevantes no campo da Ginecologia, Obstetrícia e áreas correlatas. É aberta a contribuições nacionais e internacionais.

O material enviado para análise não pode ter sido submetido simultaneamente à publicação em outras revistas nem publicado anteriormente. Na seleção dos manuscritos para publicação, são avaliadas originalidade, relevância do tema e qualidade da metodologia utilizada, além da adequação às normas editoriais adotadas pela revista. O material referente a artigos recusados não é devolvido.

Todos os manuscritos submetidos à revista são analisados por pareceristas anônimos e o sigilo é garantido durante todo o processo de revisão. Cópias dos pareceres dos revisores são enviadas aos autores. Os manuscritos aceitos e os aceitos condicionalmente são enviados para os autores para que sejam efetuadas as modificações e para que os mesmos tomem conhecimento das alterações a serem introduzidas, a fim de que o trabalho seja aceito para publicação. Os autores devem devolver o texto com as modificações solicitadas assim que possível, devendo justificar, na carta de encaminhamento, se for o caso, o motivo do não atendimento às sugestões. Não havendo retorno do trabalho após três meses, presume-se que os autores não têm mais interesse na publicação. Caso haja retorno após esse prazo, será considerada nova submissão, e o trabalho deve ser submetido à nova análise.

Os conceitos e declarações contidos nos trabalhos são de responsabilidade dos autores. O manuscrito enviado para publicação deve ser redigido em português.

A revista publica contribuições nas seguintes categorias:

1. Artigos Originais, trabalhos completos prospectivos, experimentais ou retrospectivos. Manuscritos contendo resultados de pesquisa clínica ou experimental original têm prioridade para publicação;
2. Notas Prévias de trabalhos em fase final de coleta de dados, mas cujos resultados são originais e relevantes para justificar sua publicação;
3. Relatos de Casos, de grande interesse e bem documentados, do ponto de vista clínico e laboratorial. O texto deve ser baseado em revisão bibliográfica atualizada. O número de referências pode ser igual ao dos trabalhos completos;
4. Técnicas e Equipamentos, que são apresentações de inovações em diagnóstico, técnicas cirúrgicas e tratamentos, desde que não sejam, clara ou

veladamente, propaganda de drogas ou outros produtos;

5. Artigos de Revisão e Atualização, incluindo avaliação crítica e sistematizada da literatura. A seleção dos temas é baseada em planejamento estabelecido pela editoria e editores associados. Os autores convidados devem ter publicações em periódicos sobre o tema escolhido. O número de autores das revisões pode variar entre um e quatro, dependendo do tipo de texto e da metodologia empregada. Devem ser descritos os métodos e procedimentos adotados para a realização do trabalho, podendo ser empregadas técnicas para se obterem atualizações, metanálises ou revisões sistemáticas. O texto deve ser baseado em revisão atualizada da literatura. Tratando-se de tema ainda sob investigação, a revisão deve discutir todas as tendências e linhas de investigação em curso. Apresentar, além do texto da revisão, resumo, abstract e conclusões. Ver a seção "Preparo do manuscrito" para informações quanto ao texto, página de rosto, resumo e abstract. Contribuições espontâneas podem ser aceitas. Nesse caso, devem ser enviados inicialmente um resumo ou esboço do texto, a lista de autores e respectivas publicações sobre o tema. Se houver interesse da revista, são convidados para redigir e enviar o texto definitivo. No caso de contribuições espontâneas, aplicam-se as normas citadas para os autores convidados;

6. Comentários Editoriais, sob solicitação do editor;

7. Resumos de Teses apresentadas e aprovadas nos últimos 12 meses, contados da data de envio do resumo. Devem conter, aproximadamente, 250 palavras e seguir as normas da revista quanto à estruturação, à forma e ao conteúdo. Incluir título em português e inglês e, no mínimo, três palavras ou expressões-chave. O resumo deve ser enviado em disquete, CD ou DVD com uma cópia impressa. Em arquivo separado, informar: nome completo do autor e do orientador; membros da banca; data de apresentação e a identificação do serviço ou departamento onde a tese foi desenvolvida e apresentada.

8. Cartas dos leitores para o editor, versando sobre matéria editorial ou não, mas com apresentação de informações relevantes ao leitor. As cartas podem ser resumidas pela editoria, mas com manutenção dos pontos principais. No caso de críticas a trabalhos publicados, a carta é enviada aos autores para que sua resposta possa ser publicada simultaneamente.

Informações gerais

1. A revista não aceita material editorial com objetivos comerciais.

2. Conflito de interesses: devem ser mencionadas as situações que podem influenciar de forma inadequada o desenvolvimento ou as conclusões do trabalho. Entre essas situações, menciona-se a participação societária nas empresas produtoras das drogas ou equipamentos citados ou utilizados no trabalho, assim como em concorrentes da mesma. São também consideradas fontes de conflito os auxílios recebidos, as relações de subordinação no trabalho, consultorias etc.

3. No texto, devem ser mencionadas a submissão e a aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição onde foi realizado o trabalho.

4. Artigo que trate de pesquisa clínica com seres humanos deve incluir a declaração de que os participantes assinaram o termo de consentimento livre e informado.

5. A partir de agosto de 2007, os periódicos indexados nas bases de dados Lilacs e SciELO passaram a exigir que os ensaios controlados aleatórios (randomized controlled trials) e ensaios clínicos (clinical trials) submetidos à publicação tivessem o registro em uma base de dados de ensaios clínicos. Essa decisão foi decorrente da orientação da Plataforma Internacional para Registros de Ensaios Clínicos (ICTRP) da Organização Mundial da Saúde (OMS), do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). As instruções para o registro estão disponíveis no endereço eletrônico do ICMJE (http://www.icmje.org/clin_trialup.htm) e o registro pode ser feito na base de dados de ensaios clínicos da National Library of Medicine disponível em <http://clinicaltrials.gov/ct/gui>.

6. O número de autores de cada manuscrito é limitado a sete. Trabalhos de autoria coletiva (institucionais) devem ter os responsáveis especificados. Trabalhos e estudos multicêntricos podem ter número de autores compatível com o número de centros (cada situação é avaliada pela editoria e pelos revisores). Os investigadores responsáveis pelos protocolos aplicados devem ser especificados no fim do artigo. O conceito de coautoria é baseado na contribuição substancial de cada um, seja para a concepção e planejamento do trabalho, análise e interpretação dos dados, ou para a redação ou revisão crítica do texto. A inclusão de nomes cuja contribuição não se enquadre nos critérios citados não é justificável. Todos os autores devem aprovar a versão final a ser publicada.

7. Os autores são informados, por carta, do recebimento dos trabalhos e do número de protocolo na revista. Os trabalhos que estão de acordo com as Instruções aos Autores e se enquadram na política editorial da revista, são enviados para análise de revisores indicados pelo editor.

8. Os originais em desacordo com essas instruções são devolvidos aos autores para as adaptações necessárias antes da avaliação pelo Conselho Editorial.

9. Junto com os originais, deve ser enviada carta de encaminhamento assinada por todos os autores. Podem ser enviadas cartas separadas. Na carta, deve ficar explícita a concordância com as normas editoriais, com o processo de revisão e com a transferência de copyright para a revista. O material publicado passa a ser propriedade da Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia e da Febrasgo, só podendo ser reproduzido, total ou parcialmente, com a anuência dessas entidades.

10. Para manuscritos originais, não ultrapassar 25 páginas de texto digitado. Limitar o número de tabelas e figuras ao necessário para apresentação dos resultados que são discutidos (como norma geral, limitar a cinco). Para manuscritos do tipo Relato de Caso e Equipamentos e Técnicas, não ultrapassar 15 páginas, reduzindo também o número de figuras e/ou tabelas. As Notas Prévias devem ser textos curtos, com até 800 palavras, cinco referências bibliográficas e duas ilustrações (ver "Preparo do manuscrito", "Resultados").

11. Enviar disquete, CD ou DVD devidamente identificado com o arquivo contendo texto, tabelas, gráficos e as legendas de outras figuras (fotos). Encaminhar também três cópias impressas do manuscrito. O trabalho pode ser

enviado para a revista pelo sistema de submissão on-line no portal SciELO. O endereço eletrônico para correspondência com a revista é: rbgo@fmrp.usp.br.

Preparo dos manuscritos

As normas que seguem foram baseadas no formato proposto pelo ICMJE e publicado no artigo Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals, atualizado em Outubro de 2008 e disponível no endereço eletrônico <http://www.icmje.org/>.

Apresentação do texto

1. Os trabalhos devem ser digitados em espaço 2 em todas as seções, da página de rosto às referências bibliográficas, tabelas e legendas. Cada página deve conter aproximadamente 25 linhas em uma coluna. Usar preferencialmente o processador de texto Microsoft Word® e a fonte Times New Roman 12. Não dar destaque a trechos do texto: não sublinhar ou usar negrito. Numerar todas as páginas iniciando pela página de rosto.

2. Não usar maiúsculas nos nomes próprios (a não ser a primeira letra) no texto ou nas referências bibliográficas. Não utilizar pontos nas siglas (DPP em vez de D.P.P.). Quando usar siglas ou abreviaturas, descrevê-las por extenso na primeira vez que forem mencionadas no texto.

3. Para impressão, utilizar folhas de papel branco, deixando espaço mínimo de 2,5 cm em cada margem. Iniciar cada seção em uma nova página: página de rosto; resumo e palavras ou expressões-chave; abstract e keywords; texto; agradecimentos; referências; tabelas individuais e legendas das figuras não digitadas.

Página de rosto

Apresentar o título do trabalho em português e em inglês; nomes completos dos autores sem abreviaturas; nome da instituição onde o trabalho foi desenvolvido, titulação, afiliação institucional dos autores, informações sobre auxílios recebidos sob forma de financiamento, equipamentos ou fornecimento de drogas. Indicar o nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor para o qual a correspondência deve ser enviada. Dar preferência para o endereço da instituição onde o trabalho foi desenvolvido. O autor tem de indicar quais informações pessoais não devem ser publicadas.

Resumo

O resumo do trabalho deve aparecer na segunda página. Para trabalhos completos, redigir um resumo estruturado, que deve ser dividido em seções identificadas: objetivo, métodos, resultados e conclusões. Deve ter aproximadamente 300 palavras. O resumo deve conter as informações relevantes, permitindo que o leitor tenha uma ideia geral do trabalho. Deve incluir descrição resumida de todos os métodos empregados e da análise estatística efetuada. Expor os resultados numéricos mais relevantes, não apenas indicação de significância estatística. As conclusões devem ser baseadas nos resultados do trabalho e não da literatura. Evitar o uso de abreviações e símbolos. Não citar referências bibliográficas no resumo. Abaixo do resumo, indicar o número de registro e/ou identificação para os ensaios

controlados aleatórios e ensaios clínicos.

Na mesma página do resumo, citar pelo menos cinco palavras ou expressões-chave que serão empregadas para compor o índice anual da revista. Devem ser baseadas no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) publicado pela Bireme, que é uma tradução do Medical Subject Headings (MeSH) da National Library of Medicine e está disponível no endereço eletrônico <http://decs.bvs.br>.

Em outra página, deve ser impresso o abstract como versão fiel do texto do resumo estruturado (purpose, methods, results, conclusions). Deve ser também acompanhado da versão para o inglês das palavras ou expressões-chave (keywords). O resumo e o abstract dos Relatos de Casos e Artigos de Revisão e de Atualização não devem ser estruturados e são limitados a 150 palavras. Para Notas Prévias, não há necessidade do resumo.

Introdução

Repetir, na primeira página da introdução, o título completo em português e inglês. Nessa seção, mostre a situação atual dos conhecimentos sobre o tópico em estudo, divergências e lacunas que possam eventualmente justificar o desenvolvimento do trabalho, mas sem revisão extensa da literatura. Para Relatos de Casos, apresentar um resumo dos casos já publicados, epidemiologia da condição relatada e uma justificativa para a apresentação como caso isolado. Expor claramente os objetivos do trabalho.

Métodos

Iniciar essa seção indicando o planejamento do trabalho: se prospectivo ou retrospectivo; ensaio clínico ou experimental; se a distribuição dos casos foi aleatória ou não etc. Descrever os critérios para seleção das pacientes ou grupo experimental, inclusive dos controles. Identificar os equipamentos e reagentes empregados. Se a metodologia aplicada já tiver sido empregada, indicar as referências, além da descrição resumida do método. Descrever também os métodos estatísticos empregados e as comparações para as quais cada teste foi empregado.

Os trabalhos que apresentam como objetivo a avaliação da eficácia ou tolerabilidade de tratamento ou droga devem, necessariamente, incluir grupo controle adequado. Para informações adicionais sobre o desenho de trabalhos desse tipo, consultar ICH Harmonized Tripartite Guideline – Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials (http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/e10_e.html). Ver também item 4 das “Informações gerais”.

Resultados

Apresentar os resultados em sequência lógica, com texto, tabelas e figuras. Expor os resultados relevantes para o objetivo do trabalho e que são discutidos. Não repetir no texto dessa seção todos os dados das tabelas e figuras, mas descrever e enfatizar os mais importantes, sem interpretação dos mesmos (ver também tabelas). Nos Relatos de Casos, as seções “métodos” e “resultados” são substituídas pela descrição do caso, mantendo-se as demais.

Discussão

Devem ser realçadas as informações novas e originais obtidas na investigação.

Não repetir dados e informações já mencionadas nas seções “introdução” e “resultados”. Evitar citação de tabelas e figuras. Ressaltar a adequação dos métodos empregados na investigação. Comparar e relacionar as suas observações com as de outros autores, comentando e explicando as diferenças. Explicar as implicações dos achados, suas limitações e fazer as recomendações decorrentes. Para Relatos de Casos, basear a discussão em ampla e atualizada revisão da literatura. Recomenda-se tabular informações sobre os casos já publicados para comparação.

Agradecimentos

Dirigidos a pessoas que tenham colaborado intelectualmente, mas cuja contribuição não justifica coautoria, ou para aquelas que tenham dado apoio material.

Referências

Todos os autores e trabalhos citados no texto devem constar dessa seção e vice-versa. Numerar as referências bibliográficas por ordem de entrada no trabalho e usar esses números para as citações no texto. Evitar número excessivo de referências, selecionando as mais relevantes para cada afirmação e dando preferência para os trabalhos mais recentes. Não empregar citações de difícil acesso, como resumos de trabalhos apresentados em congressos ou publicações de circulação restrita. Não empregar referências do tipo “observações não publicadas” e “comunicação pessoal”. Para textos escritos originalmente em português, a referência também deve ser feita em português. Artigos aceitos para publicação podem ser citados acompanhados da expressão: “aceito e aguardando publicação”, ou “in press”, indicando-se o periódico, volume e ano. Trabalhos aceitos por periódicos que estejam disponíveis on-line, mas sem indicação de fascículos e páginas, devem ser citados como “ahead of print”.

No caso de citações de outras publicações dos autores (autocitação), incluir entre as referências bibliográficas apenas trabalhos originais (não citar capítulos ou revisões), impressos em periódicos regulares e relacionados ao tema.

O número de referências bibliográficas deve ser aproximadamente 30. Para Notas Prévias, no máximo dez. Os autores são responsáveis pela exatidão dos dados constantes das referências bibliográficas.

Para todas as referências, citar os autores até o sexto. Se houver mais de seis autores, citar os seis primeiros, seguidos da expressão et al., conforme os seguintes modelos:

Formato impresso

- Artigos em revistas

- Moran CA, Suster S, Silva EG. Low-grade serous carcinoma of the ovary metastatic to the anterior mediastinum simulating multilocular thymic cysts: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 3 cases. Am J Surg Pathol. 2005;29(4):496-9.

- Parpinelli MA, Faúndes A, Cecatti JG, Surita FG, Pereira BG, Passini Junior R,

et al. Subnotificação da mortalidade materna em Campinas: 1992 a 1994. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2000;22(1):27-32.

- Miyatake T, Ueda Y, Yoshino K, Shroyer KR, Kanao H, Sun H, et al. Clonality analysis and human papillomavirus infection in squamous metaplasia and atypical immature metaplasia of uterine cervix: is atypical immature metaplasia a precursor to cervical intraepithelial neoplasia 3? *Int J Gynecol Pathol.* 2007;26(2):180-7.

- Livro

- Baggish MS, Karram MM. *Atlas of pelvic anatomy and gynecologic surgery.* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2006.

- Capítulos de livro

- Daher S, Mattar R, Sass N. Doença hipertensiva específica da gravidez: aspectos imunológicos. In: Sass N, Camano L, Moron AF, editores. *Hipertensão arterial e nefropatias na gravidez.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 45-56.

Formato eletrônico

Apenas para informações estatísticas oficiais e citação de referências de periódicos não impressos. Para estatísticas oficiais, indicar a entidade responsável, o endereço eletrônico, o nome do arquivo ou entrada. Incluir o número de telas, data e hora do acesso. Termos como "serial", "periódico", "homepage" e "monography", por exemplo, não são mais utilizados. Todos os documentos devem ser indicados apenas como [Internet]. Para documentos eletrônicos com o identificador DOI (Digital Object Identifier), mencionar no final da referência, além das informações que seguem:

- Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS [Internet]. Informações de Saúde. Estatísticas vitais. Mortalidade e nascidos vivos: nascidos vivos desde 1994. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2008. [citado 2007 Fev 7]. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>>

- Monografia na internet ou livro eletrônico

- Foley KM, Gelband H, editors. *Improving palliative care for cancer* [Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <<http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>>

Tabelas

Imprimir tabelas em páginas separadas, com espaço duplo e fonte Arial 8. A numeração deve ser sequencial, em algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. Todas as tabelas devem ter título e todas as colunas da tabela devem ser identificadas com um cabeçalho. A legenda deve conter informações que permitam ao leitor entender o conteúdo das tabelas e figuras, mesmo sem a leitura do texto do trabalho. As linhas horizontais devem ser simples e limitadas a duas no topo e uma no final da tabela. Não empregar linhas verticais. Não usar funções de criação de tabelas, comandos de justificação, tabulações decimais ou centralizadas. Utilizar comandos de tabulação (tab) e não o espaçador para separar as colunas e, para nova linha,

a tecla enter. No rodapé da tabela, deve constar legenda para abreviaturas e testes estatísticos utilizados.

Figuras (gráficos, fotografias e ilustrações)

As figuras devem ser impressas em folhas separadas e numeradas sequencialmente, em algarismos arábicos, conforme a ordem de aparecimento no texto. Todas as figuras devem ter qualidade gráfica adequada (usar somente fundo branco) e apresentar título e legenda, digitados em fonte Arial 8. No disquete, CD ou DVD devem ser enviadas em arquivo eletrônico separado do texto (a imagem aplicada no processador de texto não significa que o original está copiado). Para evitar problemas que comprometam o padrão da revista, o processo de digitalização de imagens (scan) deve obedecer aos seguintes parâmetros: para gráficos ou esquemas usar 800 dpi/bitmap para traço; para ilustrações e fotos (preto e branco) usar 300 dpi/RGB ou grayscale. Em todos os casos, os arquivos devem ter extensão .tif e/ou .jpg. No caso de não ser possível a entrega do arquivo eletrônico das figuras, os originais devem ser enviados em impressão a laser (gráficos e esquemas) ou papel fotográfico (preto e branco) para que possam ser devidamente digitalizadas. Também são aceitos arquivos com extensão .xls (Excel), .cdr (CorelDraw®), .eps, .wmf para ilustrações em curva (gráficos, desenhos, esquemas). São aceitas, no máximo, cinco figuras. Se as figuras já tiverem sido publicadas, devem vir acompanhadas de autorização por escrito do autor/editor e constando a fonte na legenda da ilustração.

Legendas

Imprimir as legendas usando espaço duplo, acompanhando as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a cada figura e tabela, e na ordem que foram citadas no trabalho.

Abreviaturas e siglas

Devem ser precedidas do nome completo quando citadas pela primeira vez no texto. Nas legendas das tabelas e figuras, devem ser acompanhadas de seu nome por extenso. As abreviaturas e siglas não devem ser usadas no título dos artigos e nem no resumo.

Envio dos manuscritos

Os documentos devem ser enviados para:

Jurandyr Moreira de Andrade

Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia	–	Editoria
Avenida Bandeirantes, 3.900, 8º andar	–	Campus Universitário
CEP 14049-900	–	Ribeirão Preto/SP
Fone: (16) 3602-2803/Fax:	(16)	3633-0946
E-mail: rbgo@fmrp.usp.br		

A submissão pode ser efetuada por meio do sistema de "Submissão on-line" da SciELO. Para correspondência, pode ser empregado o e-mail

rbgo@fmrp.usp.br.

Itens para a conferência do manuscrito

Antes de enviar o manuscrito, conferir se as Instruções aos Autores foram seguidas e verificar o atendimento dos itens listados abaixo. Os itens 1 e 7 não são necessários para trabalhos enviados via "Submissão on-line" no site SciELO.

1. Carta de encaminhamento assinada por todos os autores;
2. Citação da aprovação do projeto do trabalho por Comissão de Ética em Pesquisa (na seção "métodos") e termo de consentimento livre e informado;
3. Conflito de interesses: se, quando aplicável, foi mencionado, sem omissão de informações relevantes;
4. Página de rosto com todas as informações solicitadas;
5. Resumo e abstract estruturados e compatíveis com o texto do trabalho;
6. Cinco ou mais palavras-chave relacionadas ao texto e respectivas keywords;
7. Mídia (disquete, CD ou DVD) contendo arquivo com o texto integral, tabelas e gráficos, corretamente identificado;
8. Verificar se todas as tabelas e figuras estão corretamente citadas no texto e numeradas, e se as legendas permitem o entendimento das mesmas;
9. Fotos devidamente identificadas e anexadas à correspondência;
10. Referências bibliográficas: numeradas na ordem de aparecimento e corretamente digitadas. Verificar se todos os trabalhos citados estão na lista de referências e se todos os listados estão citados no texto.

ANEXO E - Carta de submissão do Artigo Original à Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia

[RBGO] Agradecimento pela Submissão

Voltar para mensagens |  

 Jurandyr Moreira de Andrade Adicionar a contatos
Para Juliana Marques

21/12/2010 
Responder 

 Adicionamos este contato à lista de remetentes confiáveis. Assim, você sempre poderá ver o que ele enviar.

Juliana Marques,

Agradecemos a submissão do seu manuscrito "PERFIL DAS LESÕES ENCONTRADAS NAS AVALIAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS DE PACIENTES COM ATÍPIA DE CÉLULAS GLANDULARES" para Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. Através da interface de administração do sistema, utilizado para a submissão, será possível acompanhar o progresso do documento dentro do processo editorial, bastando logar no sistema localizado em:

URL do Manuscrito:

<http://submission.scielo.br/index.php/rbgo/author/submission/47113>

Login: julianaph

Em caso de dúvidas, envie suas questões para este email. Agradecemos mais uma vez considerar nossa revista como meio de transmitir ao público seu trabalho.

Jurandyr Moreira de Andrade
Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia

Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia
<http://submission.scielo.br/index.php/rbgo>

ANEXO F – Normas e instruções aos autores da Revista da Associação Médica Brasileira

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

Objetivo e política editorial

A **Revista da Associação Médica Brasileira (RAMB)** é editada continuamente pela Associação Médica Brasileira desde 1954 e tem por objetivo publicar artigos que contribuam para o **conhecimento médico**. A RAMB é indexada nas bases de dados **SciELO**, Scopus, Science Citation Index Expanded (SCIE), Web of Science, Institute for Scientific Information (ISI), Index Copernicus, LILACS, MEDLINE e CAPES - **QUALIS B3**. Atualmente, a revista é produzida em seis edições por ano, além de contar com a versão **online** de **livre acesso** na internet (www.ramb.org.br). A revista impressa é publicada na língua original em que o artigo foi submetido (são aceitos manuscritos em **português, inglês ou espanhol**). O conteúdo integral da revista, na língua inglesa, é publicado simultaneamente na versão **online** (www.ramb.org.br)

A Revista aceita para publicação artigos nas seguintes categorias: Artigos Originais, Revisões, Correspondências, Ponto de Vista, Panorama Internacional, à Beira do Leito, e Imagem em Medicina. O conselho Editorial recomenda fortemente que os autores leiam a versão online da RAMB e analisem os artigos já publicados como modelo para a elaboração de seus trabalhos.

Informações gerais

Como submeter artigos

Os artigos e correspondências deverão ser enviados somente via internet pelo seguinte endereço eletrônico:

www.ramb.org.br/sqp

Os artigos poderão ser escritos em português, espanhol ou na língua inglesa, nos dois últimos casos. Cada artigo, acompanhado de correspondência ao editor, deverá conter título, nome completo do (s) autor (es), instituição na qual o trabalho foi realizado e seção da Revista à qual se destina.

O conteúdo do material enviado para publicação na RAMB não pode estar em processo de avaliação, já ter sido publicado, nem ser submetido posteriormente para publicação em outros periódicos. Todos os artigos enviados são revisados por membros do Conselho Editorial. Ao preparar o manuscrito, os autores deverão indicar qual ou quais as áreas editoriais estão relacionadas ao artigo, para que este possa ser encaminhado para análise editorial específica.

O Conselho Editorial recomenda fortemente que os autores façam uma busca por artigos relacionados ao tema e publicados anteriormente na **RAMB** ou em outros periódicos indexados no **SciELO**, utilizando as mesmas palavras-chaves do artigo proposto. Estes artigos devem ser considerados pelos autores na elaboração do manuscrito com o objetivo de estimular o intercâmbio científico entre os periódicos **SciELO**.

O que acontece depois que o artigo foi submetido

Em virtude do grande número de artigos enviados, o Conselho Editorial adotou critérios de seleção para o processo de revisão por pares. A exemplo do que acontece com outros periódicos, a maior parte dos artigos submetidos não passa para a fase detalhada de avaliação que é a revisão por pares. Os critérios que o Conselho Editorial adotou para esta seleção inicial incluem o perfil editorial da revista e de seus leitores, área de interesse do tema principal do trabalho, título e resumo adequados, redação bem elaborada, metodologia bem definida e correta (incluindo, no caso de estudos clínicos, tamanho amostral, metodologia estatística e aprovação por Comitê de Ética), resultados apresentados de maneira clara e conclusões baseadas nos dados. Este procedimento tem por objetivo reduzir o tempo de resposta e não prejudicar os autores. A resposta detalhada, elaborada pelos revisores, só ocorre quando o artigo passa desta primeira fase.

No caso de rejeição, a decisão sobre a primeira fase de avaliação é comunicada aos autores em média duas semanas depois do início do processo (que começa logo após a aprovação do formato pelo revisor de forma). O resultado da revisão por pares contendo a aceitação ou a rejeição do artigo para publicação ocorrerá no menor prazo possível. Embora existam rigorosos limites de tempo para a revisão por pares, a maioria dos periódicos científicos conta com o notável esforço e a colaboração da comunidade científica que, por ter inúmeras outras atribuições, nem sempre consegue cumprir os prazos. Ao receber o parecer dos revisores, os autores deverão encaminhar, em comunicado à parte, todos os pontos alterados do artigo que foram solicitados pelos revisores. Além disso, o texto contendo as alterações solicitadas pelos revisores deverá ser reencaminhado à **RAMB** na cor vermelha, devendo ser mantido e sublinhado o texto anterior.

A ordem de publicação dos artigos será cronológica, podendo, no entanto, haver exceções, definidas pelo Conselho Editorial. Os trabalhos aceitos para publicação serão enviados aos autores, sob a forma de provas impressas que deverão ser revisadas e devolvidas no prazo de dois dias. Após a aprovação final pelos autores **NÃO** será possível modificar o texto.

CORPO EDITORIAL

O Corpo Editorial da **RAMB** é composto pelo Editor Geral, Editores Associados, Editores Colaboradores e Conselho Editorial nas seguintes áreas: Clínica Médica, Clínica Cirúrgica, Saúde Pública, Pediatria, Ginecologia e Obstetrícia, Bioética, Cancerologia, Emergência e Medicina Intensiva, Medicina Farmacêutica e Medicina Baseada em Evidências. O Corpo Editorial será

responsável pela revisão e aceitação ou não dos artigos enviados à revista para publicação.

Estilo e preparação de originais

O trabalho deverá ser redigido em corpo 12, no máximo em 15 laudas de 30 linhas cada, espaço 1,5 linha, com margem de 3cm de cada lado, no topo e no pé de cada página. Todas as páginas, excetuando a do título, devem ser numeradas.

Página título

Deverá conter:

- a) O título do trabalho, também na versão em inglês, deverá ser conciso e não exceder 75 toques ou uma linha
- b) nome, sobrenome do autor e instituição a qual pertence o autor;
- c) nome e endereço da instituição onde o trabalho foi realizado;
- d) Carta de apresentação, contendo assinatura de todos os autores, responsabilizando-se pelo conteúdo do trabalho, porém apenas um deve ser indicado como responsável pela troca de correspondência. Deve conter telefone, fax, e endereço para contato.
- e) Aspectos éticos. Carta dos autores revelando eventuais conflitos de interesse (profissionais, financeiros e benefícios diretos ou indiretos) que possam influenciar ter influenciado os resultados da pesquisa ou o conteúdo do trabalho. Na carta deve constar ainda, quando cabível, a data da aprovação do trabalho pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição à qual estão vinculados os autores.

Itens dos artigos

Os artigos originais deverão conter, obrigatoriamente, *Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões e Referências Bibliográficas*.

Notas de rodapé

Só as estritamente necessárias; devem ser assinaladas no texto e apresentadas em folha separada após a do resumo, com subtítulo *nota de rodapé*.

AGRADECIMENTOS

Apenas a quem colabore de modo significativo na realização do trabalho. Devem vir antes das referências bibliográficas.

RESUMO/SUMMARY

O resumo, com no máximo 250 palavras, deverá conter *objetivo, métodos, resultados e conclusões*. Após o resumo deverão ser indicados, no máximo, seis Unitermos (recomenda-se o vocabulário controlado do .Decs-Descritores em Ciências da Saúde, publicação da Bireme - Centro Latino Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (www.bireme.br/terminologiaensaude)). Para os termos em inglês recomenda-se o MeSH da base Medline. O *Summary* visa permitir a perfeita compreensão do artigo. Apresentado em folha separada, seguir o mesmo modelo do resumo: *Background, Methods, Results, Conclusions*. Deve ser seguido de *Key words*.

Artigos escritos em português devem conter, na segunda página, dois resumos: um em português e outro em inglês (*Summary*). Artigos escritos em espanhol devem apresentar resumos em inglês (*Summary*) e português. Os escritos em inglês devem conter resumo também em português.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

As referências bibliográficas devem ser dispostas por ordem de entrada no texto e numeradas consecutivamente, sendo obrigatória sua citação.

Devem ser citados todos os autores, quando até seis; acima deste número, citam-se os seis primeiros seguidos de et al. O periódico deverá ter seu nome abreviado de acordo com a LIST OF JOURNALS INDEXED IN INDEX MEDICUS do ano corrente, disponível também on-line nos sítios: www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html ou www.nlm.nih.gov/citingmedicine ou, se não for possível, a Associação de Normas Técnicas (ABNT). Exemplos:

1. Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. Br J Cancer 1996;73:1006-12.
2. Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. Ann Intern Med 1996;124:980-3.
3. The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996; 164:282-4.
4. Cancer in South Africa [editorial]. S Afr Med J 1994;84:15.
5. Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995.p.465-78.
6. Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial on line] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL: www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm.

7. Leite DP. Padrão de prescrição para pacientes pediátricos hospitalizados: uma abordagem farmacoepidemiológica [dissertação]. Campinas: Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, 1998.

Referências de "resultados não publicados" e "comunicação pessoal" devem aparecer, entre parênteses, seguindo o(s) nome(s) individual (is) no texto. Exemplo: Oliveira AC, Silva PA e Garden LC (resultados não publicados). O autor deve obter permissão para usar "comunicação pessoal".

CITAÇÕES BIBLIOGRÁFICAS

As citações bibliográficas no texto devem ser numeradas com algarismos arábicos sobrescritos, na ordem em que aparecem no texto. Exemplo: Até em situações de normoglicemia⁶ ...

FIGURAS, TABELAS, GRÁFICOS, ANEXOS

No original deverão estar inseridos tabelas, fotografias, gráficos, figuras ou anexos. Devem ser apresentados apenas quando necessários, para a efetiva compreensão do texto e dos dados, totalizando no MÁXIMO TRÊS.

a) As figuras, sempre em preto e branco, devem ser originais e de boa qualidade. As letras e símbolos devem estar na legenda.

b) As legendas das figuras e tabelas devem permitir sua perfeita compreensão, independente do texto.

c) As tabelas, com título e legenda, deverão estar em folhas individuais.

d) Cada figura deverá conter, no verso, o nome do primeiro autor e o número da figura, e sua posição deverá ser indicada com seta. Figuras e tabelas, em folhas individuais, deverão ser numeradas separadamente, usando algarismo arábico, na ordem em que aparecem no texto.

ABREVIACÕES/NOMENCLATURA

O uso de abreviações deve ser mínimo. Quando expressões extensas precisam ser repetidas, recomenda-se que suas iniciais maiúsculas as substituam após a primeira menção. Esta deve ser seguida das iniciais entre parênteses. Todas as abreviações em tabelas e figuras devem ser definidas nas respectivas legendas.

Apenas o nome genérico do medicamento utilizado deve ser citado no trabalho.

TERMINOLOGIA

Visando o emprego de termos oficiais aos trabalhos publicados, a Revista da Associação Médica Brasileira adota a Terminologia Anatômica Oficial Universal, aprovada pela Federação Internacional de Associações de Anatomistas (FIAA). As indicações bibliográficas para consulta são as

seguintes: FCAT - IFAA (1998) - International Anatomical Terminology - Stuttgart- Alemanha - Georg Thieme Verlag ou CTA-SBA (2001)- Terminologia Anatômica . S. Paulo . Editora Manole.

**ANEXO G - Carta de aprovação para publicação do Artigo de Revisão
Sistemática na Revista da Associação Médica Brasileira**

Subject: Revista da Associação Médica Brasileira - Artigo Aprovado SGP/ RAMB

Date: Tue, 25 Jan 2011 17:14:15 -0200



Revista da Associação Médica Brasileira

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA

Rua São Carlos do Pinhal, 324 CEP: 01333-903 - Caixa

Postal: 8904 - São Paulo SP - Brasil

Tel.: (11) 3178-6800 - Email: ramb@amb.org.br

São Paulo, terça-feira, 25 de janeiro de 2011

Ilmo(a) Sr.(a)

Prof(a), Dr(a) JULIANA PEDROSA DE HOLANDA MARQUES

Referente ao código de fluxo: 1896

Classificação: Artigo de Revisão

Temos o prazer de informar que o manuscrito Células Glandulares Atípicas e Câncer de Colo Uterino: Revisão Sistemática foi aprovado pelo Conselho Editorial da Revista da Associação Médica Brasileira e será publicado em breve. Lembramos que algumas modificações poderão ser solicitadas até a publicação do artigo.

Obrigado por submeter seu trabalho à Revista da Associação Médica Brasileira.

Atenciosamente,

Bruno Caramelli

Editor