



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**DOENÇA ENDOMETRIAL EM MULHERES COM CITOLOGIA DE ATIPIA
GLANDULAR EM DOIS CENTROS DE REFERÊNCIA
NO RIO DE JANEIRO, BRASIL.**

Carla Moreira de Castro Rocha

**Rio de Janeiro
Julho de 2013**



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**DOENÇA ENDOMETRIAL EM MULHERES COM CITOLOGIA DE ATIPIA
GLANDULAR EM DOIS CENTROS DE REFERÊNCIA
NO RIO DE JANEIRO, BRASIL.**

Carla Moreira de Castro Rocha

**Rio de Janeiro
Julho de 2013**



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**DOENÇA ENDOMETRIAL EM MULHERES COM CITOLOGIA DE ATIPIA
GLANDULAR EM DOIS CENTROS DE REFERÊNCIA
NO RIO DE JANEIRO, BRASIL.**

Carla Moreira de Castro Rocha

Dissertação apresentada à Pós-Graduação em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em ciências.

Orientador: Fábio Bastos Russomano

**Rio de Janeiro
Julho de 2013**

FICHA CATALOGRÁFICA NA FONTE**INSTITUTO DE COMUNICAÇÃO E INFORMAÇÃO
CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA EM SAÚDE
BIBLIOTECA DA SAÚDE DA MULHER E DA CRIANÇA**

C355dCastro, Carla

Doença endometrial em mulheres com citologia de Atipia glandular em dois centros de referência no Rio de Janeiro, Brasil. Carla Castro/ Rio de Janeiro, 2013.

86f.: il.

Dissertação (Mestrado em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher) – Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, RJ, 2013.

Orientador: Orientador: Fábio Bastos Russomano
Coorientadora: Flávia de Miranda Corrêa

Bibliografia: f. 72-78

1. Neoplasias epiteliais glandulares – diagnóstico. 2. Neoplasia intraepitelial cervical –diagnóstico. 3. Adenocarcinoma – diagnóstico. 4. Endométrio – neoplasias. 5. Programas de Rastreamento - utilização. 6. Rio de Janeiro - Brasil. Título.

CDD 22.ed. 616.994098153

Dedicatória

Aos meus pais, Serafina e Narciso, por seu amor incondicional, dedicação e ensinamentos presentes em todos os momentos da minha vida.

A minha filha, Bruna, por me tornar completa e melhor. Minha razão de entusiasmo e fonte de estímulo.

A minha irmã Elina, meu cunhado Rodrigo e meus afilhados Raphaela e Pedro, pelo carinho e apoio fundamentais em todas as conquistas.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Fábio Bastos Russomano pelos inestimáveis ensinamentos e pela valiosa orientação, essenciais em minha formação. Obrigada por me apresentar os caminhos deste processo de crescimento pessoal e profissional.

À Prof^ª. Flávia Miranda Corrêa, pela valiosa amizade e ensinamentos neste processo de aprendizagem. Seu estímulo e confiança sempre me fortaleceram.

Ao Dr. José Luiz Pacheco meu eterno mestre.

A todo corpo docente do Programa de Pós Graduação do IFF/Fiocruz pelos ensinamentos, apoio e bons conselhos.

Às Dr^{as} Vanessa Franco e Raquel Silveira obrigada pelo carinho e pela inestimável parceria.

À Rose e Dora, secretárias da Pós Graduação e do Comitê de Ética em Pesquisa, Paulo e Thiago, arquivo médico do INCA e IFF, pelo apoio incondicional.

A CAPES pelo incentivo à pesquisa.

Aos amigos e parceiros de mestrado Anna Beatriz, Anna Paula, Antonio Bellas, Daniel Silva, Lilian Aragão, Nina Kuperman, Rovená Barcelos e Stella Aparecida pelos bons momentos, companheirismo e incentivo.

Lista de abreviaturas e siglas

AGC	Células glandulares atípicas
AGC-FN	Células glandulares atípicas favorecendo neoplasia
AGC-H	Células glandulares atípicas de significado indeterminado em que não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau
AGC-NOS	Células glandulares atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas
AGC-SOE	Células glandulares atípicas sem outra especificação
AGC-US	Células glandulares atípicas de significado indeterminado possivelmente não-neoplásicas
AIS	Adenocarcinoma <i>in situ</i>
AGUS	Células glandulares atípicas de significado indeterminado
ASC-US	Células escamosas atípicas de significado indeterminado possivelmente não-neoplásicas
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CP	Exame citopatológico
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
HPV	Papiloma virus humano
IARC	International Agency for Research on Cancer
IFF	Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira
INCA	Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva
IG-UFRJ	Instituto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro
IC	Intervalo de Confiança
MS	Ministério da Saúde
NIC	Neoplasia Intraepitelial Cervical
SISCOLO	Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero
SITEC	Seção Integrada de Citopatologia
SUS	Sistema Único de Saúde

TRH	Terapia de Reposição Hormonal
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
US TSV	Ultrassonografia transvaginal

Lista de Figuras

Figura 1 Aparelho reprodutor feminino.....	26.
Figura 2. Anatomia uterina (Corpo e colo do útero/Ectocérvice e endocérvice).....	27.
Figura 3. Junção escamo-colunar (JEC).....	28.
Figura 4. Endométrio, Miométrio e Perimétrio.....	28.
Figura 5. Fluxograma do estudo.....	52.

Lista de Quadros

Quadro 1. Diretrizes para abordagem de pacientes com citologia compatível com atipias de células glandulares/adenocarcinoma <i>in situ</i> /adenocarcinoma invasor.....	20-21
Quadro 2. Distribuição de Câncer de Endométrio por idade.....	31
Quadro 3. Achados histológicos em casos de citologia de AGC.....	42

Lista de Tabelas

Tabela 1. Características da Amostra do Estudo – distribuição de acordo com a idade e diagnóstico citológico inicial (IFF/INCA- 2006 a 2010).....	54
Tabela 2. Prevalência de doença endometrial em pacientes com citologia sugestiva de doença glandular – AGC/AIS/Adenocarcinoma invasor (IFF/INCA 2006-2010).....	55
Tabela 3. Prevalência de doença endometrial nas mulheres com citologia sugestiva de doença glandular em diferentes faixas etárias: 35 e 40 anos (IFF/INCA 2006 – 2010).....	56
Tabela 4. Prevalência de doença cervical nas mulheres com citologia sugestiva de doença glandular – AGC/AIS/Adenocarcinoma invasor (IFF/INCA 2006-2010).....	59
Tabela 5. Características das pacientes que não chegaram à unidade secundária para a qual foram referidas e portanto excluídas da pesquisa (SITEC/IFF/INCA 2006-2010).....	60

Resumo

Objetivo: Estudar a presença de doença endometrial em mulheres com citologia de atipias de células glandulares (AGC-US e AGC-H), adenocarcinoma in situ e adenocarcinoma invasor.

Metodologia: Estudo transversal com coleta de dados retrospectiva incluindo mulheres com citologia sugestiva de doença glandular identificadas na SITEC e que foram encaminhadas para o Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira e Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. No primeiro atendimento todas as pacientes foram submetidas à colposcopia, sendo realizado um segundo esfregaço endocervical, biópsia de colo ou de endométrio ou, ainda, conização conforme orientação do serviço.

Resultados: Das 79 pacientes com citologia sugestiva de doença glandular 65% (n=51) tinham mais de 35 anos e 70% (n=55) das citologias correspondiam a AGC-US, 9 com células glandulares atípicas não podendo afastar lesão de alto grau (AGC-H), 2 com adenocarcinoma in situ (AIS), 2 com adenocarcinoma invasor e 11 citologias com diagnósticos combinados de doença glandular e escamosa. Das 54 pacientes submetidas à investigação endometrial (com ultrassonografia transvaginal e/ou histeroscopia) em 5,6% (n=4; IC95%: 0,26-10,8) foram encontradas alterações endometriais benignas provavelmente relacionadas à citologia de AGC e, em 1 delas, patologia maligna (1,4%). Não houve diagnósticos de doença pré-invasiva endometrial. Das 25 pacientes que não se submeteram a investigação de patologia endometrial, apenas 7 tinham mais de 40 anos, que foram consideradas perdidas para a análise para doença endometrial. Quanto à doença cervical, em 84% (n=57; IC95%:75,07-92,5), encontramos diagnósticos benignos (pólipo cervical/NIC I) ou ausência de doença no colo (metaplasia escamosa/inflamatório/negativo para malignidade), 13% (n=9; IC95%:5,18-21,2) lesões consideradas pré-invasivas (NIC II/III/HSIL/AIS), e em 3% (n=2; IC95%: 0-6,9) doença invasiva do colo.

Conclusão: A citologia sugestiva de doença glandular está associada à elevada incidência de lesões histológicas significativas, sendo a maioria delas relacionadas ao colo uterino (38% - 18% doenças pré-invasivas e invasivas: NIC II/III/AIS e adenocarcinoma invasor e 20% doenças benignas: NIC I e pólipo cervical). Os diagnósticos relacionados à doença endometrial corresponderam a 7% sendo 5,6% de doença benigna (pólipos endometriais) e 1,4% doença maligna. Somente um caso de câncer de endométrio foi diagnosticado em uma mulher com 70 anos e citologia inicial de adenocarcinoma invasor.

Palavras-chave: Neoplasias Epiteliais e Glandulares/diagnóstico, Neoplasia Intraepitelial Cervical/diagnóstico Adenocarcinoma/diagnóstico, Neoplasias do Endométrio, Programas de Rastreamento/utilização.

Abstract

Objective: To study the presence of endometrial disease in women with cytology of atypical glandular cells AGC-US,AGC-H, adenocarcinoma in situ and invasive adenocarcinoma.

Methods: Cross-sectional study with retrospective data collection including women with cytology suggestive of glandular disease identified in SITEC and forwarded to the Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira and Instituto Nacional de Cancer José de Alencar Gomes da Silva. In the first visit all patients underwent colposcopy, being held one second endocervical specimen, biopsy of cervix or endometrium, or cervical conization as service orientation.

Results: Of the 79 patients with cytology suggestive of glandular disease 65% (n=51) had more than 35 years and 70% (n=55) of cytology corresponded to AGC-NOS, 9 with atypical glandular cells favor neoplasia (AGC-FN), 2 with adenocarcinoma in situ (AIS), 2 with invasive adenocarcinoma and 11 cytological combined diagnosis of squamous and glandular disease. Of the 54 patients who underwent endometrial investigation (by transvaginal ultrasound and / or hysteroscopy) in 5.6% (n=4; 95%CI:0.35- 12.8) were found benign endometrial changes probably related to AGC cytology and 1 of them, malignancy (1.4%). There was no diagnostic pre-invasive endometrial disease. As for cervical disease in 84% (n=57; 95%CI: 75.07-92.5), we find benign diseases (cervical polyp/CIN I) or absence of disease in the cervix (squamous metaplasia/inflammatory/negative for malignancy), 13% (n=9; 95%CI: 5.18-21.2) considered pre-invasive lesions (CIN II/III/HSIL/AIS), and 3% (n=2; 95%CI: 0--6.9), invasive disease of the cervix.

Conclusion: Cytology suggestive of glandular disease is associated with increased incidence of significant histologic lesions, most of them related to the cervix (38% - 18% disease pre-invasive and invasive: CIN II / III / AIS and invasive adenocarcinoma and 20% benign diseases: CIN I and cervical polyp). Diagnoses related to endometrial disease corresponded to 7% and 5.6% for benign disease (endometrial polyps) and 1.4% malignancy. Only one case of endometrial cancer was diagnosed in a woman aged 70 and cytology initial invasive adenocarcinoma.

Keywords:Neoplasms, Glandular and Epithelial / diagnosis, cervical intraepithelial neoplasia / adenocarcinoma diagnosis / diagnosis, Endometrial Neoplasms, Mass Screening / use

SUMÁRIO

<u>1. INTRODUÇÃO.....</u>	<u>13</u>
<u>2. JUSTIFICATIVA.....</u>	<u>17</u>
<u>3. OBJETIVOS.....</u>	<u>25</u>
3.1. OBJETIVO GERAL	25
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	25
<u>4. REFERENCIAL TEÓRICO.....</u>	<u>26</u>
4.1. ANATOMIA E FISILOGIA DO ÚTERO.....	26
4.2. CÂNCER DE ENDOMÉTRIO: LESÕES PRECURSORAS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO.....	31
4.3. EVOLUÇÃO DA CLASSIFICAÇÃO CITOLÓGICA CÉRVICO-VAGINAL.....	35
4.4. O DIAGNÓSTICO CITOPATOLÓGICO DE AGC, AIS E ADENOCARCINOMA INVASOR.....	37
4.5. EVIDÊNCIAS DO SIGNIFICADO HISTOLÓGICO DA CITOLOGIA COM DIAGNÓSTICO DE AGC.....	39
4.6. FREQUÊNCIA DE DOENÇA ENDOMETRIAL NA CITOLOGIA DE AGC, AIS E ADENOCARCINOMA EM DIFERENTES FAIXAS ETÁRIAS	41
4.7. CONDUTA INICIAL NA CITOLOGIA DE AGC, AIS E ADENOCARCINOMA INVASOR	44
<u>5. HIPÓTESE.....</u>	<u>45</u>
<u>6. METODOLOGIA.....</u>	<u>46</u>
6.1. POPULAÇÃO DO ESTUDO E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	46
6.2. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS	47
6.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	48
6.4. PERDAS.....	48
6.5. OUTRAS VARIÁVEIS	48
6.6. TAMANHO AMOSTRAL	49
6.7. COLETA, ARMAZENAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS	49
<u>7. RESULTADOS</u>	<u>50</u>

<u>8. DISCUSSÃO</u>	61
8.1. ANÁLISE DA PREVALÊNCIA DA DOENÇA ENDOMETRIAL	61
8.2. ANÁLISE DAS PREVALÊNCIAS DE DOENÇA ENDOMETRIAL E CERVICAL EM FUNÇÃO DA FAIXA ETÁRIA	63
8.3. ANÁLISE DA PREVALÊNCIA DA DOENÇA ENDOMETRIAL EM FUNÇÃO DA QUEIXA MENSTRUAL.....	64
8.4. ANÁLISE DA PREVALÊNCIA DA DOENÇA CERVICAL	64
8.5. LIMITAÇÕES DO ESTUDO	66
a) Tamanho amostral.....	66
b) Possíveis vieses de aferição	67
c) Perdas	68
<u>9. CONCLUSÕES</u>	70
9.1. IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA CLÍNICA.....	70
9.2. IMPLICAÇÕES PARA A GESTÃO DE SAÚDE	70
9.3 IMPLICAÇÕES PARA PESQUISAS FUTURAS	70
<u>10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	72
<u>APÊNDICES</u>	79
1.FORMULÁRIO ELETRÔNICO DE ENTRADA DE DADOS	79
2. VARIÁVEIS DE ANÁLISE	80
<u>ANEXOS</u>	81
1. PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO IFF	81
2. PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO INCA	83

1. INTRODUÇÃO

O câncer do corpo do útero é a sétima neoplasia mais comum entre as mulheres de todo o mundo, com uma incidência estimada de 288.387 casos novos por ano. A incidência do câncer do corpo do útero aumenta com o aumento da expectativa de vida da população. Mais de 90% dos casos encontram-se em mulheres acima de 50 anos (pós-menopausa), atingindo o seu pico aos 65 anos (Brasil/MS/INCA 2011a). O câncer do corpo do útero pode ter origem no endométrio (90%) ou no miométrio (Boyle e Levin, 2008). Por ser o mais prevalente e pela possível relação com a citologia de atipia glandular, passaremos a nos referir ao câncer de endométrio ao invés de câncer do corpo do útero.

Segundo a distribuição proporcional por tipos de cânceres em mulheres no Brasil para 2013, o câncer do endométrio encontra-se em oitavo lugar, excluindo o câncer de pele não melanoma. Esperam-se 4.520 casos novos desta neoplasia para o Brasil no ano de 2013, com um risco estimado de quatro casos a cada 100 mil mulheres. Esse câncer é responsável pelo óbito de, aproximadamente, 74 mil mulheres por ano no país (Brasil/MS/INCA 2011a).

O exame citopatológico, utilizado para a prevenção do câncer do colo uterino, não é aplicável como método de rastreio para o câncer do endométrio, pois, para essa doença, apresenta baixa sensibilidade e especificidade (Schneider *et al.*, 1986). Porém, elementos representativos da mucosa endometrial podem aparecer nesses exames e a detecção de anormalidades de células glandulares à citologia levanta a possibilidade de doença endometrial. Entende-se por doença endometrial as alterações benignas ou malignas que acometem esse tecido.

Com a classificação citológica do Sistema Bethesda de 1988 houve a inclusão dos diagnósticos relacionados às células glandulares entre os possíveis diagnósticos do

exame citopatológico do colo do útero (National Cancer Institute Workshop, 1988; Tam *et al.*, 2003), o que levou à possibilidade de detecção de doença endometrial, além da cervical, e demandou recomendações para os clínicos quanto à investigação dessas mulheres.

Atualmente o Sistema Bethesda classifica as anormalidades de células glandulares em quatro categorias (Solomon *et al.*; 2002):

- 1) Células glandulares atípicas (AGC-NOS¹), incluindo células **endocervicais ou endometriais**, sem outra especificação.
- 2) Células glandulares atípicas, incluindo **endocervicais ou endometriais**, favorecendo neoplasia (AGC-FN²).
- 3) Adenocarcinoma endocervical *in situ* (AIS).
- 4) Adenocarcinoma.

A Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais (Brasil/MS/INCA, 2006) incorporou as categorias de células glandulares atípicas de significado indeterminado possivelmente não-neoplásicas (AGC-US³) e em que não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau (AGC-H⁴), que podem ser consideradas análogas às categorias de células glandulares atípicas sem outra especificação e favorecendo a neoplasia, respectivamente, utilizadas pelo Sistema Bethesda.

As classificações de Bethesda e a Brasileira deixam claro que as lesões originárias do epitélio escamoso não são as únicas a acometer o colo uterino e que as alterações de origem glandular, tanto do colo como do endométrio, também são passíveis de serem detectadas no esfregaço.

¹Do inglês Atypical Glandular Cells, not otherwise specified.

²Do inglês Atypical Glandular Cells favor neoplasia.

³Do inglês Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance .

⁴Do inglês Atypical glandular cells cannot exclude HSIL

As Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero recomendam que as pacientes com diagnóstico citopatológico compatível com células glandulares atípicas (AGC) devem ser encaminhadas à colposcopia e a avaliação endometrial é recomendável (com ultrassonografia e/ou estudo anatomopatológico) em mulheres com 35 anos ou mais ou, abaixo desta idade, se presente sangramento uterino anormal (Brasil/MS/INCA, 2011b). Essas recomendações não estão baseadas em evidência e sim na opinião de especialistas, pois desconhecemos o risco de doença endometrial em mulheres com exame citopatológico de esfregaço cervical sugerindo doença glandular, além de sua distribuição por faixa etária e possíveis fatores associados.

Este não é somente um problema brasileiro. Podemos observar que, as diretrizes de outros países como Canadá, Estados Unidos, França, Austrália e Nova Zelândia (Bentley *et al.*, 2012; Massad *et al.*, 2013; ANAES, 2002; Australian Government National Health, 2005; NHSCSP, 2010), relacionadas a esta situação, também estão baseadas na opinião de especialistas ou em estudos com nível intermediário ou fraco de evidência. Portanto é relevante conhecer melhor a prevalência de doença endometrial, justificando uma investigação desta cavidade, em mulheres com exames citopatológicos sugestivos de doença glandular. Tal conhecimento possibilitará contribuir para o aprimoramento das recomendações vigentes.

O presente estudo tem como objetivo determinar a frequência de doença endometrial em mulheres com diagnósticos citopatológicos compatíveis com AGC-US, AGC-H, AIS e adenocarcinoma invasor. Será também analisada a distribuição da frequência de patologia endometrial por faixa etária. Apesar de não ser foco principal de nossa pesquisa incluímos nos objetivos a descrição de todos os achados histopatológicos

(do colo e do endométrio) associados à AGC/AIS/adenocarcinoma invasor pela escassez de informações existentes na literatura brasileira.

2. JUSTIFICATIVA

Desde as últimas décadas do século passado, o Brasil depara com um declínio rápido e intenso da fecundidade. Como aconteceu na maioria dos países desenvolvidos, esse declínio, combinado com a queda da mortalidade, acarretou um processo de envelhecimento populacional (Alves *et al.*, 2005). Paralelamente às mudanças demográficas, verificou-se um processo de transição epidemiológica, caracterizado pelo aumento da participação das doenças crônico-degenerativas no total dos óbitos, substituindo o predomínio das doenças infectocontagiosas e o perfil da população passou a experimentar uma maior incidência e prevalência de doenças crônico-degenerativas, incluindo as neoplasias malignas e suas complicações (Alves *et al.*, 2005).

A cada ano as neoplasias malignas se consolidam como um importante problema de saúde pública.

Nos países desenvolvidos, o câncer de endométrio é o mais frequente entre as neoplasias malignas ginecológicas, correspondendo a 60% dos casos na população mundial.

As maiores taxas de incidência de câncer de endométrio encontram-se na América do Norte e na Europa Ocidental e são, proporcionalmente, cerca de dez vezes maiores do que nos países em desenvolvimento (Parking *et al.*, 2010). O aumento da incidência de câncer de endométrio nos últimos 50 anos pode ser explicado por vários fatores: um deles seria o próprio envelhecimento da população e o aumento de certas condições predisponentes, como por exemplo, a obesidade (Park *et al.*, 2010, Goodman *et al.*, 1997), a nuliparidade, a menarca precoce e a menopausa tardia (Hobeika *et al.*, 2000), associados a maior disponibilidade e abrangência dos métodos diagnósticos das hiperplasias atípicas e carcinoma *in situ*.

No Brasil o câncer de colo do útero é o segundo câncer mais frequente em mulheres, excluindo o câncer de pele não melanoma (Brasil/MS/INCA 2011a), e tem se dado no país maior foco ao planejamento das ações de intervenção e controle dessa neoplasia, que persiste embasado no rastreamento citológico. Apesar do exame citopatológico não ser o método de rastreamento para lesões do endométrio, essas podem ser suspeitadas no esfregaço cervical e, a medida em que o país vai se desenvolvendo, as alterações correspondentes às células glandulares endometriais podem se tornar mais frequentes, é fundamental conhecer o significado dos achados glandulares ao exame citopatológico e sua correlação histopatológica.

Entre 2001 e 2006 foi elaborada pelo Ministério da Saúde e pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), em parceria com diversos segmentos da sociedade científica, a Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas -Recomendações para Profissionais de Saúde (Brasil/MS/INCA, 2006). As recomendações contidas naquele documento eram destinadas à implantação pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e visavam, entre outros objetivos, orientar a prática clínica para as condutas frente às alterações citológicas porventura encontradas, tendo em vista o cenário brasileiro. Em 2011, este texto foi revisado e atualizado à luz de novas evidências, resultando nas Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Colo Uterino (Brasil/MS/INCA, 2011b).

Nesse texto, a recomendação frente ao diagnóstico citológico inicial de AGC é o encaminhamento para a colposcopia, realização de escovado endocervical e avaliação endometrial em mulheres com 35 anos ou mais ou, abaixo desta idade, se presente sangramento uterino anormal. A investigação de patologia extrauterina está indicada, ainda, nos casos em que persiste o diagnóstico de AGC e não for possível concluir diagnóstico de patologia do colo uterino, independente da idade. Nos casos de

persistência de AGC em que não se concluiu diagnóstico de patologia do colo, mesmo com ultrassonografia normal, está indicada a biópsia endometrial.

Frente ao diagnóstico citológico de AIS ou adenocarcinoma invasor, conforme as recomendações vigentes, as pacientes devem ser encaminhadas à colposcopia e está indicada a conização exceto nos casos que os achados colposcópicos sugerem invasão, quando a biópsia estará indicada. Também, está indicada a avaliação endometrial (com ultrassonografia e/ou estudo anatomopatológico) em pacientes acima de 35 anos e abaixo desta idade se houver sangramento uterino anormal.

Algumas condutas preconizadas na abordagem de pacientes com diagnóstico citológico de doença glandular estão baseadas na opinião de especialistas ou em evidências científicas com qualidade ou nível de certeza moderado ou baixo, tanto nas recomendações brasileiras quanto em documentos similares de outros países, como podemos observar no Quadro 1.

Quadro 1 – Diretrizes para abordagem de pacientes com citologia compatível com atipias de células glandulares, adenocarcinoma *in situ* ou adenocarcinoma.

País	Referência	Conduta recomendada	Nível de evidência
Brasil	Brasil/MS/ INCA, 2011b	AGC: colposcopia e escovado endocervical e avaliação do endométrio com mais de 35 anos e, abaixo dessa idade se presente sangramento uterino anormal AIS/adenocarcinoma: colposcopia e conização quando não há suspeita de invasão. Biópsia se houver suspeita de invasão.	NSA ⁵
Canadá	Bentley <i>et al.</i> , 2012	Colposcopia e curetagem endocervical. Investigação endometrial (amostragem): \geq 35 anos ou sangramento uterino anormal	II (coorte ou caso-controle bem desenhado de mais de 1 centro de pesquisa).
França	ANAES, 2002	AGC: colposcopia com biópsia dirigida e curetagem endocervical. Se a anormalidade for endometrial, está indicada a biópsia endometrial. AIS ou adenocarcinoma: conização e curetagem endometrial	Nível intermediário de evidência (ensaios clínicos com baixo poder, bem conduzidos e estudos de coorte).
Austrália	Australian Government/National Health and Medical Research Council, 2005	AGC: mandatória colposcopia AIS: conização se não for identificado carcinoma invasivo à colposcopia	Opinião de especialistas.

⁵ Não se aplica. Neste texto não é utilizada a categorização em níveis de evidência.

Quadro 1 – Diretrizes para abordagem de pacientes com citologia compatível com atipias de células glandulares, adenocarcinoma *in situ* ou adenocarcinoma (continuação).

País	Referência	Conduta recomendada	Nível de evidência
Nova Zelândia	Ministry of Health/National Screening Unit, 2008	Colposcopia e avaliação ginecológica oncológica	Evidências baseadas em estudos válidos, mas com algumas restrições sobre tamanho, consistência e aplicabilidade.
Estados Unidos	Massad <i>et al.</i> , 2013	AGC: colposcopia e escovado endocervical; colposcopia, escovado endocervical e biópsia endometrial para mulheres com mais de 35 anos ou, com menos de 35 e risco de doença endometrial	II (pelo menos um ensaio clínico sem randomização, coorte ou caso controle de mais de um centro de pesquisa).

Diretrizes de outros países (França, Nova Zelândia e Austrália) recomendam investigação endometrial na presença de atipias glandulares em células endometriais ou AIS independente da idade ou presença de sangramento uterino anormal (ANAES, 2002/NHSCSP, 2010/Austrália Government National Health, 2005). A especificação quanto à origem da atipia glandular, se endometrial ou endocervical é difícil de ser feita, o que acarreta em que a maioria dos laudos são inespecíficos em relação à localização da atipia. A diretriz brasileira (Brasil/MS/INCA, 2011), americana (Massad *et al.*, 2013) e a canadense (Bentley *et al.*, 2012) compartilham de algumas similaridades, recomendando a investigação endometrial de acordo com a idade e risco de doença endometrial (>35 anos ou na presença de sangramento uterino anormal). Existem poucas evidências mostrando o risco de doença endometrial pré-invasiva ou invasiva em citologia de atipia de células glandulares.

As dificuldades para melhor conhecer a importância clínica das AGC devem-se, principalmente, à baixa prevalência desta alteração (correspondente a 0,15% a 3,5% dos exames satisfatórios e alterados no Brasil respectivamente- DATASUS/SISCOLO, 2011), ao fato deste termo ter sido incluído há pouco mais de 10 anos na classificação citológica, resultando em limitada experiência clínica, e por não haver consenso entre os citopatologistas sobre os critérios citológicos necessários para caracterizar atipias celulares de provável origem glandular que deveriam compor esta entidade (Torres, 2005).

A citologia com anormalidades em células glandulares está relacionada a uma ampla gama de alterações histológicas que podem variar desde alterações benignas até malignas. Entre as alterações benignas estão: os pólipos endocervicais, endometriais, metaplasia tubária, endometriose cervical e hiperplasia microglandular. Dentre as alterações malignas e pré- malignas estão as Neoplasias Intraepiteliais Cervicais graus II

e III (NIC II e III), AIS, carcinomas escamosos e adenocarcinomas cervicais e endometriais, hiperplasias endometriais e neoplasias extrauterinas (Campaner *et al.*, 2007). Segundo Dunton (2008), 15 a 56% dos casos de citologias compatíveis com células glandulares atípicas têm associação com NIC II, III ou câncer.

Segundo Iram e colaboradores (2010), as doenças endometriais possivelmente encontradas em pacientes com o diagnóstico citopatológico de AGC são mais frequentes acima de 35 anos e naquelas mais jovens que apresentam sangramento uterino anormal, anovulação crônica e obesidade, o que aponta para a necessidade de investigação endometrial nessas situações.

Alguns estudos internacionais vêm tentando definir estratégias mais efetivas para a investigação de mulheres com atípias glandulares no exame citopatológico (Chhieng *et al.*, 2004; Zhao *et al.*, 2009). No Brasil, Verdiani e colaboradores (2001) em um estudo prospectivo mostraram que o resultado citológico de AGUS⁶ (terminologia Bethesda 1988) está associado às lesões escamosas cervicais pré-invasivas em 16,9% (NIC II/III e AIS) e doenças invasivas em 3,8% (2,6% carcinoma escamoso e adenocarcinoma do colo e 1,2% adenocarcinoma de endométrio e metastático associados à NIC III – 1,2%). Westin e colaboradores (2009) fizeram a correlação citohistopatologia com as sub-classificações de Bethesda de 2001 e os resultados mostraram que a subclassificação da atipia glandular se reflete no resultado histopatológico final, ou seja, o risco de neoplasia escamosa ou glandular é de 31,6% quando a citologia inicial é AGC-H ou AIS. A citologia de AGC-H resultou em 20% NIC II/III e em 27% adenocarcinoma invasor e citologia de AIS estava associada a 29% de AIS e em 50% adenocarcinoma invasor no exame histopatológico. Campaner e colaboradores (2007) relatam que em 17 a 62,2% dos casos serão encontradas lesões histológicas

⁶Do inglês Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance

significativas sendo a maioria delas relacionadas às displasias cervicais. Em nenhum desses estudos foi feita a correlação quanto à idade e/ou sangramento uterino anormal para investigação endometrial. Em nosso país, encontramos poucos trabalhos científicos, mencionados acima, que correlacionem citologia de AGC(AGC-US e AGC-H), AIS e adenocarcinoma invasor e a frequência da patologia endometrial.

O objetivo deste estudo foi estimar a frequência de doença endometrial em mulheres com citologia com atipias de células glandulares, adenocarcinoma *in situ* e invasor de dois centros de referência que recebem mulheres identificadas pelo rastreamento citológico do Estado do Rio de Janeiro e avaliar a utilidade de diferenciar a conduta em função da faixa etária e presença de queixa menstrual.

Em um país com a dimensão do nosso e com discrepâncias no acesso à saúde, a realização de mais exames na abordagem destas mulheres pode representar um complicador. A avaliação por idade, patologia e frequência das patologias associadas ao diagnóstico de AGC, AIS e adenocarcinoma pode justificar as recomendações vigentes ou embasar uma mudança futura.

3.OBJETIVOS

3.1.Objetivo geral

Estimar a frequência de doença endometrial em mulheres com citologia de atipias de células glandulares (AGC-US,AGC-H), AIS e adenocarcinoma invasor.

3.2.Objetivos específicos

1. Descrever a distribuição da frequência de patologia endometrial por faixa etária nestas mulheres.
2. Descrever as alterações histológicas endometriais e cervicais encontradas associadas à citologia de AGC-US, AGC-H, AIS e adenocarcinoma invasor.

4.REFERENCIAL TEÓRICO

4.1. Anatomia e fisiologia do útero

O útero, órgão localizado no centro da cavidade pélvica, costuma ser dividido em duas partes: corpo e colo, separados pelo istmo uterino. Possui cerca de 7,5 cm de comprimento e 5 cm de largura. A porção do útero que se encontra acima de um plano imaginário horizontal que passa pelo local de inserção das tubas uterinas é denominada fundo; abaixo do fundo uterino encontra-se o corpo, maior parte do órgão, que se limita inferiormente com o istmo. O istmo continua-se com o colo, que se projeta no interior da porção superior da vagina. No interior do corpo e do colo uterino, encontram-se, respectivamente, a cavidade uterina e o canal endocervical (Serapião, 2001) (Figura 1 e 2).

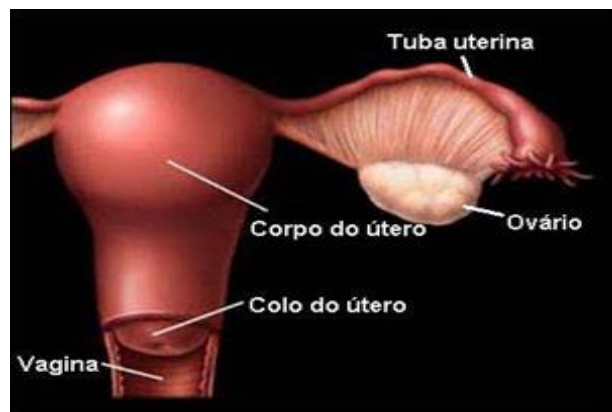


Figura 1 -Aparelho reprodutor feminino(fonte:

<http://www.unifesp.br/dmorfo/>

[histologia/ensino/útero/anatomia.htm](http://www.unifesp.br/dmorfo/histologia/ensino/útero/anatomia.htm)).

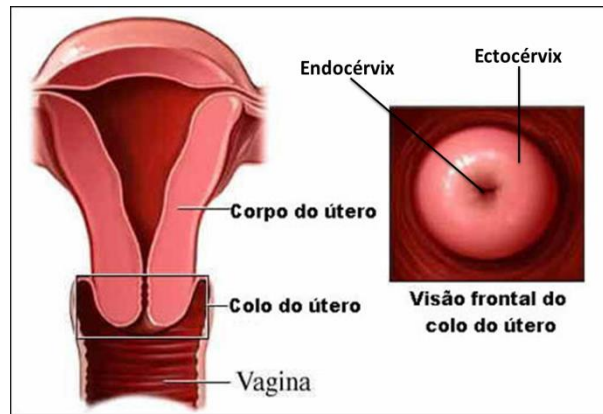


Figura2- Anatomia uterina: corpo e colo do útero. Ectocérvice e endocérvice (fonte: labpath.blogspot.com).

Anatomicamente, a cérvix estende-se em direção inferior e posterior, a partir do istmo até a abertura do interior da vagina. O colo do útero corresponde à parte constringida desse órgão (segmento inferior do útero), sendo revestido por dois tipos de epitélio na ecto e a endocérvice e por um tecido conjuntivo fibromuscular. A ectocérvice é formada por dois tecidos, um epitelial do tipo pavimentoso estratificado e um conjuntivo, o cório, rico em fibras e pobre em células. A endocérvice compreende o canal cervical, e é usualmente revestida por um epitélio colunar simples e possui um estroma frouxo, rico em células e pobre em fibras. A junção desses epitélios é chamada de junção escamo-colunar (Figura 3).

Estruturalmente, o corpo do útero pode ser dividido em três camadas: uma mucosa, o endométrio; uma túnica muscular espessa, o miométrio; e uma túnica serosa, o peritônio visceral, também chamado perimétrio(Figura 4).

O endométrio, revestimento interno da cavidade uterina, é uma mucosa diferenciada, pois se renova todos os meses após se preparar para recebimento de eventual gestação e apresenta-se em três estratos: basal, esponjoso e compacto. Durante a menstruação ocorre a descamação do estrato compacto e de grande parte do

esponjoso, motivo pelo qual estas duas camadas são chamadas de funcionais. O estrato basal e o restante do estrato esponjoso são responsáveis pela neoformação endometrial após a menstruação (Macéa *et al.*, 2000).

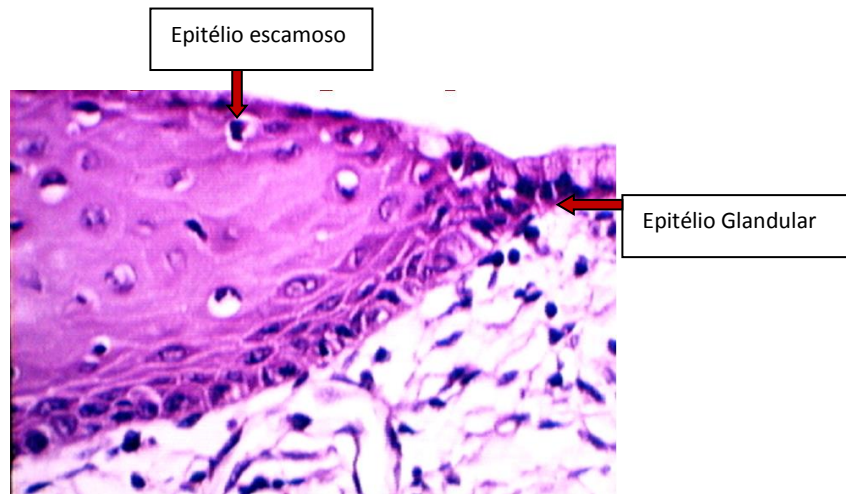


Figura3

Junção escamo-colunar (JEC)

(fonte: fotografia cedida por A.L. Almada Horta).

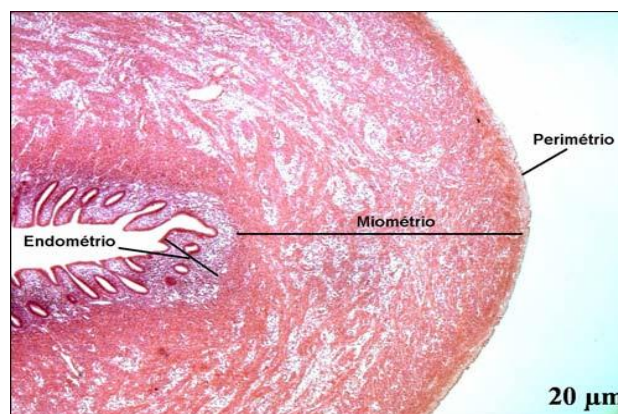


Figura 4- Endométrio, Miométrio e Perimétrio

(fonte: unifesp.br).

A camada muscular do útero, ou miométrio, constitui a maior parte da espessura da parede uterina e pode variar de 10 a 20 mm, dependendo da faixa etária, da paridade

e do estado funcional do órgão. A camada mais externa da parede uterina é o peritônio visceral que a envolve quase completamente (Macéa *et al.*, 2000).

O ciclo menstrual, que é controlado pelo hipotálamo, resulta da interação dinâmica entre hipotálamo, hipófise, ovários e trato genital, permitindo que o processo reprodutivo ocorra de maneira cíclica. Caracteriza-se pela alternância de uma fase que conduz à ovulação (fase folicular) e de outra preparatória para nidação do ovo fecundado (fase luteínica). Estas fases são separadas pelo evento da ovulação (Spritzer, 2001).

As flutuações observadas nos níveis circulantes de estradiol e progesterona ao longo do ciclo menstrual promovem alterações morfológicas no trato reprodutivo e, em especial, no endométrio. A fase folicular (proliferativa) envolve o crescimento do endométrio de 0,5 a 5 mm de espessura. Durante a fase luteínica (secretória), as glândulas se tornam progressivamente mais tortuosas e o estroma endometrial torna-se edemaciado. Finalmente, com ausência de fecundação ocorre o declínio do corpo lúteo, isquemia e necrose do endométrio que começa a descamar e um novo ciclo menstrual se inicia (Spritzer, 2001).

O declínio da função ovariana e o cessar das menstruações são eventos comuns do envelhecimento em todas as mulheres e estão associados ao final da capacidade reprodutiva. A menopausa se configura pela cessação permanente da menstruação resultante da falência ovariana. Em geral, ocorre entre os 45 e 55 anos de idade. Pode-se dizer que uma mulher está na menopausa após ocorrência de 12 meses consecutivos de amenorréia (Ferreira *et al.*, 2001; Pereira Filho, 2001).

O útero normal, devido ao hipoestrogenismo pós-menopáusicos, torna-se progressivamente um órgão em repouso, inativo e atrófico. Sendo assim, a atrofia endometrial constitui o achado histológico mais comum em mulheres na pós-

menopausa. Entretanto, a mucosa uterina continua responsiva a estímulos de esteróides endógenos e exógenos, podendo sediar alterações proliferativas e hiperplásicas, bem como câncer de endométrio (Fernandes *et al.*, 2001).

A diminuição estrogênica na mulher em pós-menopausa provoca uma série de sintomas neurovegetativos e neuropsíquicos, tais como: ondas de calor, sudorese, palpitações, parestesias, insônia, depressão, falta de concentração e diminuição da libido, em consequência de alterações nos órgãos efetores que apresentam receptores para esteróides sexuais (Ferreira *et al.*, 2001). Para alívio de tais sintomas, costuma-se recomendar a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) que, entretanto, pode exercer em concomitância outros efeitos sobre órgãos e sistemas do organismo feminino, demandando acompanhamento cuidadoso das usuárias (Rossouw *et al.*, 2002).

A reposição dos estrogênios em mulheres menopáusicas está associada ao aumento do risco de lesões hiperplásicas e carcinoma de endométrio de maneira, dose e duração dependentes, pois estimulam a biossíntese na célula endometrial, levando potencialmente a hiperplasia e adenocarcinoma endometrial. Os progestogênios reduziram este risco, sendo por esta razão indicados em adição aos estrogênios a mulheres neste período da vida com útero intacto, objetivando redução do risco de anormalidades endometriais (Hobeika *et al.*, 2000; Fernandes *et al.*, 2001).

Além da dose e da duração, a via de administração também interfere nesta progressão, sendo que a necessidade de vigilância em pacientes sob essa terapêutica não deve se restringir ao período de uso, pois os efeitos permanecem mesmo após sua interrupção (Hobeika *et al.*, 2000; Fernandes *et al.*, 2001).

Dessa forma, embora sejam conhecidos os benefícios da terapêutica de reposição estrogênica em relação ao tratamento dos sintomas climatéricos, persiste a preocupação com seus efeitos sobre o endométrio, assim como o aumento no risco de doenças

cardiovasculares, apontado em alguns estudos (Hulley *et al.*, 1998; Karageorgi *et al.*, 2009).

4.2. Câncer de endométrio: lesões precursoras, diagnóstico e tratamento

O câncer endometrial é primariamente uma doença de mulheres pós-menopáusicas com a média de idade no momento do diagnóstico de 60-65 anos (Pritchard *et al.*, 1989; American Cancer Society 2013). Em 85% dos casos está associado ao sangramento vaginal e, nas mulheres assintomáticas, o risco de câncer varia entre 5-15% (Rose, 1996; Smith *et al.*, 2004;). O risco de desenvolver câncer de endométrio aumenta com o avançar da idade (Quadro 2). A maioria dos casos de câncer de endométrio (85%) são diagnosticados em estágio inicial por causa dos sintomas (sangramento vaginal) e tem altas taxas de sobrevivência (5 anos em 80% dos adenocarcinomas de endométrio) (Chen *et al.*, 2012; American Cancer Society, 2013).

Quadro 2 – Distribuição de Câncer de Endométrio por idade.

Idade (anos)	%
<20	0
20–34	1,6
35–44	6,1
45–54	19,2
55–64	31,8
65–74	22,1
75–84	14,2
≥85	4,8

Fonte: Howlader *et al.*, 2012.

A partir da década de 70 observa-se um aumento na incidência da neoplasia do corpo do útero, fato atribuído ao uso indiscriminado de estrogênio no tratamento de sintomas relacionados à menopausa.

Comprovada a relação entre estrogênio e câncer de endométrio na década de 80, assim como a proteção conferida pela progesterona, ficou estabelecida a obrigatoriedade

de associá-la à estrogênio terapia do climatério nas mulheres com útero, acarretando, então, uma diminuição do número de casos novos. No entanto, outros fatores estão associados a este tipo de câncer, tais como: a maior expectativa de vida, as mudanças no padrão alimentar com o aumento do consumo de gorduras e o aumento da prevalência de obesidade, além da diminuição do número de filhos (Pessini, 2001). A tríade obesidade-diabetes-hipertensão aparece com frequência associada ao câncer de endométrio (Cowan *et al.*, 1991). Os fatores de risco associados incluem anovulação crônica, uso prolongado de tamoxifeno e estrogênio sem oposição da progesterona, síndrome dos ovários policísticos, nuliparidade, menopausa tardia e hiperplasia endometrial atípica (Kurman *et al.*, 1985; Hobeika *et al.*, 2000; Pessini, 2001).

As lesões precursoras, também denominadas hiperplasias, são resultantes de um estímulo estrogênico persistente, endógeno ou exógeno, não antagonizado pela progesterona. São classificadas em simples ou complexas, de acordo com o grau de complexidade arquitetural e também pelas características do núcleo celular, podendo ser hiperplasia atípica ou sem atipia (Silverberg *et al.*, 2003; Alvarenga, 2006). Em ambos os tipos, o sintoma mais comum é o sangramento excessivo, que ocorre em pelo menos 75% dos casos. Segundo Kurman e colaboradores (1985), o risco da hiperplasia endometrial progredir para adenocarcinoma de endométrio varia de acordo com o tipo de hiperplasia: risco de 3% nas pacientes com hiperplasia simples e de 29% nas pacientes com hiperplasia complexa.

A ultrassonografia, de preferência transvaginal, no período peri e pós-menopausa é um método confiável de avaliação de uma eventual patologia endometrial, fornecendo dados para seguimento e conduta. É indicada também para mulheres em uso de TRH, uma vez que ocorre o crescimento endometrial. Em casos de espessamento endometrial (acima de 4 mm) é obrigatório completar a pesquisa por meio de outros

métodos diagnósticos como histeroscopia, biópsia endometrial ou curetagem uterina (Reis, 2001).

Segundo Weigel e colaboradores(1995) alguns parâmetros morfológicos devem ser usados para aumentar a acurácia da avaliação ultrassonográfica do endométrio. Neste estudo, os autores relatam que endométrios heterogêneos, com alta ecogenicidade, estão mais frequentemente associados com achados histopatológicos anormais. Portanto, a incorporação dos parâmetros eco morfológicos adiciona informações importantes ao exame ultrassonográfico. Estes dados são corroborados por Sheikh e colaboradores (2000), adicionando que, mesmo na presença de endométrios com espessuras normais, em pacientes na pós-menopausa, devem ser submetidas à biópsia caso apresentem alterações morfológicas importantes.

A US TSV é utilizada como uma ferramenta de diagnóstico para avaliar as mulheres sintomáticas com hemorragia vaginal. Entre as mulheres com sangramento uterino na pós-menopausa e câncer, 96% têm uma espessura endometrial anormal (> 6 mm). Se o mesmo corte de espessura endometrial é usado em mulheres assintomáticas, os falsos positivos são extremamente altos, resultando em um valor preditivo positivo muito baixo. Na população de mulheres pós-menopáusicas, assintomáticas, a sensibilidade estimada para US TSV com um valor limiar de 6 mm, foi de 17% e, para um valor de limiar de 5 mm, 33%. (Fleischer *et al.*,2001).Em mulheres assintomáticas e na menopausa deve se considerar a biópsia endometrial se endométrio for maior do que 11 mm, pois o risco de câncer é de 6,7% (Smith-Bindman *et al.*, 2004).

A citologia endometrial, cujas amostras podem ser obtidas por três métodos (lavado, aspirado e escovado), não apresenta resultados satisfatórios para hiperplasias endometriais devido à dificuldade em diferenciar a hiperplasia de outras lesões

disfuncionais nas amostras obtidas. O valor preditivo positivo da citologia endometrial varia de 70 a 95% apenas para câncer endometrial, tendo importância como rastreamento somente em pacientes assintomáticas com fatores de risco importantes para esta neoplasia (Reis, 2001).

Os métodos invasivos para avaliação do endométrio incluem a histeroscopia, biópsia endometrial e curetagem uterina. A primeira é indicada em situações onde a visualização intrauterina aumenta a capacidade diagnóstica, definindo a terapêutica e podendo ser útil também para um melhor estadiamento clínico. A biópsia endometrial é um procedimento que não requer dilatação cervical ou anestesia e possui valor preditivo positivo de 81,7% (IC95%: 59,7-92,9) e valor preditivo negativo de 0,9% (IC95%: 0,4-2,4) (Clark *et al.*, 2002). A combinação de histeroscopia com biópsia endometrial proporciona um bom meio diagnóstico, tanto para lesões disfuncionais e hiperplásicas quanto para carcinoma endometrial, pois a visão endoscópica identifica lesões focais, orienta o local a ser realizada a biópsia e auxilia na identificação de outros fatores prognósticos (Pessini, 2001).

A curetagem uterina, apesar de necessitar de centro cirúrgico e ser mais onerosa do que a biópsia endometrial, é o procedimento de escolha na impossibilidade de endoscopia, embora somente 60 a 75% da superfície endometrial sejam retirados (Pessini, 2001; Reis, 2001).

Não existem evidências de que o rastreamento feito com a ultrassonografia reduza a mortalidade por câncer de endométrio (American Cancer Society, 2013).

Foram propostos como possíveis modalidades de rastreamento para o câncer de endométrio a medição da espessura endometrial com US TSV e amostragem endometrial com exame citológico. O exame citológico (Papanicolaou), utilizado com sucesso para o rastreio para o câncer do colo do útero, tem baixa sensibilidade para ser

usado como uma técnica de rastreio para a detecção do câncer do endométrio, embora, ocasionalmente, a citologia possa fortuitamente identificar anomalias endometriais, tais como o câncer endometrial (Burk *et al.*,1974).

Embora os grupos de alto risco possam ser identificados (mulheres obesas, hipertensas, diabéticas, uso prolongado de estrogênio e/ou tamoxifeno), o benefício do rastreio na redução da mortalidade por câncer endometrial não foi avaliada. Como também não foi avaliado nas mulheres assintomáticas (Pritchard, 1989).

No Quadro 2 podemos observar que a prevalência de câncer de endométrio dos 35 anos aos 44 anos varia entre 5-10% (Howlader *et al*, 2011).

4.3.Evolução da classificação citológica cérvico-vaginal

A classificação de Papanicolaou está associada, de forma histórica, com o desenvolvimento do exame citopatológico cérvico-vaginal. Este foi originalmente apresentado à prática médica em 1941, por Papanicolaou e Traut, e tornou-se o método internacionalmente aceito para o rastreio do colo uterino nos anos posteriores.

A esta classificação seguiram-se outras, até que, em 1988, um comitê formado por membros da Sociedade Americana de Citopatologia reuniu-se em Bethesda (EUA) e propôs a classificação denominada Sistema Bethesda (National Cancer Institute Workshop, 1988). Esta classificação, entre outras novidades, incluiu a categoria diagnóstica de Células Glandulares Atípicas de Significado Indeterminado (ASC-US⁷). A sigla AGUS foi introduzida numa revisão do Sistema Bethesda em 1991 (Broder, 1992). Naquele momento houve a recomendação para que se qualificasse o diagnóstico de AGUS de acordo com o possível sítio anatômico, endocervical ou endometrial.

As anormalidades citológicas relativas às células glandulares compreendem a presença de células com diferenciação endometrial ou endocervical apresentando atipias

⁷Do ingles Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance

que vão além de processos reacionais ou reparativos inequívocos, mas não chegam a apresentar características típicas de carcinoma invasor (Bethesda Committee, 1993).

AGUS representaria, então, em termos de relevância, um diagnóstico citopatológico situado entre alterações celulares reparadoras e neoformação maligna de origem glandular.

Em 2001, o comitê internacional reuniu-se novamente, para reavaliar o Sistema Bethesda e rever a dificuldade de categorização nos diagnósticos citopatológicos propostos. Em relação ao termo AGUS, o comitê optou por excluí-lo principalmente por ser confundido com a categoria de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) e para melhor definir a classificação das atipias glandulares. Assim, as anormalidades de células glandulares menos severas que as características citológicas inequívocas de adenocarcinoma foram divididas em 3 categorias, conforme mencionado anteriormente: AGC-US, AGC-H e AIS (Solomon *et al.*, 2002).

O Sistema Bethesda 2001 manteve a recomendação de especificar se as atipias celulares são em células endocervicais ou em células endometriais (Solomon *et al.*, 2002; Dunton *et al.*, 2008; Zhao *et al.*, 2009).

Segundo Gurbuz e colaboradores (2001), a terminologia atual de AGC representaria maior probabilidade de encontro de anormalidades histológicas significativas em relação à categorização prévia de AGUS do Sistema Bethesda de 1991. Neste estudo observou-se melhor correlação cito-histológica da terminologia de 2001 em relação à de 1991. Esses autores concluíram que, a probabilidade de encontrar patologia clinicamente significativa (AIS, adenocarcinoma, NIC II/III) foi de 25% quando utilizada a classificação de 1991 (AGUS) e de 42,8% para classificação de 2001 (AGC-US e AGC-H).

Em 2006, a Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Clínicas Preconizadas (Brasil/MS/INCA, 2006) incorporou as categorias de células glandulares atípicas de significado indeterminado possivelmente não-neoplásicas e em que não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau, que podem ser consideradas análogas às categorias de células glandulares atípicas sem outra especificação e favorecendo a neoplasia, utilizadas pelo Sistema Bethesda. Em 2011, a Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas, foi revisada e atualizada à luz de novas evidências, resultando nas Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Colo Uterino (Brasil/MS/INCA, 2011b). Nesta revisão, a classificação citológica não foi alterada.

4.4.O diagnóstico citopatológico de AGC, AIS e Adenocarcinomainvasor

Para classificar um esfregaço colpocitológico como AGC são tidas como importantes as características de células com bordas irregulares, rosetas, faixas celulares, relação núcleo-citoplasma aumentada, núcleos alongados, hipercromasia ou sobreposição celular (DiTomasso *et al*,1996). A presença de rosetas, mitoses e predomínio de células com relação núcleo-citoplasma maior ou igual à meio, com maior frequência relacionam-se com AIS ou adenocarcinoma invasor. No entanto, graus leves destes achados podem ser vistos nos esfregaços diagnosticados como AGC. Não existem critérios citológicos que possam ser considerados típicos de AGC. Desta forma, muitas vezes os critérios como análise morfológica do núcleo, citoplasma e da arquitetura dos grupos celulares não são utilizados de maneira sistemática ou consistente entre os profissionais e a classificação do esfregaço é subjetiva (Torres *et al*,2005). Torres e colaboradores (2005) afirmam que há muita incerteza frente ao diagnóstico de AGC. Entre os motivos, citam a dificuldade em diferenciar critérios citológicos que indicariam lesões verdadeiramente glandulares. Estes autores analisaram 27 critérios cito-morfológicos, na tentativa de identificar quais seriam os de maior valor

para indicar diagnósticos neoplásicos e verdadeiramente glandulares. Observaram que o aumento da relação núcleo-citoplasmática e a presença de disqueratose foram fortemente associados com neoplasia intraepitelial invasiva escamosa, e os critérios diferenciais para neoplasias glandulares foram citoplasma escasso, membranas nucleares irregulares e presença de nucléolos.

Segundo o Sistema Bethesda, células glandulares endocervicais e endometriais podem estar associadas a uma grande variedade de processos benignos do canal endocervical e do endométrio. Muitas dessas mudanças reacionais não estão associadas a nenhuma doença específica, mas podem mimetizar uma neoplasia glandular na citologia cervical dificultando a interpretação de atipia de célula glandular, resultando em falso-positivo. Isto pode ocorrer especialmente em casos de reparação e inflamação, tais como a metaplasia tubária, pólipos endocervicais, processos reparativos, hiperplasia microglandular, material citológico do segmento uterino inferior, efeito Arias-Stella⁸, efeitos de radiação ionizante. Além dessas condições, lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (NICII/III) com comprometimento glandular também podem mimetizar atipia glandular (Solomon e Nayar, 2004).

Já as atipias de células endometriais podem estar associadas tanto à presença de pólipos endometrial, endometrite crônica, dispositivo intrauterino, quanto à hiperplasia endometrial ou carcinoma endometrial (Solomon e Nayar, 2004).

Critérios cito-morfológicos e características histológicas são melhores definidos para adenocarcinoma *in situ*. Contudo, o diagnóstico de lesões precursoras menos severas que AIS ainda é controverso e de baixa reprodutibilidade (Covell *et al.*, 2004; Syrjanen, 2004).

⁸Hipertrofia nuclear e celular que ocorre no epitélio endometrial que ocorre na gravidez) (Benoit *et al.*, 1996).

4.5.Evidências do significado histológico da citologia com diagnóstico de AGC

Mathers e colaboradores (2002) demonstraram que o valor preditivo positivo, na presença de anormalidades glandulares citológicas, para o encontro de anormalidades histológicas significativas, foi de 55,7%. Dessas anormalidades histológicas significativas com AGC, 12 a 46% teriam origem glandular. No entanto, a maior parte dos estudos (Goff *et al.*, 1992; Raab *et al.*,1995; Burja *et al.*, 1999, Dunton, 2008) descreve as lesões escamosas como as encontradas com maior frequência (NICem 9 a 56% dos casos). O AIS poderia ser encontrado em até 8% das mulheres com AGC e o adenocarcinoma invasivo, por sua vez, identificado em 1 a 9% dessas mulheres (Mathers *et al.*, 2002; Gurbuz *et al.*,2005;Irvin *et al.*,2005).

Uma metanálise, realizada para identificar o significado clínico do achado de AGC na citologia, incluiu 24 estudos, que totalizaram 3.890 pacientes portadoras de citologia com anormalidade glandular e seguimento disponível. Destas, 70,9% apresentam achados histológicos benignos (como reações inflamatórias, pólipos e histologia normal). No restante dos casos, encontrou-se 8,5% de NIC I, 11,1% NIC II-III, 2,9% de AIS, 1,4% hiperplasia endometrial e 5,2% de malignidades (as mais encontradas foram de endométrio seguidas do colo do útero) (Schnatz *et al.*, 2006).

Zhao e colaboradores (2009) correlacionaram os achados histopatológicos das pacientes com citologia de AGC por faixa etária e distribuição de patologias encontradas em mulheres com citologias de AGC e subcategorias e combinações de diagnósticos citopatológicos. Das pacientes com citologia de AGC e que fizeram exame histopatológico, 33,5% tinham neoplasia intraepitelial ou invasiva, sendo 22,8% neoplasia escamosa cervical, 3,2% neoplasia cervical glandular, 8,2% neoplasia endometrial (5,1% adenocarcinoma endometrial e 1,2 % hiperplasia endometrial atípica) e 0,6% de câncer de ovário. O diagnóstico histopatológico de neoplasia

escamosa cervical e endometrial em citologia de AGC foi significativamente maior do que neoplasia glandular cervical. Também, o diagnóstico de neoplasia cervical escamosa, foi significativamente maior do que o diagnóstico de neoplasia endometrial. Lesões pré-invasivas foram encontradas em 15,3% dos casos, sendo 6,3% de NIC II-III e 6,3% de hiperplasia endometrial atípica e complexa e 3,2% de neoplasia intraepitelial glandular endocervical. Chhieng e colaboradores (2004) avaliaram a incidência de lesões significativas em pacientes com citologia de AGC após 4-6 anos de *follow-up*. O acompanhamento foi feito com citologia em 18,5% dos casos e avaliação histopatológica em 81,5% dos casos. Este estudo foi feito antes da publicação das diretrizes da Sociedade Americana de Patologia Cervical, portanto, o acompanhamento das pacientes com AGC era feito de várias formas, a critério de cada médico assistente: algumas foram submetidas a avaliação histológica e outras acompanhadas com citologia. Das pacientes que foram acompanhadas com citologia, 15% tiveram persistência de AGC e o restante voltou a apresentar exames normais. Das pacientes avaliadas com exame histopatológico, 40,1% tinham lesão uterina significativa, sendo 17,1% NIC II-III, 16,7% NIC I/HPV, 1,09% AIS, 1,45% hiperplasia endometrial, 3,6% adenocarcinoma endocervical ou endometrial.

Krane e colaboradores (2004) analisaram citologias de AGC e presença de Papilomavirus Humano (HPV) e correlacionaram com resultados citológicos e histopatológicos. A citologia de AGC foi encontrada em 0,1% dos casos correspondendo a um total de 187 pacientes com AGC das 178.994 citologias analisadas. Das 108 pacientes estudadas com citologia de AGC, as neoplasias escamosas foram encontradas em 4,6% dos casos, displasia glandular e AIS em 15,7%, hiperplasia endometrial em 3,7% e neoplasia em 9,2% (adenocarcinoma endometrial, carcinoma ovariano e adenocarcinoma de trompas de Falópio).

Kim e colaboradores (1999) fizeram a correlação entre a citologia e o resultado encontrado no *follow-up* que foi feito tanto com acompanhamento citológico quanto com avaliação histológica. Encontraram 20,1% de lesões benignas e 17,9% de lesões significativas (NIC I, II, III, AIS e adenocarcinoma invasor).

Verdiani e colaboradores (2003) avaliaram os métodos propedêuticos nos casos de AGC e encontraram que a presença de atipias glandulares na colpocitologia relacionou-se com lesões cervicais pré-neoplásicas e neoplásicas em 62,2% dos casos submetidos à avaliação histológica.

Scheiden e colaboradores (2004) fizeram a análise da correlação entre citologia de AGC e resultado histopatológico. Encontraram que a citologia de AGC-US está relacionada às lesões pré-malignas e malignas em 56,3%, sendo que, 44% das lesões estavam na região endocervical e 56% lesões tinham origem endometrial.

O Quadro 3 resume os achados dos estudos identificados que buscaram o significado clínico e histopatológico do diagnóstico citopatológico de células glandulares atípicas.

4.6. Frequência de doença endometrial na citologia de AGC, AIS e Adenocarcinoma em diferentes faixas etárias

A idade parece ser fator de risco associado ao encontro de lesões histológicas significativas em mulheres com citologia de AGC. Alguns autores relatam maior incidência de anormalidades histológicas significativas, tanto escamosas como glandulares, em pacientes mais maduras, principalmente acima de 35 anos. Segundo estes autores, a idade parece predizer o tipo de lesão a ser encontrada, as pacientes mais idosas teriam maior probabilidade de apresentar anormalidades glandulares do tipo endometrial, enquanto as mais jovens, envolvimento cervical (Geier *et al.*, 2001; Nasuti *et al.*, 2002; Haidopoulos *et al.*, 2005, Zhao *et al.*, 2009).

Quadro 3 - Achados histológicos em casos de citologia de AGC.

Autor, ano	Número de casos	NIC (%)	Displasia glandular - AIS (%)	Hiperplasia endometrial (%)	Lesões benignas (%)	Neoplasias invasivas	Observações
Kim <i>et al.</i> , 1998	268	10,5	4,9	2,2	20,1 (4,1% pólipos, 3,7% miomas, 3,4% pólio endometrial)	7,5	-
Verdiani <i>et al.</i> , 2003	159	35,2	3,2		5,6 (4,4% pólio endocervical, 0,6% pólio endometrial, adenofibroma)	3,8	
Scheiden <i>et al.</i> , 2004	183	14,6	2,2	6	24,6 (6,8% pólio endocervical, 13,6% pólio endometrial, leiomioma)	35,5	Incluídos apenas casos de AGC-US.
Chhienget <i>al.</i> , 2004	274	33,9	1,1	1,5	(não descrito)	3,6	
Krane <i>et al.</i> , 2004	108	4,6	15,7	3,7	(não descrito)	9,2	
Zhao <i>et al.</i> , 2009	662	12,2	3,2	12,3	66,4 (11,4% pólio endometrial, 9,1% metaplasia tubária, 73,9% cervicite crônica e metaplasia escamosa)	5,7	
Schnatz <i>et al.</i> , 2006	3890	19,6	2,9	1,4	70	5,2	Metanálise. Não descreve os tipos de patologias benignas encontradas.

Quadro adaptado de Campaner *et al.*, 2007.

Geier e colaboradores (2001) relataram em seu estudo que mais de um terço das mulheres com AGC à citologia, terão anormalidade histológica. Mulheres com menos de 35 anos com AGC tiveram maior frequência de lesões escamosas e as mulheres com mais de 50 anos tiveram mais lesões glandulares que as mais jovens.

Haidopoulos e colaboradores (2005) correlacionaram achados histopatológicos e AGC. Neste estudo, a biópsia ectocervical foi indicada quando associada à anormalidade escamosa e a conização quando associado ao diagnóstico de AIS. Dois terços das pacientes tinham 45 anos ou mais. A idade média das pacientes com anormalidades escamosas foi de 42 anos enquanto que as com lesão endometrial foi de 58 anos.

Outro estudo analisou a correlação cito-histológica e a idade das mulheres e encontrou que 83% de neoplasia intraepitelial escamosa em mulheres com menos de 40 anos e relata que as patologias endometriais estavam mais associadas às mulheres com mais de 40 anos (Nasuti *et al.*, 2002).

Zhao e colaboradores (2009) encontraram diagnóstico histopatológico de NIC II/III/AIS em 19,4% das mulheres com menos de 40 anos de idade e citologia de AGC. Em mulheres com mais de 50 anos o diagnóstico mais comum foi de carcinoma endometrial, dentre os 12,7% das lesões pré-malignas e malignas encontradas nessa faixa etária.

Chhieng e colaboradores (2004) analisaram a frequência de patologias em mulheres com menos ou mais de 60 anos. As mais idosas foram mais investigadas histopatologicamente e as lesões escamosas e glandulares de alto grau também foram as mais encontradas nessas pacientes.

4.7. Conduta inicial na citologia de AGC, AIS e Adenocarcinoma invasor

A conduta inicial, recomendada no Brasil, para as pacientes com laudo citopatológico de AGC é o encaminhamento à colposcopia e coleta de material do canal cervical para exame citopatológico. A avaliação endometrial deve ser feita em mulheres com 35 anos ou mais, ou abaixo desta idade, se presente sangramento uterino anormal, anovulação crônica ou obesidade. Nos casos de diagnóstico citopatológico de AIS e adenocarcinoma, está indicada a conização, isto se, na colposcopia, não houver suspeita de invasão. Se houver suspeita de invasão, deve-se proceder à biópsia do colo (Brasil/MS/INCA, 2011b).

Esta conduta, tanto no Brasil como em outros países, está parcialmente baseada na opinião de especialistas em decorrência da pobreza de evidências publicadas na literatura, como demonstrado no Quadro 1.

Os argumentos para as condutas recomendadas baseiam-se em estudos que demonstram que a maioria das lesões histologicamente significativas nas citologias de AGC são lesões escamosas (Goff *et al.*, 1992; Raab *et al.*, 1995; Burja *et al.*, 1999, Massad, 2001; Dunton, 2008) e portanto, a colposcopia é fundamental para esclarecimento diagnóstico. A investigação do endométrio em mulheres acima de determinada idade ou na presença de sangramento uterino anormal estão baseadas em estudos que indicam a maior possibilidade de patologias endometriais em mulheres mais maduras (Kim *et al.*, 1999; Chhieng *et al.*, 2004; Schnatz *et al.*, 2006; Zhao *et al.*, 2009).

5. HIPÓTESE

Baseado na síntese obtida por Schnatz, em sua metanálise de 2006, esperamos encontrar 4,4% de doença endometrial significativa (hiperplasia endometrial, carcinoma endometrial, adenocarcinoma *in situ*) em mulheres com citologia AGC.

Como não encontramos um valor consistente para este parâmetro nas mulheres com citologia sugerindo AIS ou adenocarcinoma, optamos por desconsiderá-las nessa hipótese e no cálculo do tamanho amostral.

6. METODOLOGIA

Este estudo tem delineamento do tipo transversal com coleta de dados retrospectivos extraídos dos prontuários das pacientes incluídas nas unidades de referência participantes.

6.1. População do estudo e critérios de inclusão

Foram incluídas as mulheres com citologia de Atípias de Células Glandulares, AIS e adenocarcinoma invasor identificadas na SITEC (Seção Integrada de Citopatologia/ INCA) no período entre Junho de 2006 a Dezembro de 2010, que se submeteram a este exame como parte do programa de controle do câncer de colo no Estado do Rio de Janeiro. Essas mulheres foram encaminhadas para dois centros de referência em patologia cervical do município do Rio de Janeiro (Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira – IFF e Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva - INCA) que participaram do estudo. Estes serviços são serviços de referência em patologia cervical para algumas regiões do Estado e do Município do Rio de Janeiro.

A escolha do período de junho de 2006 a dezembro de 2010 foi definida devido ao início da utilização da Nova Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais, que se deu em Junho de 2006. Dezembro de 2010 foi estipulado como prazo final para inclusão no estudo, pois consideramos que este seria o tempo necessário para que as pacientes chegassem aos serviços de referência e tivessem tempo hábil para concluir a investigação diagnóstica para efeito deste estudo.

A SITEC foi escolhida como fonte dos casos porque é um laboratório de grande porte vinculado ao INCA, que era responsável pela emissão de laudos citológicos para toda rede básica do Município do Rio de Janeiro e alguns outros municípios do Estado

do Rio de Janeiro, de onde eram encaminhadas as mulheres para as unidades de referência mencionadas acima. A inclusão de mulheres com exame citopatológico realizado neste laboratório visava garantir a consistência de critérios diagnósticos na citologia. Também, é um laboratório considerado padrão de qualidade, pois possui controle interno de qualidade baseado nas recomendações do Ministério da Saúde.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Fernandes Figueira e INCA (CAAE: 08839212.1.0000.5269; 266.949 e 246.829) (Anexos I e II).

6.2. Critérios diagnósticos

Os diagnósticos foram obtidos a partir de citologias endocervicais, biópsias, conizações, US TSV ou histeroscopia e demais procedimentos cirúrgicos. Para o diagnóstico de doença cervical ou endometrial foram considerados os seguintes critérios:

1) Ausência de doença cervical ou endometrial:

- Ausência de achados anormais em colposcopia satisfatória em mulher com menos de 40 anos e sem queixas menstruais, ou, naquelas com 40 anos ou mais, com US TSV ou histeroscopia normais.
- Colposcopia insatisfatória sem lesão visível e dois exames citopatológicos negativos com intervalo mínimo de seis meses.
- Presença de achados anormais com biópsia de colo com diagnóstico de metaplasia escamosa ou cervicite e dois exames citopatológicos negativos com intervalo mínimo de seis meses;

2) Doença benigna: pólipos cervicais e endometriais, endometrite e NIC I;

3) Doença pré-invasiva: NIC II/III, AIS e hiperplasia endometrial atípica;

4) Doença invasiva: Adenocarcinoma invasor do colo ou endométrio e carcinoma escamoso do colo.

Como não encontramos referências ou plausibilidade biológica que associassem as atipias citológicas em células glandulares e miomatose uterina, cisto de ovário ou adenomiose, desconsideramos esses diagnósticos nas análises.

6.3 Critérios de exclusão:

Foram excluídas as mulheres que foram encaminhadas a estes centros e que não chegaram a ser recebidas, estavam grávidas ou eram infectadas pelo HIV. As gestantes não poderiam concluir a investigação diagnóstica de endométrio e as infectadas pelo HIV tem maior risco de lesões pré-invasivas e invasivas cervicais (Anderson J, 2005).

Foram excluídas da análise de doença cervical as mulheres com citologias combinadas (componente escamoso e glandular na citologia).

6.4. Perdas

Foram consideradas perdas para o cálculo e análises relacionadas à doença endometrial as mulheres com mais de 40 anos que não fizeram ou concluíram a investigação endometrial.

Também foram consideradas perdas as mulheres que não fizeram ou concluíram a investigação cervical.

6.5. Outras variáveis

Analisamos se a idade foi um fator de risco para a detecção de patologia endometrial. Apesar da diretriz brasileira vigente recomendar que a avaliação endometrial seja feita em pacientes acima de 35 anos ou nas mais jovens com sangramento uterino anormal (Brasil/MS/INCA 2011b), no período analisado neste estudo a recomendação para avaliação endometrial era a partir dos 40 anos (Brasil/MS/INCA 2006).

Outros fatores de risco para doença endometrial, tais como terapia de reposição hormonal, obesidade, hipertensão arterial, diabetes e outras comorbidades, não foram analisadas, uma vez que as informações referentes à essas condições não estavam documentadas de forma consistente nos prontuários.

6.6. Tamanho amostral

Para o cálculo do tamanho amostral foi considerada a prevalência esperada de 4,4% de doença endometrial (hiperplasia e câncer de endométrio) em mulheres com citologia de AGC considerada na hipótese.

Assim, considerando um intervalo de confiança (IC) de 95% com limites entre 1,4 e 7,4, seriam necessárias 180 mulheres com citologia AGC (Epi-info versão 6.04).

A desconsideração da frequência esperada em mulheres com citologia sugerindo AIS ou adenocarcinoma não deveria trazer prejuízos ao estudo, pois como devem ter maior frequência de doença endometrial o tamanho amostral suficiente para uma estimativa em mulheres com AGC deveria contemplar as demais mulheres.

6.7. Coleta, armazenamento e análise dos dados

As informações foram obtidas por revisão de prontuários eletrônicos e em papel, além de consulta a banco de dados nos centros de referência colaboradores. Para armazenamento foi utilizado um formulário eletrônico criado em Access® (Microsoft Office 2007) (Apêndice I), que incluía as variáveis descritas no Apêndice II.

A análise dos dados foi feita utilizando o aplicativo Epi-info versão 6.04.

7. RESULTADOS

Cento e cinquenta e nove mulheres com diagnóstico citológico celular de AGC-US, AGC-H, AIS e adenocarcinoma invasor identificadas na SITEC foram encaminhadas para os dois centros de referência que participaram deste estudo entre junho de 2006 e dezembro de 2010. No total, 79 mulheres foram incluídas na pesquisa (IFF/INCA)(Figura5).

No primeiro atendimento todas as pacientes foram submetidas à colposcopia, sendo realizado um segundo esfregaço endocervical e/ou a biópsia de colo ou tiveram indicação de conização, de acordo com a rotina de cada serviço. A biópsia e/ou conização foi realizada nas seguintes circunstâncias: imagem sugestiva de lesão pré-invasiva (achados colposcópicos maiores) no colo, citologia de AGC-H, AIS, adenocarcinoma e colposcopia insatisfatória.

O estudo histopatológico foi realizado em 43 das 79 pacientes. Não houve diferença significativa em relação à realização do estudo histopatológico dos dois centros: no IFF foi realizado em 53% dos casos e no INCA em 59% dos casos. Dos 36 casos remanescentes, as pacientes com colposcopia satisfatória e citologia negativa para lesão do colo foram acompanhadas com citologia com intervalo de 6 meses por 18-24 meses. Essas foram consideradas livres de neoplasia após 2 citologias negativas e analisadas em conjunto com as pacientes que foram biopsiadas e receberam diagnóstico negativo para neoplasia do colo.

As informações foram obtidas por revisão de prontuários eletrônicos e em papel, além de consulta a banco de dados nos centros de referência colaboradores. Para armazenamento foi utilizado um formulário eletrônico criado em Access® (Microsoft Office 2007) (Apêndice I), que incluía as variáveis descritas no Apêndice II.

A análise dos dados foi feita utilizando o aplicativo Epi-info versão 6.04.

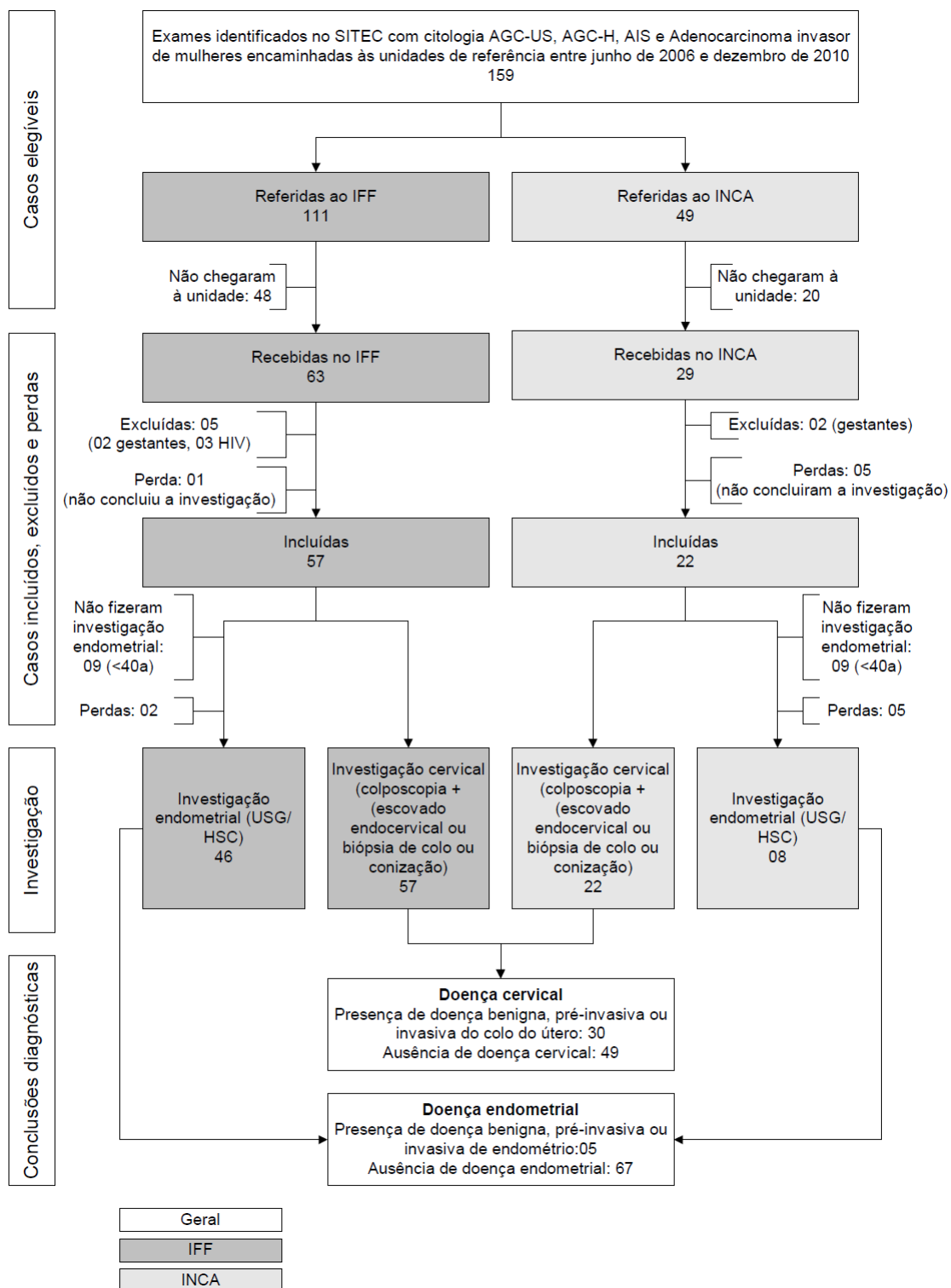


Figura 5 – Fluxograma do estudo.

As características da amostra estão descritas na Tabela 1. Ressaltamos a faixa etária acima dos 35 anos em 65% dos casos (n=51; IC95%: 54,01-75,1) e maior frequência do diagnóstico de AGC-US que correspondeu a 70% (n=55; IC95%: 59,48-79,7) das citologias de atipia glandular. Foram incluídos os casos com diagnósticos citológicos combinados entre elementos celulares glandulares e escamosos que foram analisados em conjunto com os demais para cálculos de prevalência e associação com patologia endometrial, mas desconsiderados para a análise da patologia cervical, pois essa poderia estar relacionada ao componente escamoso do diagnóstico citopatológico inicial. Observamos diferença na distribuição por faixa etária nas amostras de pacientes encaminhadas para o IFF (70% com mais de 35 anos) e para o INCA (50% com mais de 35 anos).

A Tabela 2 mostra a prevalência de doença endometrial nas citologias com atipia glandular. Foram consideradas perdas e, portanto, excluídas desta análise as mulheres com mais de 40 anos e que não fizeram a investigação endometrial (n=7). A prevalência de doença invasiva do endométrio encontrada foi de 1,4%(n=1). Não foram encontradas doenças endometriais pré-invasivas na amostra. O único caso encontrado na amostra de adenocarcinoma de endométrio estava associado à citologia inicial de adenocarcinoma invasor em uma paciente de 70 anos e diagnóstico inicial de pólipos endometriais que avançava para o canal com aspecto atípico. O resultado da biópsia foi de adenocarcinoma infiltrante moderadamente diferenciado e pólipos endometriais hiperplásicos simples sem atipia e a paciente foi encaminhada para tratamento no INCA.

Somente 7% (n=5; IC 95%: 1,07-12,8) dos casos de atipia glandular mostraram-se associados à patologia endometrial (benigna e maligna).

Tabela 1. Características da Amostra do Estudo – distribuição de acordo com a idade e diagnóstico citológico inicial (IFF/INCA- 2006 a 2010).

Características da amostra	IFF N (%; IC 95%)	INCA N (%; IC 95%)	TOTAL N (%; IC 95%)
Idade*			
≤ 35 anos	17 (29,8%; 17,95-41,7)	11 (50%; 29,11-70,8)	28 (35,4%; 24,89-45,9)
>35 anos	40 (70,2%; 58,30-82,0)	11 (50%; 29,11-70,8)	51 (64,6%; 54,01-75,1)
Totais	57	22	79 (100%)
Diagnóstico Citológico Inicial			
AGC-US [†]	40 (70,2%; 58,30-82,0)	15 (68,2%; 48,72-87,6)	55 (69,6%; 59,48-79,7)
AGC-H [‡]	7 (12,3%; 3,76-20,8)	2 (9,1%; 0-21,1)	9 (11,4%; 4,39-18,4)
AIS [§]	2 (3,5%; 0-8,2)	-	2 (2,5%; -0,93-6,0)
AdenoInv	2 (3,5%; -1,27-8,2)	-	2 (2,5%; -0,93-6,0)
Citologias combinadas [¶]	6 (10,5%; 2,56-18,4)	5 (22,7%; 5,22-40,2)	11 (13,9%; 6,29-21,5)
Totais	57	22	79 (100%)

* Idade menor ou igual à 35 e maior que 35 anos;

[†]AGC-US = Células glandulares atípicas de significado indeterminado possivelmente não-neoplásicas;

[‡]AGC-H=Células glandulares atípicas de significado indeterminado em que não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau

[§]AIS=adenocarcinoma in situ;

^{||}AdenoInv = adenocarcinoma invasor

[¶] Combinadas= citologias com associações diagnósticas de alterações no epitélio glandular e escamoso (AGC-US/ASCUS; AGC-US/NICI; AIS/NICIII)

Tabela 2. Prevalência de doença endometrial em pacientes com citologias sugestiva de doença glandular – AGC/AIS/Adenocarcinoma invasor (IFF/INCA 2006-2010).

Diagnóstico citológico inicial *	Doença endometrial			Total
	Ausente † N (% , IC 95%)	Benigna ‡ N (% , IC 95%)	Maligna § N (% , IC 95%)	
AGC-US (n=49)	46 (68,7%;57,55-79,7)	3 (75%;32,56-117,4)	-	49 (68%; 57,29-8,8)
AGC-H (n=8)	8 (11,9%;4,18-19,7)	-	-	8 (11%;43,85-18,3)
AIS (n=2)	2 (2,3%;0-7,0)	-	-	2 (2,8%; 0-6,5)
AdenoInv (n=2)	1 (1,5%;0-4,4)	-	1 (100%)	2 (2,8%; 0-6,5)
Combinadas (n=11)	10 (14,9%;6,39-23,4)	1 (25%; 0-67,4)	-	11 (15,3%; 6,97-3,5)
Totais	67 (93%;87,18-98,9)	4 (5,6%; 0,26-10,8)	1 (1,4%; 0-4,0)	72 (100%)

* AGC-US = Células glandulares atípicas de significado indeterminado possivelmente não-neoplásicas; AGC-H=Células glandulares atípicas de significado indeterminado em que não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau; AIS = adenocarcinoma in situ; AdenoInv= adenocarcinoma invasor; Combinadas = citologias com associações diagnósticas de alterações no epitélio glandular e escamoso (AGC-US/ASCUS;AGC-US/NIC I;AIS/NIC III).

† Ausente= ausência de doença endometrial benigna ou maligna que possa estar associada à atipia de células glandulares; miomatose uterina, cisto de ovário e adenomiose foram desconsiderados; não foram incluídas as patologias do colo uterino;

‡ Benigna = endometrite e pólipos endometriais;

§ Maligna = carcinoma de endométrio.

A Tabela 3 mostra a prevalência de doença endometrial em diferentes faixas etárias: acima e abaixo de 35 e 40 anos. A prevalência de doença endometrial não variou significativamente quando utilizado como ponto de corte de 35 anos ($p=0,078$) mas encontramos diferença significativa quando utilizado o ponto de corte de 40 anos ($p=0,023$; Teste exato de Fisher). Todas as pacientes com doença benigna ou maligna de endométrio associadas à atipia glandular tinham mais de 40 anos (7%; $n=5$; IC95%:1,07-12,82).

Tabela 3. Prevalência de doença endometrial nas mulheres com citologia sugestiva de doença glandular em diferentes faixas etárias: 35 e 40 anos (IFF/INCA 2006 – 2010).

Faixa etária	Doença Endometrial			Total	P valor
	Ausente* N(%; IC 95%)	Benigna† N(%; IC 95%)	Maligna‡ N(%; IC 95%)		
≤35anos§	28 (42%;29,98- 53,6)	-	-	28 (39%; 27,63- 0,1)	
>35anos	39 (58%;46,40- 70,0)	4	1	44 (63%; 51,32- 3,6)	0,078 ¶
≤40anos	37 (55%; 43,32- 67,1)	-	-	37 (51%; 39,84- 62,9)	
>40anos	30 (45%; 32,87- 56,6)	4	1	35 (49%;37,07- 60,1)	0,023 ¶
Total	67 (93%,87,18- 98,9)	4 (5,6%, 0,26- 10,8)	1 (1,4%; 0-4,0)	72 (100%)	

* Ausente= ausência de doença endometrial benigna ou maligna que possa estar associada à atipia de células glandulares; miomatose uterina, cisto de ovário e adenomiose foram desconsiderados ; não foram incluídas as patologias do colo uterino

† Benigna = endometrite e pólipos endometriais

‡ Maligna = carcinoma de endométrio

§ Idade menor ou igual à 35 anos

|| Idade menor ou igual à 40 anos

¶ Teste exato de Fisher (unicaudal); doença endometrial (benigna ou maligna) *versus* ausência de doença.

Em 28,7% (n=21) das mulheres a queixa menstrual estava presente. Das mulheres com idade menor ou igual a 35 anos que concluíram a investigação (n=28) a queixa menstrual estava presente em 21,4% (n=6) e com idade menor ou igual a 40 anos (n=37) a queixa estava presente em 19% (n=7). Nenhum caso de doença invasiva foi diagnosticado em mulheres com menos de 35 anos. Somente em uma mulher com 40 anos e queixa menstrual a doença invasiva foi diagnosticada e correspondia à doença do colo. A análise do risco de doença endometrial em função da presença de queixa menstrual em mulheres com menos de 35 ou 40 anos não foi possível pela ausência de

doença endometrial (benigna ou maligna) nessas pacientes em nossa amostra (dados não mostrados).

Das 79 pacientes, 54 (68%, IC95%: 58,10-78,6) foram submetidas à investigação endometrial (com US TSV e/ou histeroscopia). Em 11% (n=6; IC95%:2,67-19,1) foram encontradas alterações endometriais que possivelmente estão associadas à citologia de atipia de células glandulares (4pólipos endometriais, 1 com DIU, 1 câncer de endométrio). Em 60 % (n=33; IC95%:47,05-72,9) dos exames ultrassonográficos realizados, independente da sua correlação com a atipia glandular, foi encontrada patologia uterina e/ou ovariana(mioma intramural, cisto simples de ovário, leiomioma, adenomiose, endométrio heterogêneo, espessamento endometrial) sendo que 97% (n=32; IC95%: 91,12-102,8) correspondiam a achados benignos e 3% (n=1) achado maligno. Das 25 pacientes que não foram investigadas apenas 7 tinham mais de 40 anos. Elas foram consideradas perdidas e excluídas quando das análises de doença endometrial.

Na Tabela 4 analisamos o diagnóstico citológico inicial e a presença de doença cervical, excluindo os casos de diagnóstico citológico inicial combinado (componente glandular e escamoso). As citologias combinadas foram excluídas porque trazem um componente escamoso e o que queremos saber é o risco de doença cervical em atipia glandular. Em 35,3% (n=24; IC95%:23,94-46,6) dos casos foram encontradas alterações referentes ao colo sendo 19% (n=13; IC95%: 9,77-28,4) doença benigna e 16,2% (n=11; IC95%:7,42-24,9) doença pré-invasiva e invasiva. Foram considerados como ausência de doença cervical a metaplasia escamosa, citologia negativa para neoplasia e reação inflamatória. Como doença benigna do colo consideramos o pólipo cervical e NIC I, como doença pré-invasiva as NIC II/III e AIS, e como doença invasiva o adenocarcinoma e o carcinoma escamoso do colo. A razão de chances de encontrar

doença pré-invasiva ou invasiva em pacientes com citologia AGC-H, AIS ou adenocarcinoma invasor mostrou-se 14,88 (IC95%:2,76 - 89,2) vezes maior do que naquelas com citologia AGC-US ($p=0,0004$; Teste exato de Fisher).

Chegaram ao IFF 57% ($n=63$; IC95%: 47,54-65,9) e ao INCA 58% ($n=28$; IC95%: 44,39-72,2) das mulheres encaminhadas. Foram excluídas da pesquisa, pois não chegaram à unidade secundária de referência, 43% ($n=68$; IC95%: 35,08-50,4) das mulheres no encaminhamento da unidade primária de saúde. A distribuição de diagnósticos citológicos nessas mulheres é semelhante àqueles encontrados nas pacientes que chegaram aos centros de referência com maior prevalência das citologias sugestivas de atipias glandulares nas mulheres com mais de 35 anos (65%) ($n=44$; IC95%: 53,35-76,0) e maior prevalência das citologias de AGC-US (87%) ($n=59$; IC95%: 78,71-94,8) (Tabela 5).

A prevalência de doença invasiva endometrial foi 1,4% ($n=1$) e 2,9% ($n=2/68$; IC95%: 0 - 6,9) doença invasiva do colo.

Se considerarmos as citologias combinadas, a prevalência de doença invasiva cervical foi de 3,8% ($n=3/79$; IC95%:0-8,0), pois encontramos um caso de adenocarcinoma do colo com citologia AIS/ASCUS-H.

Tabela 4. Prevalência de doença cervical nas mulheres com citologia sugestiva de doença glandular – AGC/AIS/Adenocarcinoma invasor (IFF/INCA 2006-2010).

Diagnóstico citológico inicial*	Doença Cervical				Total
	Ausente/Ne- gativo† N(%; IC95%)	Benigna‡ N(%; IC 95%)	Pré- Invasiva§ N(%; IC 95%)	Invasiva N(%; IC 95%)	
AGC-US	38 (86,4%;76,2- 96,5)	13	4 (44,4%;11,9- 76,9)	-	55 (81%; 71,54- 90,2)
AGC-H	5 (11,4%;11,9- 20,7)	-	3 (33,3%;2,53- 64,1)	1 (50%;0- 119,3)	9 (13%; 5,18- 21,2)
AIS	-	-	1 (1,5%;0-4,3)	1 (50%;0- 119,3)	2 (2,9%; 0-6,9)
AdenoInv	1 (2,3%;0-6,6)	-	1 (11,1%;0- 31,6)	-	2 (2,9%; 0-6,9)
Totais	44 (65%;53,35- 76,0)	13 (19%;9,77- 28,4)	9 (13%;6,29- 21,5)	2 (3%;0- 6,9)	68 (100%)

* AGC-US = Células glandulares atípicas de significado indeterminado possivelmente não-neoplásicas; AGC-H= Células glandulares atípicas de significado indeterminado em que não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau; AIS=adenocarcinoma in situ; ADENO INV= adenocarcinoma invasor;

† Ausente= ausência de doença cervical: metaplasia escamosa, inflamatório e citologia negativa para neoplasia;

‡ Benigna = cervicite, pólipos cervicais e NIC I;

§Pré-invasiva: NIC II/III e AIS;

|| Invasiva = adenocarcinoma do colo.

Tabela 5. Características das pacientes que não chegaram à unidade secundária para a qual foram referidas e portanto excluídas da pesquisa (SITEC/IFF/INCA 2006-2010)

Características da Amostra	IFF N(%;IC95%)	INCA N(%;IC95%)	TOTAL N	%
Idade*				
≤ 35 anos	11 (16%;7,42-24,9)	13 (19%;9,77-28,4)	24 (35%;23,94-46,6)	35%
>35 anos	37 (54%;42,57-66,2)	7 (10%;3,07-17,5)	44 (65%;53,35-76,0)	65%
Totais	48 (71%;59,76-81,4)	20 (29%;18,58-40,2)	68	100%
Diagnóstico Citológico Inicial				
AGC-US [†]	41 (60%;48,66-71,9)	18 (26%;15,98-36,9)	59 (87%;78,71-94,8)	87%
AGC-H [‡]	2 (3%;0-6,9)	2 (3%;0-6,9)	4 (5,9%;0,29-11,4)	6%
AIS [§]	1 (1,5%;0-4,3)	-	1 (1,5%;0-4,3)	1,5%
AdenoInv	3 (4,4%;0-9,2)	-	2 (3%;0-6,9)	3%
Citologias combinadas [¶]	1 (1,5%;0-4,3)	-	1 (1,5%;0-4,3)	1,5%
Totais	48 (71%;59,76-81,4)	20 (29%;18,58-40,2)	68	100%

* Idade menor ou igual à 35 e maior que 35 anos;

[†]AGC-US = Células glandulares atípicas de significado indeterminado possivelmente não-neoplásicas;

[‡]AGC-H = Células glandulares atípicas de significado indeterminado em que não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau;

[§]AIS = adenocarcinoma in situ;

^{||}AdenoInv = adenocarcinoma invasor;

[¶]Combinadas = citologias com associações diagnósticas de alterações no epitélio glandular e escamoso (AGC-US/ASCUS; AGC-US/NIC I; AIS/NIC III).

8. DISCUSSÃO

A amostra deste estudo foi constituída por mulheres submetidas a exame citopatológico realizado para o rastreamento do câncer do colo do útero, oriundos da SITEC (Seção Integrada de Citopatologia do INCA), com os diagnósticos de interesse. A SITEC era responsável por mais de 70% dos exames citopatológicos do Estado do Rio de Janeiro, no período de Junho de 2006 a Dezembro de 2010. As citologias da SITEC eram provenientes da coleta feita em unidades básicas de saúde, através da procura ocasional das mulheres residentes nas regiões que normalmente encaminham para as unidades de referência participantes deste estudo.

Podemos observar nas características dessa amostra a maior prevalência de diagnóstico citológico de AGC-US (70%) e de pacientes com mais de 35 anos (65%). Estes resultados são similares aos encontrados em alguns relatos existentes na literatura internacional (Schindler *et al.*, 1998; Ha *et al.*, 2001; Nasuti *et al.*, 2002; Scheiden *et al.*, 2004) e nacional (Westin *et al.*, 2007).

8.1. Análise da prevalência da doença endometrial

Encontramos uma baixa prevalência de doença endometrial em nossa amostra 7% (n=5; IC95%: 1,07-12,8) sendo 1,4%(n=1) neoplasia maligna e 5,6% de patologia benigna (n=4; IC95%: 0,26-10,8). Apesar disto, não podemos desvalorizar a recomendação de investigação endometrial. A prevalência de doença endometrial na literatura variou de 0,8% a 35,5% (Geier *et al.*, 2001; Chhieng *et al.*, 2004; Krane *et al.*, 2004; Scheiden *et al.*, 2004; Schnatz *et al.*, 2006; Zhao *et al.*, 2009), dados que serão analisados abaixo.

Krane e colaboradores (2004) analisaram citologias com diagnóstico de AGC e correlacionaram com resultados citológicos e histopatológicos, encontrando 4,6% de

displasia glandular e AIS em 15,7%, hiperplasia endometrial em 3,7% e neoplasia em 8,33% (adenocarcinoma endometrial, carcinoma ovariano e adenocarcinoma de trompas de Falópio). Esta maior prevalência pode ser explicada pelo fato deste estudo ter sido realizado no laboratório de um hospital que atende à população de alto risco, ou seja, pacientes com maior probabilidade de encontrar doença, pois se trata de hospital especializado com especial interesse nas citologias de AGC. Além desse viés de seleção, acrescente-se o fato de todas terem teste de DNA-HPV positivo, o que contribui para a maior prevalência de doença.

Zhao e colaboradores (2009) correlacionaram os achados histopatológicos das pacientes com citologia de AGC por faixa etária e subcategorias (referente à origem da atípicas e endocervical ou endometrial) e encontraram 22,8% neoplasia cervical escamosa 3,2% neoplasia cervical glandular (AIS e adenocarcinoma invasor), 5,1% neoplasia endometrial, 1,2% hiperplasia endometrial atípica e 0,6% carcinoma de ovário. Neste estudo a maioria das citologias era feita em meio líquido, que segundo Thrall e colaboradores (2006), tem maior sensibilidade na detecção das atípicas glandulares em relação à citologia convencional para doença cervical e endometrial. Se isto é real, contribuiu para a maior prevalência de doença.

Chhieng e colaboradores (2004) avaliaram a incidência de lesões significativas em pacientes com citologia de AGC após 4-6 anos de *follow-up* e encontraram 1,45% hiperplasia endometrial, 3,6% adenocarcinoma endocervical ou endometrial. Este estudo foi realizado em uma instituição de referência de atenção terciária, que atende à população de alto risco, ou seja, com maior probabilidade de encontrar doença.

Scheiden e colaboradores (2004) fizeram a análise da correlação entre citologia de AGUS e resultado histopatológico. Encontraram que, a citologia de AGUS está relacionada às lesões pré-malignas e malignas em 56,3% dos casos, sendo que, 44% das

lesões correspondiam à região endocervical e 56% lesões de origem endometrial. Neste estudo há provável viés de seleção, pois no mesmo período em que foi realizado, havia uma campanha organizada pelo Programa Nacional de Rastreamento de Câncer de Mama, que visava mulheres de 50 a 64 anos, o que incrementou em mais de 50% o rastreamento do colo do útero nesta faixa etária. As mulheres entre 50-64 anos correspondiam a 54,5% da população deste estudo e 94,6% das mulheres tinham mais de 35 anos.

Schnatz e colaboradores (2006) em uma metanálise, realizada para identificar o significado clínico do achado de AGUS (terminologia de Bethesda 1988 – sem subclassificações) na citologia, incluiu 24 estudos, que totalizaram 3.890 pacientes portadoras de citologia com anormalidade glandular e seguimento disponível, encontrando 1,4% hiperplasia endometrial e 3,0% câncer de endométrio. O resultado do nosso estudo (1,4% de neoplasia de endométrio) é compatível com os dessa metanálise.

A grande variabilidade de resultados descritos no Quadro 3 e discutidas acima, pode ser explicada pela diversidade de critérios diagnósticos e de seleção de pacientes, o que reforça a necessidade de melhor conhecermos o significado clínico da citologia sugestiva de doença glandular e a necessidade da propedêutica endometrial nessas mulheres.

8.2. Análise das prevalências de doença endometrial e cervical em função da faixa etária

Em relação à faixa etária, encontramos na literatura mundial maior prevalência de doença escamosa nas mulheres mais jovens (< 40 anos) e doença endometrial nas pacientes acima dos 40-50 anos. Geier e colaboradores (2001) relataram em seu estudo que, mulheres com menos de 35 anos com AGC tiveram maior frequência de lesões

escamosas e que as mulheres com mais de 50 anos tiveram mais lesões glandulares que as mais jovens. Haidopoulos e colaboradores (2005) correlacionaram achados histopatológicos e AGC e relatam que a idade média das pacientes com anormalidades escamosas foi de 42 anos enquanto que as com lesão endometrial foi de 58 anos. Outro estudo, realizado por Nasuti e colaboradores (2002), analisou a correlação citohistológica e a idade das mulheres e encontrou 83% de neoplasia intraepitelial escamosa em mulheres com menos de 40 anos e patologias endometriais em mulheres com mais de 40 anos. Em nosso estudo só encontramos doença endometrial (benigna ou maligna) em mulheres com mais de 40 anos (n=5; IC95%: 1,07-12,82) sendo que o único caso de doença maligna foi encontrado em uma paciente com 70 anos. A prevalência de doença cervical pré-invasiva e invasiva em mulheres com idade igual ou menor que 40 anos foi de 45% (n=5; IC95%: 16,03-74,8, dados não mostrados). A idade média das mulheres com doença cervical foi de 42 anos e as com doença endometrial de 53 anos. Esses resultados são semelhantes aos estudos que mencionam esses achados.

8.3. Análise da prevalência da doença endometrial em função da queixa menstrual

A análise da prevalência de doença endometrial em função da presença de queixa menstrual em mulheres com menos de 35 ou 40 anos não foi possível pela ausência de doença endometrial nessas pacientes em nossa amostra.

8.4. Análise da prevalência da doença cervical

A razão de chances de encontrar doença pré-invasiva ou invasiva cervical em pacientes com citologia AGC-H, AIS e Adenocarcinoma invasor foi, na nossa amostra, pelo menos, 2,76 (IC95%: 2,76 -89,2) vezes maior do que nas pacientes com citologia AGC-US (54% contra 7%, respectivamente).

Verdiani e colaboradores (2003) constataram que o diagnóstico citológico de AGUS está associado a lesões cervicais pré-invasivas e invasivas em 20,8%, mas neste estudo, a classificação citológica utilizada foi a de Bethesda de 1991 (AGUS), ou seja, ainda não contemplava as subclassificações das atipias em células glandulares (AGC-US, AGC-H e AIS). Com base nestes resultados, os autores concluíram que a repetição da citologia e a colposcopia permitiria selecionar mulheres que se beneficiariam da avaliação histológica. Segundo Gurbuz e colaboradores (2001), a probabilidade de encontrar patologia clinicamente significativa (AIS, adenocarcinoma, NIC II/III) foi de 25% quando utilizada a classificação de 1991 (AGUS) e de 42,8% para classificação de 2001 (AGC-US). Provavelmente a prevalência encontrada de doença invasiva e pré-invasiva neste estudo pode ser justificada pelo uso da terminologia antiga, pois se todas as subclassificações de AGC forem analisadas em conjunto em nosso estudo (AGC-US/AGC-H/AIS/Adeno) a prevalência encontrada seria de 16,2% (n=11; IC95%: 7,42-24,9), que é próxima de Verdiani e colaboradores, se considerarmos o limite superior do IC95%.

Westin e colaboradores (2009) analisaram a associação entre a subclassificação citológica de Bethesda de 2001 e as anormalidades do epitélio glandular cervical. Encontraram 92% de lesões benignas (NIC I) e ausência de lesão no colo, 8% de lesão pré-invasiva e nenhuma lesão invasiva na citologia de AGC-SOE (equivalente a AGC-US). Já nas citologias de AGC-FN (AGC-H) e AIS, encontraram 47% e 93% de lesões pré-invasivas (NICII/III/AIS) e invasivas (Adenocarcinoma invasor), respectivamente.

Nossos resultados em relação à citologia de AGC-US também são similares ao estudo de Westin e colaboradores (2009) se considerarmos os limites dos IC95%: encontramos 93% (n=51; IC95%: 85,86-99,5) de lesões benignas ou ausência de lesão, 5,1% (n=4; IC95%: 0,23-9,9) de doença pré-invasiva e nenhuma doença invasiva na

citologia de AGC-US, 44% (n=9; IC95%: 11,98-76,9) e 100% (75% correspondente ao colo e 25% ao endométrio) de lesões pré-invasivas e invasivas com AGC-H e AIS/Adenocarcinoma invasor, respectivamente.

8.5. Limitações do estudo

a) Tamanho amostral

Não foi possível atingir o tamanho amostral de 180 mulheres inicialmente calculado no projeto, Este fato pode ser justificado pela exclusão na pesquisa de duas instituições dispostas a participar (Hospital Universitário Gafrée Guinlee Instituto de Ginecologia da UFRJ) e pela não inclusão de 43% (n=68) das pacientes elegíveis, identificadas na citologia da SITEC e que não chegaram às unidades secundárias de saúde.

A exclusão do IG-UFRJ ocorreu pelo atraso na aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do INCA, que exigiu a entrega de documentos diretamente na instituição o que acabou atrasando o processo que estava ocorrendo, via a Plataforma Brasil, referente ao CEP das instituições coparticipantes Já o HUGG não pode ser incluído, pois somente passou a receber as citologias da SITEC no ano de 2010, último ano da nossa pesquisa.

Este fato pode ter impedido o aparecimento de doenças menos frequentes como também prejudicou algumas análises, como às relacionadas à presença de queixa menstrual e faixa etária.

Chegaram ao IFF 57% (n=63) e ao INCA 58% (n= 28) das mulheres encaminhadas. Não encontramos diferença significativa entre as amostras referentes às pacientes que chegaram e das que não chegaram e à unidade de referência. Por este

motivo, não acreditamos que a exclusão dessas mulheres possa representar fonte de viés em nosso estudo, já que a distribuição de diagnósticos citológicos nessas mulheres não foi diferente daquela encontrada nas pacientes que chegaram aos centros de referência. Em ambas observamos maior prevalência das citologias sugestivas de atipias glandulares nas mulheres com mais de 35 anos e maior prevalência das citologias de AGC-US.

Apesar desta exclusão não parecer representar limitação em nosso estudo, aponta para a deficiência do programa de controle do câncer do colo do útero em nosso município, pois estas mulheres estão sem diagnóstico, sem acompanhamento e/ou tratamento de possíveis lesões pré-invasivas e invasivas. Este fato reforça a ineficiência de um programa de rastreamento oportunístico, onde a realização dos exames citológicos ocorre predominantemente a partir da procura ocasional aos serviços de saúde sem que haja o registro adequado e tempestivo do histórico de rastreio das mulheres, da confirmação diagnóstica quando a citologia aponta para uma possível doença, de seu seguimento e tratamento (Vale *et al.*,2010). O Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO) que recebe registro de todos os exames citológicos realizados no Brasil na rede pública não permite identificar as mulheres que estão fora do programa de rastreamento, mas permite identificar quais chegaram à unidade secundária e quantas foram tratadas, tarefa a cargo da gestão municipal do programa.

b) Possíveis vieses de aferição

Apesar dos nossos dados demonstrarem que o ponto de corte de 40 anos foi mais útil na discriminação das pacientes que devem ser submetidas à investigação endometrial (p-valor = 0,0025), a análise da prevalência de doença endometrial

correlacionando às diferentes faixas etárias (35 e 40 anos) pode sofrer de viés de aferição, pois, no período em as pacientes incluídas foram examinadas, a recomendação de investigação de doença endometrial era a partir dos 40 e não 35 anos. Assim, é possível que mulheres entre 35 e 39 anos tivessem alguma doença endometrial que não foi diagnosticada pelo simples fato de não estarem na faixa etária recomendada para esta investigação mesmo assintomáticas.

Face à limitação do tamanho amostral e o possível viés de aferição apontado, não podemos afirmar que mulheres entre 35 e 40 anos não irão se beneficiar desta investigação.

Vale ressaltar que, a US TSV é um bom exame para o diagnóstico de patologias endometriais na pós-menopausa, contudo, nas mulheres em idade reprodutiva, o ultrassom pode ter menor sensibilidade em diagnosticar a doença endometrial. Breikopf e colaboradores (2004) sugerem que eco endometrial de ≤ 5 milímetros não pode excluir patologia em pacientes na pré-menopausa (pólipos e miomas) e a histeroscopia com biópsia parece ser o melhor exame para diagnosticar hiperplasia endometrial nas mulheres na perimenopausa (Kroon *et al.*, 2003).Fleischer e colaboradores (2001) também apontam limitações da US TSV no diagnóstico de patologia endometrial em mulheres pós-menopáusicas assintomáticas.

Considerando as limitações da US TSV, outra possível fonte de viés de aferição foi o uso quase exclusivo deste exame para o diagnóstico de doença endometrial. Somente uma mulher foi submetida também a histeroscopia.

c) Perdas

Mulheres com idade igual ou superior a 40 anos e que não fizeram investigação com US TSV e/ou histeroscopia foram consideradas perdas e excluídas da análise de

doença endometrial. Dessas 7 mulheres que não seguiram as recomendações vigentes, em 3 foram encontradas patologias referente ao colo do útero (1 NIC III e 2 pólipos cervicais), o que pode ter sido o motivo da negligência da investigação endometrial. Numa análise de sensibilidade para avaliar se estas perdas prejudicam o resultado de nosso estudo, fizemos as seguintes estimativas: caso todas tivessem patologia endometrial, a prevalência de doença endometrial em nossa amostra seria 15,2% ($n=12/79$, IC95%: 7,28-23,1) e caso nenhuma apresentasse essa doença, a prevalência seria de 6,3% ($n=5/79$, IC95%: 0,96-11,7). Assim, concluímos que as perdas podem ter comprometido o resultado desse estudo, pois é grande a variação da prevalência de doença endometrial nesta análise de pior-melhor resultado. Todavia, considerando que essas pacientes foram atendidas em serviços de referência dotados de recursos suficientes e adequados para o diagnóstico de patologia endometrial e a presença de doença cervical que justificava o diagnóstico citológico inicial, é pouco provável a presença de patologia endometrial nas mulheres num percentual relevante das pacientes perdidas.

9. CONCLUSÕES

9.1. Implicações para a prática clínica

A citologia sugestiva de doença glandular (AGC-US, AGC-H, AIS e Adenocarcinoma invasor) esteve associada à elevada incidência de lesões histológicas significativas, sendo a maioria delas relacionadas ao colo do útero (18% de doenças pré-invasivas e invasivas e 20% de doenças benignas), portanto a colposcopia é fundamental para o diagnóstico frente à citologia de atipia glandular.

Apesar da baixa prevalência de doença endometrial encontrada em nosso estudo, não podemos nos contrapor à recomendação vigente de investigação a partir dos 35 anos.

9.2. Implicações para a gestão de saúde

O percentual expressivo de mulheres que não chegaram às unidades secundárias a que foram referidas aponta para a necessidade de aprimoramento da gestão do Programa de Controle do Câncer do Colo do Útero no Município do Rio de Janeiro, com maior controle e garantia de seguimento das mulheres com atipias citológicas e levanta a discussão sobre a dificuldade de acesso à assistência secundária no país.

9.3 Implicações para pesquisas futuras

Objetivando uma avaliação mais efetiva do significado clínico das atipias de células glandulares em estudos subsequentes, constatamos a necessidade de:

- Utilização consistente da nomenclatura citológica vigente;
- Melhor definição da faixa etária a partir da qual a mulher com essa atipia citológica deva ser submetida à investigação endometrial;

- Utilização consistente da histeroscopia para investigação endometrial.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alves LC, Rodrigues RN. Determinantes da auto percepção de saúde entre idosos do município de São Paulo, Brasil. *Rev Panam Salud Publica* 2005;17(5-6):333-41.

Alvarenga M. Anatomia Patológica e Lesões Precursoras. In: Abrão FS. *Tratado de Oncologia Genital e Mamária*. Rio de Janeiro: Revinter; 2006:371-89.

American Cancer Society: Detailed Guide: Endometrial Cancer: What are the Risk Factors for Endometrial Cancer? Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2005. Disponível em www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/endometrial. (acessado em Junho de 2013).

ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé). Clinical Practice Guidelines. Management of a Patient with an Abnormal Cervical Smear. 2002 Update. Disponível em URL: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_267841/abnormal-cervical-smear-2002-update-guidelinespdf (acessado em 03/Jul/2012).

Anderson, J. 2005. A Guide to the Clinical Care of Women with HIV. HRSA/HIV-AIDS Bureau. <http://hab.hrsa.gov/publications/womencare05/>.

Australian Government/National Health and Medical Research Council. Screening to Prevent Cervical Cancer: Guidelines for the Management of Asymptomatic Women with Screen Detected Abnormalities. Canberra: Biotext Pty Ltd.; 2005. Disponível em URL: <http://www.nhmrc.gov.au/PUBLICATIONS/synopses/wh39syn.htm> (acessado em 03/Jul/2012).

Benoit JL, Kini SR. Arias-Stella reaction"-like changes in endocervical glandular epithelium in cervical smears during pregnancy and postpartum states--a potential diagnostic pitfall. *Diagn Cytopathol*. 1996; 14(4):349-55.

Bentley J, Halifax NS, Bertrand M, Brydon L, Gagne H *et al*. Colposcopic Management or abnormal cervical cytology and histology. *J Obstet Gynecol Canada* 2012;34(12):1188-1202.

Boyle P, Levin B, editors. *World Cancer Report*. Lyon: IARC; 2008.

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. 2006. Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas – Recomendações para profissionais de saúde. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2006; 52(3):213-36.

Brasil/MS/INCA 2011a: Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2012: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2011.

Brasil/MS/INCA 2011b: Instituto Nacional de Câncer. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: INCA; 2011. Disponível http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Diretrizes_rastreamento_cancer_colo_uterio.pdf. (acessado em 03/Jul/2012).

Breitkopf DM, Frederickson RA, Snyder RR. Detection of benign endometrial masses by endometrial stripe measurement in premenopausal women. *Obstet Gynecol.* 2004 Jul;104(1):120-5.

Broder S. From the National Institutes of Health. The 1991 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: report of the 1991 Bethesda Workshop. *JAMA* 1992; 267 (14):1892.

Burja IT, Thompson SK, Sawyer WL Jr, Shurbajij MS. Atypical glandular cells of undetermined significance on cervical smear. A study with cytohistologic correlation. *ActaCytol* 1999;43:351-6.

Burk JR, Lehman HF, Wolf FS: Inadequacy of papanicolaou smears in the detection of endometrial cancer. *N Engl J Med* 291 (4): 191-2, 1974.

Campaner AB, Galvao MAL, Santos JE, Aoki T. Células glandulares atípicas em esfregaços cervicovaginais: significância e aspectos atuais. *J Bras Patol Med Lab* 2007;43(1):37-43.

Chen T, Jansen L, Gondos A, Rensing M, Holleczeck B, Katalinic A *et al.* Survival of endometrial cancer patients in Germany in the early 21st century: a period analysis by age, histology, and stage. *BMC Cancer* 2012;12:128.

Chhieng DC, Gallaspy S, Yang H, Roberson J, Eltoum I. Women with atypical glandular cells: a long term follow-up study in a high-risk population. *Am J Clin Pathol* 2004;122(4):575-9.

Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. *BJOG.* 2002;109(3):313-21. Review

Covell JL, Wilbur DC, Guidos B, Lee KR, Chhieng DC, Mody DR. Epithelial abnormalities: glandular. In Solomon D; Nayar R, Eds. *The Bethesda System for reporting Cervical Cytology: definitions, criteria and explanation notes.* New York, Springer-Verlag, 2004;123-56.

Cowan BD, Morrison JC. Management of abnormal genital bleeding in girls and women. *N Engl J Med* 1991;324(24):1710-5.

DATASUS/SISCOLO. Disponível em URL:
<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?siscolo/ver4/DEF/uf/RJCCOLO4.def>.
(acessado em 03/Jul/2012).

DiTomasso JP, Ramzy I, Mody DR. Glandular lesions of the cervix. Validity of cytologic criteria used to differentiate reactive changes, glandular intraepithelial lesions and adenocarcinoma. *ActaCytol* 1996;40:1127-35.

Dunton CJ. Management of Atypical Glandular Cells and Adenocarcinoma in situ. *ObstetGynecolClin N Am* 2008;35(4):623-32.

Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127(12):2893-917.

Fernandes CE, Wehba S, Ferreira JAS, Melo NR. Efeitos da TRH sobre o Endométrio. In: Oliveira HC, Lemgruber I, editores. *Tratado de Ginecologia*. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 702-708.

Ferreira JAS, Wehba S, Fernandes CE. Consequências do Hipoestrogenismo Pós-Menopáusic. In: Oliveira HC, Lemgruber I, editores. *Tratado de Ginecologia*. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 655-658.

Fleischer A, Wheeler JE, Lindsay I *et al.* An assessment of the value of ultrasonographic screening for endometrial diseases in postmenopausal women without symptoms. *Am.J. ObstetGynecol* 2001;184:740-4

Geier CS, Wilson M, Creasman W. Clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2001;84 (2):64-9.

Goff BA, Atanasoff P, Brown E, Muntz HG, Bell DA, Rice LW. Endocervical glandular atypia in Papanicolaou smears. *Am J ObstetGynecol* 1992;79(1):101-4.

Goodman MT, Hankin JH, Wilkens LR, Lyu LC, McDuffie K, Liu LQ *et al.* Diet, body size, physical activity, and the risk of endometrial cancer. *Cancer Res*;57(22):5077-85.

Gurbuz A, Karatek A, Kabaca A, Kir G. Atypical glandular cells: improvement in cytohistologic correlation by the 2001 Bethesda System. *Int Gynecol Cancer* 2005;15(5): 903-10.

Haidapoulos DA, Stefanidis K, Rodolakis A, Pilalis A, Symiakaki I. Hystologic implications of Pap Smears classified as atypical glandular cells. *J Reprod Med*2005;50(7):539-42.

Hobeika JD, Zeferino LC, Pinto-Neto AM. Avaliação endometrial em mulheres na pós-menopausa usuárias de terapia de reposição hormonal. *Rev Ciênc Méd Campinas* 2000;9(1):12-5.

Howlander, N., *et al.* SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008. 2011 [cited 2011; based on November 2010 SEER data submission]. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/

Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, *et al.* Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women- HERS Study. *JAMA* 1998; 280: 605-613.

Iram S, Musonda P, Ewies AA. Premenopausal bleeding: When should the endometrium be investigated? A retrospective non-comparative study of 3006 women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;148(1):86-9.

Irvin W, Evans SR, Willie A, Amir J, Taylor P, Stoler M *et al*. The utility of HPV triage in the management of cytological AGC. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(2):559-65.

Karageorgi S, Hankinson SE, Kraft P, De Vivo I. Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in Nurse's Health Study cohort 1976-2004. *Int J Cancer* 2009; 126: 208-216.

Kim TJ, Kim HS, Park CT, Park IS, Hong SR, Park JS *et al*. Clinical evaluation of follow up methods and results of atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS) detected on cervicovaginal Pap smears. *Gynecol Oncol* 1998;73(2):292-8.

Krane JF, Lee KR, Sun D, Yuan L, Crum CP. Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance Outcome Predictions Based on Human Papilloma Virus Testing. *Am J Clin Pathol* 2004;121(1):87-92.

Kroon CD, Bock HG, Dierben SWM, Jansen FW. Saline contrast hysterosonography in abnormal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*, 2003;110:938-947.

Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985.15;56(2):403-12.

Macéa, JR, Pinto AC. Aspectos anátomo-funcionais da pelve feminina / Functional female pelvic anatomy aspects. *Femina* 2000;28(1):25-7

Massad LS, Collins Y, Meyer P. Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using The Bethesda System. *Gynecol Oncol* 2001;82(3):516-22.

Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Solomon D, *et al* 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17(5 Suppl 1):1-27.

Mathers ME, Johnson SJ, Wadehra V. How predictive is a cervical smear suggesting glandular neoplasia? *Cytopathologic* 2002;13(2):83-91.

Ministry of Health/National Screening Unit. Guidelines for Cervical Screening in New Zealand. Wellington, 2008. Disponível em URL: <http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/indexmh/guidelines-for-cervical-screening-in-nz-oct08> (acessado em 03/Jul/2012).

Nasuti JF, Fleisher SR, Gupta PK. Atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS): clinical considerations and cytohistologic correlation. *Diagn Cytopathol* 2002;26(3):186-90.

National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. *Diagn Cytopathol* 1989;5(3):331-4.

Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of uterus. 1941. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121(3):211-24.

Park SL, Goodman MT, Zhang ZF, Kolonel LN, Henderson BE, Setiawan VW. Body size, adult BMI gain and endometrial cancer risk: the multiethnic cohort. *Int J Cancer* 2010 15;126(2):490-9.

Parkin DM, Ferlay J, Curado MP, Bray F, Edwards B, Shin H, Forman D. Fifty years of cancer incidence: CI5 I-IX. *Int J Cancer* 2010.;127(12):2918-27.

Pereira Filho AS, Soares A. Endocrinologia da Perimenopausa. In: Oliveira HC, Lemgruber I, editores. *Tratado de Ginecologia*. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 653-654.

Pessini SA. Lesões Precursoras do Câncer de Endométrio. In: Oliveira HC, Lemgruber I, editores. *Tratado de Ginecologia*. Rio de Janeiro: Revinter; 2001.p. 1301-06.

Pessini SA, Zetler CG, Wender MC, Pellanda LC, Silveira, GP. Survival and prognostic factors of patients treated for stage I to stage III endometrial carcinoma in a reference cancer center in Southern Brazil. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007;28(1):48-50.

Pritchard KI: Screening for endometrial cancer: is it effective? *Ann Intern Med* 110 (3): 177-9, 1989.

Raab SS, Snider TE, Potts SA, Mc Daniel HL, Robinson RA, Nelson DL. Atypical glandular cells of undetermined significance; diagnostic accuracy and interobserver variability using select cytologic criteria. *Am J Clin Pathol* 1997;107(3):299-307.

Reis AFF. Processo Diagnóstico. In: Oliveira HC, Lemgruber I, editores. *Tratado de Ginecologia*. Rio de Janeiro: Revinter; 2001.p. 115-17.

Rose PG. Endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1996;335(9):640-9.

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C *et al*. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321-33.

Scheiden R, Wegener C, Knolle U, Dippel W, Capeius C. Atypical glandular cells in conventional cervical smear: incidence and follow-up. *BMC Cancer* 2004;4:37.

Schnatz PF, Guile M, O'Sullivan DM, Sorosky JI. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. *ObstetGynecol* 2006;107(3):701-8.

Schneider ML, Wortmann M, Weigel A. Influence of the histologic and cytologic grade and the clinical and postsurgical stage on the rate of endometrial carcinoma detection by cervical cytology. *Acta Cytol* 1986; 30(6):616-22.

Serapião JJ. Genitália Interna. In: Oliveira HC, Lemgruber I, editores. *Tratado de Ginecologia*. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 9-15.

Sharpless KE, Schnatz PF, Mandavilli S, Greene JF, Sorosky JI. Dysplasia associated with atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol* 2005;105(6):1495.

Sheikh M, Sauhney S, Khirana A, Al-Yatama M. Alteration of sonographic texture of endometrial in postmenopausal bleeding. A guide for better management. *Acta Obstet. Gynecol* 2000;79(11):1006-10.

Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States: a 24-year population based study. *Gynecol Oncol* 2000;78(2):97-105.

Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, *et al.* Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA*. 1998;280:1510-7.

Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M *et al.* The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002, 287(16):2114-9.

Solomon D; Nayar R, Eds. The Bethesda System for reporting Cervical Cytology: definitions, criteria and explanation notes. New York, Springer-Verlag, 2004;123-151.

Silverberg SG, Kurman RJ, Nogales F, Mutter GL, Kubik-Huch RA, Tavassoli FA. Epithelial tumours and related lesions. In: Tavassoli FA, Devile P. *Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: WHO;2003. p.221-32.

Spritzer PM, Mallmann ES. Ciclo Menstrual. In: Oliveira HC, Lemgruber I, editores. *Tratado de Ginecologia*. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 231-236.

Syjanen K. Is improved detection of adenocarcinoma in situ by screening a key to reducing the incidence of cervical adenocarcinoma? *Acta Cytol* 2004;48(5):591-4.

S. Y. Ha, H. I. Cho, Y. H. Oh, J. M. Lee, K. S. Suh. Cytologic and histologic correlation of atypical glandular cells of undetermined significance. *J Korean Med Sci*. 2001; 16(2): 214-219.

Tam KF, Cheung AN, Liu KL, Ng TY, Pun TC, Chan YM *et al.* A retrospective review on atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS) using The Bethesda 2001 classification. *Gynecol Oncol* 2003;91(3):603-7.

The Bethesda Committee. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis. *Acta Cytol* 1993;37:115-24.

Thrall M, Kjeldahi K, Gulbahce HE, Pambuccian SE. Liquid-Based Papanicolaou Teste (SurePath) interpretations before histologic diagnosis of endometrial hyperplasias and Carcinomas. *Cancer*, 2007; 111(4):217-23.

Torres JCC, Derchain SFM, Schweller M, Gontijo RC, Angelo-Andrade, Zeferino LC *et al.* Atypical glandular cells: criteria to identify cervical intraepithelial or invasive neoplasia. *Cytopathology* 2005;16(6):295-302.

Vale DBAP, Morais SS, Pimenta AL, Zeferino LC. Avaliação do rastreamento do câncer do colo do útero na Estratégia Saúde da Família no Município de Amparo, São Paulo, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, 2010; 26(2)

Verdiani LA, Derchain SFM, Schweller M, Gontijo RC, Zeferino LC. Atypical glandular cells in cervical smear: analysis of diagnostic methods. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2003; 25:193-200.

Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Bergström R, Lindgren A, *et al.* Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(13):1131-7.

Weigel M, Freise K, Strittmatter HJ, Melchert F. Measuring the thickness – is that all we have to do for sonographic assessment of endometrium in postmenopausal women. *Ultrasound Obstet. Gynecol* 1995;6(2):97-102.

Westin MC, Derchain SF, Rabelo-Santos SH, Angelo-Andrade LA, Sarian LO, *et al.* 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(1):79-85.

Wright Jr TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson, EJ, Solomon D. 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology–sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(4):346-55.

Zhao C, Florea A, Onisko A, Austin RM. Histologic follow-up results in 662 patients with Pap test findings of atypical glandular cells: Results from a large academic women's hospital laboratory employing sensitive screening methods. *GynecologyOncology*2009;114:383-9.

APÊNDICES

1. Formulário eletrônico de entrada de dados

UNIDADE	<input type="text"/>	PRONT	<input type="text"/>
NOME	<input type="text"/>		
Data de nascimento	<input type="text"/>	IDADE	<input type="text"/>
Nome da mãe	<input type="text"/>		
DATA_CAPTA	<input type="text"/>	ORIGEM	<input type="text"/>
NUM SITEC	<input type="text"/>		
UNIDADE REFERENCIA	<input type="text"/>		
DATA_CITO	<input type="text"/>	DIAGCITO	<input type="text"/>
GESTANTE	<input type="text"/>	BIOPSIA_COLO	<input type="text"/>
DATA_COLPO	<input type="text"/>	DIAGCONE	<input type="text"/>
SATISF	<input type="text"/>	DIAG EZT/CAF	<input type="text"/>
DIAGCOLPO	<input type="text"/>	DEFCOLO	<input type="text"/>
		DATA_DIAG	<input type="text"/>
		TRAT	<input type="text"/>
HIV	<input type="text"/>	DATA_TRAT	<input type="text"/>
OBS	<input type="text"/>		
		TEM QUEIXA MESNTRUAL?	<input type="text"/>
		QUEIXA MENSTRUAL	<input type="text"/>
		FEZ USG?	<input type="text"/>
		RESULT USG	<input type="text"/>
		FEZ HSC?	<input type="text"/>
		RESULT HSC	<input type="text"/>
		FEZ OUTROS EXAMES?	<input type="text"/>
		RESULT OUTROS EXAMES	<input type="text"/>
		DIAGNOSTICO ENDOMETRIO	<input type="text"/>

2. Variáveis de análise

Foram analisadas as seguintes variáveis:

- Idade
- Queixa menstrual
- Resultado da US TSV e/ou histeroscopia
- Diagnóstico histopatológico
- Diagnóstico citológico e colposcópico.

Definições:

- Idade – variável numérica continua expressa em anos completos codificada em menor ou igual à 35 ou 40 anos ($\leq 35/\leq 40$ anos) e maior que 35 ou 40 anos ($>35/>40$ anos).
- Queixa menstrual – variável categórica expressa como “sim” ou “não”: presença de ciclo menstrual irregular durante a vida reprodutiva ou sangramento uterino pós menopausa. Na ausência de dados foi considerado como queixa menstrual ausente.
- Resultado da US TSV e/ou histeroscopia – foram avaliadas as diversas alterações endometriais encontradas (variável categórica) sendo codificadas como achados endometriais normais/ausência de doença; endométrio proliferativo, endométrio homogêneo, atrófico, miomas, adeniose; Doença benigna: pólipos cervicais e endometriais, endometrite; Doença pré-invasiva: hiperplasia endometrial; Doença invasiva: Adenocarcinoma de endométrio
- Diagnóstico histopatológico – lesões do colo e do endométrio: normais (ausência de doença) – metaplasia escamosa, cervicite; benignos: pólipos cervicais e endometriais, endometrite, endométrio atrófico, endométrio proliferativo e NIC I; doença pré-invasiva: hiperplasia de endométrio, NIC II/III e AIS; doença invasiva: adenocarcinoma invasor do colo ou endométrio;
- Diagnóstico citológico – foram consideradas as citologias como normais (ausência de doença) – metaplasia escamosa, cervicite e citologias negativas para malignidade; benignos: NIC I; doença pré-invasiva: NIC II/III e AIS; doença invasiva: Adenocarcinoma invasor do colo.

ANEXOS**1. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisado IFF**

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: FREQUENCIA DE DOENÇA ENDOMETRIAL EM MULHERES COM CITOLOGIA SUGESTIVA DE DOENÇA GLANDULAR: CÉLULAS GLANDULARES ATÍPICAS, AIS E ADENOCARCINOMA INVASOR.

Pesquisador: Fabio Bastos Russomano

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 08839212.1.0000.5269

Instituição Proponente: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 152.007

Data da Relatoria: 22/11/2012

Apresentação do Projeto:

As Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero recomendam que as pacientes com diagnóstico citopatológico compatível com células glandulares atípicas (AGC) devem ser encaminhadas à colposcopia e a avaliação endometrial é recomendável (com ultrassonografia e/ou estudo anatomopatológico) em pacientes acima de 35 anos (Brasil/MS/INCA, 2011b). Essas recomendações não estão baseadas em evidência e sim na opinião de especialistas, pois desconhecemos o risco de doença endometrial em mulheres com exame citopatológico de esfregaço cervical sugerindo doença glandular, além de sua distribuição por faixa etária e possíveis fatores associados. Em nosso país, não encontramos trabalhos científicos que correlacionem citologia de AGC (AGC-US e AGC-H), AIS e adenocarcinoma invasor e a frequência da patologia endometrial. Em um país com a dimensão do nosso e com discrepâncias no acesso à saúde, a realização de mais exames na abordagem destas mulheres pode representar um complicador. A avaliação por idade, patologia e frequência das patologias associadas ao diagnóstico de AGC, AIS e adenocarcinoma pode justificar esta recomendação ou embasar uma mudança futura.

Objetivo da Pesquisa:

Determinar a frequência de doença endometrial em mulheres com diagnósticos citopatológicos

Endereço: RUI BARBOSA

Bairro: FLAMENGO

CEP: 22.250-020

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: 2115-5417

Fax: 2115-5284

E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



compatíveis com AGC-US, AGC-H, AIS e adenocarcinoma invasor.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

nao existem riscos pois será feita uma revisao de prontuários medicos

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

pesquisa relevante que contribuirá para estabelecimentos de normas para o rastreo de cancer de endométrio

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados e são adequados

Recomendações:

Atender os requisitos da Resolucao 196/96, mantendo o anonimato dos sujeitos da pesquisa

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se de um projeto metodologicamente bem estruturado que obedece as normas éticas

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

RIO DE JANEIRO, 23 de Novembro de 2012

Assinador por:
maria elisabeth lopes moreira
(Coordenador)

Endereço: RUI BARBOSA

Bairro: FLAMENGO

UF: RJ

Telefone: 2115-5417

Município: RIO DE JANEIRO

Fax: 2115-5284

CEP: 22.250-020

E-mail: cepiff@ff.fiocruz.br

2. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do INCA



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FREQUENCIA DE DOENÇA ENDOMETRIAL EM MULHERES COM CITOLOGIA SUGESTIVA DE DOENÇA GLANDULAR: CÉLULAS GLANDULARES ATÍPICAS, AIS E ADENOCARCINOMA INVASOR.

Pesquisador: Fabio Bastos Russomano

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 08839212.1.0000.5269

Instituição Proponente: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS

Patrocinador Principal: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico ((CNPq))

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 246.829

Data da Relatoria: 15/04/2013

Apresentação do Projeto:

O câncer de endométrio é o câncer ginecológico mais comum nos países desenvolvidos e o segundo nos países em desenvolvimento. Segundo a distribuição proporcional por tipos de cânceres em mulheres no Brasil para 2012, o câncer de endométrio encontra-se em oitavo lugar, excluindo o câncer de pele não melanoma. Esperam-se 4.520 casos novos de câncer de endométrio para o Brasil no ano de 2012, com um risco estimado de quatro casos a cada 100 mil mulheres. Esse câncer é responsável pelo óbito de, aproximadamente, 74 mil mulheres por ano no país.

O exame citopatológico, utilizado para a prevenção do câncer do colo uterino, não é aplicável como método de rastreamento para o câncer do endométrio, pois para essa doença apresenta baixa sensibilidade e especificidade. Porém, elementos representativos da mucosa endometrial podem aparecer nesses exames e a detecção de anormalidades de células glandulares à citologia levanta a possibilidade de doença endometrial. Entende-se por doença endometrial as alterações benignas ou malignas, referente ao endométrio, que corresponde a camada mais interna do útero, constituído por epitélio cilíndrico simples (revestimento interno do lúmen uterino) e lâmina própria, que contém inúmeras glândulas tubulares simples (glândulas endometriais).

As Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero recomendam que as pacientes com diagnóstico citopatológico compatível com células glandulares atípicas (AGC)

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ



devem ser encaminhadas à colposcopia e a avaliação endometrial é recomendável (com ultrassonografia e/ou estudo anatomopatológico) em pacientes acima de 35 anos. Essas recomendações não estão baseadas em evidência e sim na opinião de especialistas, pois desconhecemos o risco de doença endometrial em mulheres com exame citopatológico de esfregaço cervical sugerindo doença glandular, além de sua distribuição por faixa etária e possíveis fatores associados.

Por ser relevante conhecer melhor a prevalência de doença endometrial, justificando uma investigação desta cavidade, em mulheres com exames citopatológicos sugestivos de doença glandular. Tal conhecimento possibilitará contribuir para o aprimoramento das recomendações vigentes. Alguns estudos internacionais vêm tentando definir estratégias mais efetivas para a investigação de mulheres com atipias glandulares no exame citopatológico. Em nosso país, não encontramos trabalhos científicos que correlacionem citologia de AGC (AGC-US e AGC-H), AIS e adenocarcinoma invasor e a frequência da patologia endometrial. Em um país com a dimensão do nosso e com discrepâncias no acesso à saúde, a realização de mais exames na abordagem destas mulheres pode representar um complicador. A avaliação por idade, patologia e frequência das patologias associadas ao diagnóstico de AGC, AIS e adenocarcinoma pode justificar esta recomendação ou embasar uma mudança futura.

Critério de Inclusão:

-Serão selecionadas as mulheres com citologia de Atipias de Células Glandulares, AIS e adenocarcinoma invasor identificadas na SITEC (Seção Integrada de Citopatologia) no período entre Junho de 2006 a Dezembro de 2010 e que foram encaminhadas para os centros colaboradores de referência em patologia cervical do município do Rio de Janeiro (Instituto Fernandes Figueira, Instituto de Ginecologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva) e que concluíram a investigação diagnóstica.

Critério de Exclusão:

-Mulheres grávidas.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Estudar a presença de doença endometrial em mulheres com citologia de atipias de células glandulares (AGC-US, AGC-H), AIS e adenocarcinoma invasor.

Objetivos Secundários:

1. Determinar a frequência de doença endometrial nas mulheres com diagnóstico citopatológico

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ



de AGC-US, AGC-H, AIS e adenocarcinoma invasor.

2. Descrever a distribuição da frequência de patologia endometrial por faixa etária nestas mulheres.
3. Descrever a distribuição proporcional das patologias endometriais encontradas por faixa etária nestas mulheres.
4. Descrever as alterações histológicas encontradas associadas à citologia de AGC-US, AGC-H, AIS e adenocarcinoma invasor.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Serão extraídas as informações dos prontuários e/ou banco de dados, portanto, não haverá exposição diretas das pacientes a risco. Além disto, será preservada a confidencialidade.

Benefícios:

As Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero recomendam que as pacientes com diagnóstico citopatológico compatível com células glandulares atípicas (AGC) devem ser encaminhadas à colposcopia e a avaliação endometrial é recomendável (com ultrassonografia e/ou estudo anatomopatológico) em pacientes acima de 35 anos. Essas recomendações não estão baseadas em evidência e sim na opinião de especialistas, pois desconhecemos o risco de doença endometrial em mulheres com exame citopatológico de esfregaço cervical sugerindo doença glandular, além de sua distribuição por faixa etária e possíveis fatores associados. Em um país com a dimensão do nosso e com discrepâncias no acesso à saúde, a realização de mais exames na abordagem destas mulheres pode representar um complicador. A avaliação por idade, patologia e frequência das patologias associadas ao diagnóstico de AGC, AIS e adenocarcinoma pode justificar esta recomendação ou embasar uma mudança futura.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo pertinente, exequível em co-participação com outras instituições no Rio de Janeiro. O centro coordenador é o Instituto Fernandes Figueira, da FIOCRUZ, que após análise emitiu o Parecer Consubstanciado nº 229.677, em 26 de Março de 2013.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta:

- Parecer Consubstanciado do CEP-IFF nº 229.677, em 26 de Março de 2013;
- Concordância do Serviço de Ginecologia do INCA;
- Concordância da Direção do Hospital do Câncer II;
- Concordância da Divisão de Patologia do INCA;
- Concordância da Pesquisadora Colaboradora da Divisão de Patologia do INCA;

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ



- Cronograma;
- Orçamento CAPES.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Ressalto o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

RIO DE JANEIRO, 16 de Abril de 2013

Assinador por:

Carlos Henrique Debenedito Silva
(Coordenador)

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203

Bairro: CENTRO

CEP: 20.231-092

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3207-4550

Fax: (21)3207-4556

E-mail: cep@inca.gov.br