



Universidade Federal Fluminense

MARILENE FILGUEIRA DO NASCIMENTO

**CITOPATOLOGIA INTRAOPERATÓRIA: ANÁLISE
COMPARATIVA ENTRE OS ACHADOS
CITOPATOLÓGICOS E HISTOPATOLÓGICOS**

**NITERÓI
2010**

MARILENE FILGUEIRA DO NASCIMENTO

**CITOPATOLOGIA INTRAOPERATÓRIA: ANÁLISE
COMPARATIVA ENTRE OS ACHADOS
CITOPATOLÓGICOS E HISTOPATOLÓGICOS**

Tese apresentada ao programa de Pós-graduação em Patologia da Universidade Federal Fluminense como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Patologia
Área de concentração: Patologia Humana

Orientador: Prof^a Dra Eliane Pedra Dias
Co-orientadora: Dra Ana Lucia Amaral Eisenberg

**NITERÓI
2010**

MARILENE FILGUEIRA DO NASCIMENTO

**CITOPATOLOGIA INTRAOPERATÓRIA: ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE
OS ACHADOS CITOPATOLÓGICOS E HISTOPATOLÓGICOS**

Tese apresentada ao programa de Pós-graduação em Patologia da Universidade Federal Fluminense como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Patologia
Área de concentração: Patologia Humana

Aprovada em 31 de março de 2010.

BANCA EXAMINADORA

TITULARES

Dr. Rui Haddad

Professor Titular da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Dr. Roberto Alfonso Arcuri

Professor Doutor do Instituto Nacional do Câncer

Dr. Luiz Martins Collaço

Professor Responsável da Faculdade Evangélica do Paraná
e Professor Adjunto da Universidade Federal do Paraná

Dra. Leila Maria Cardão Chimelli

Professor Titular da Universidade Federal do Rio de Janeiro

Dra. Luciana Wernerbach Pinto

Professor Adjunto Visitante da Universidade do Estado do Rio de Janeiro
e Tecnologista da FIOCRUZ.

SUPLENTES

Dra. Myriam Dumas Hahn

Professor Doutor da Universidade Federal Fluminense

Dra Ana Lucia Amaral Eisenberg

Doutor em Saúde Pública - FIOCRUZ
Médica Patologista do Instituto Nacional do Câncer

Dedico este trabalho ao grande amigo Tuna, que, segurando-me pela mão, ensinou-me o caminho até a Citopatologia, à minha mãe, jóia preciosa, ao Peter, meu pai (em memória) e aos meus filhos, Alessandra e André, pela força e apoio irrestritos nesta minha caminhada, às minhas jóias preciosas Sophia, Gabriel e Pedro, luzes da minha vida e, também, aos amigos, Marcella e Enrico. Todos, juntos, à minha volta, têm feito a minha existência mais colorida!

AGRADECIMENTOS

A Deus, meu anjo da guarda, que, ao longo da minha vida, tem sido tão amigo, protetor, encorajando-me, não me permitindo enfraquecer e apontando a direção da luz. Neste momento, segurou minha mão e ajudou-me na missão de transmitir, nestas páginas, um pouco da experiência e muito do entusiasmo para os que também amam a profissão.

Ao me propor descrever este estudo, fiz algumas descobertas tanto do ponto de vista científico quanto pessoal.

Cientificamente, não é necessário dizer que pensava saber alguma coisa de Citopatologia, entretanto descobri que pouco sabia e continuo aprendendo dia após dia. Este trabalho não só me tornou mais humilde como também me ensinou que, para praticar o ato do diagnóstico, devo estudar todos os dias, cada vez mais.

Do ponto de vista pessoal, descobri que posso ir aonde o meu desejo me levar. O sentimento de acreditar foi despertado em mim por Eliane Pedra Dias, uma das profissionais mais entusiasmadas que já conheci e que, ao “vestir a camisa” da pós-graduação desta Universidade, tem mostrado o seu potencial de trabalho. Ela me incentivou a ir em frente neste estudo, acreditando em mim. Obrigada, Eliane, por me ajudar a descobrir que poderia sonhar um pouco!

Obrigada, meu grande amigo Antonio Nascimento! Você abriu uma grande janela na minha vida, quando, numa primavera ensolarada, em Jackson, Mississippi, levou-me ao Jackson Medical Center para iniciar o meu curso de Citopatologia. Naquele momento, você permitiu que o sol entrasse, iluminando o meu trabalho, que é feito com o calor daquele astro.

Descobri, também, que tenho grandes e queridos amigos e conheci, literalmente, a solidariedade humana. Esta tese só foi possível pois muitas mãos trabalharam em conjunto. A todos, minha eterna gratidão!

À Dra Ana Lucia Amaral Eisenberg, pois, sem sua competência, paciência, orientação e boa vontade, não seria possível concluir este trabalho, dividindo comigo o estresse.

À Dra Andréa da Rocha Bocayuva, sem a ajuda da qual, a sua alavanca, jamais conseguiria dar prosseguimento a este trabalho. A força da sua juventude empurrou--me nas horas de desânimo.

Ao Prof. Licínio Esmeraldo da Silva, por toda dedicação, paz e paciência na confecção da parte estatística, tão trabalhosa.

Aos colegas de trabalho, profissionais admiráveis - Lídia Maria Magalhães Cordeiro de Rezende, Mariléia Carvalho Torres, Sandra Molles, Fabiane Carvalho de Macedo e Gisele Maria Vignal -, que me ajudaram na coleta dos esfregaços citológicos, permitindo que este trabalho apresentasse uma coletânea diversificada de casos.

Ao Wilhermo Torres, que me ajudou a montar o meu banco de dados, ensinou-me a fotografar e colecionou esfregaços citológicos para mim. Hoje, ele também é um admirador da Citopatologia!

À Maria Midori M. Piragibe e Norma Império Meyrelles, que me substituíram, diversas vezes, na PAAF, para que eu conseguisse frequentar as aulas da pós-graduação e, ainda, a Maria Lúcia Montenegro e a Marúcia, pela força que me deram.

Ao Dr. Paulo Antonio Faria, chefe do nosso DIPAT, que fez “vistas grossas” às minhas ausências. Ele sabia que era por uma causa nobre! Obrigada, Paulo pela ajuda na orientação que você me deu por ocasião da pesquisa realizada entre os patologistas sobre a aplicação da citopatologia intraoperatória.

Às minhas grandes amigas Elisabete Carvalho, Vera Lúcia Uchoa, Tânia Orfaliais, Cacilda Walter e Bernadete Prado, pela ajuda, compreensão e palavras de incentivo.

Aos queridos funcionários do Laboratório Diagnose e do INCA - Pedrinho, Luisa Helena, Marcelo, Rafaela, Glória, Marcílio, Ricardo, Kathyana, João Batista, Cid, Gildete Moraes e Fátima - pelo apoio técnico. Nossa, vocês foram demais!

Aos meus amigos cirurgiões, pelas palavras de incentivo e pelo interesse na Citopatologia, valorizando-a.

À nossa querida Thereza, secretária da Pós-Graduação, amiga e paciente, pela colaboração técnica.

À Ana Lucia Telles que cuidou deste trabalho, pacientemente, digitando-o e formatando-o , com muita competência, alterando-o inúmeras vezes.

Ao Professor Gilberto Ferreira Bartholo, que, pacientemente, disponibilizou seu tempo para corrigir todo o texto.

Aos Professores Doutores que compuseram a banca examinadora, pela disponibilidade, críticas construtivas e tempo dispensado.

Aos pacientes, que, através da sua dor e sofrimento, permitiram e colaboraram, indiretamente, para a realização deste estudo. Que Deus os ilumine!

A todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste estudo,

*“O tempo é muito lento para os que esperam,
Muito rápido para os que têm medo,
Muito longo para os que lamentam,
Muito curto para os que festejam,
Mas, para os que amam, o tempo é eterno.”*

(Shakespeare)

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES	300
LISTA DE TABELAS	302
LISTA DE GRÁFICOS	14
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	3315
RESUMO.....	16
ABSTRACT.....	357
1 INTRODUÇÃO	18
2 REVISÃO DA LITERATURA – HISTÓRICO	26
2.1 SÉCULOS XVIII / XIX	26
2.2 SÉCULO XX	28
2.3 DÉCADA: 1950	32
2.4 DÉCADA: 1960	32
2.5 DÉCADA: 1970	33
2.6 DÉCADA: 1980	36
2.7 DÉCADA: 1990	43
2.8 SÉCULO XXI	48
3 OBJETIVOS.....	58
3.1 OBJETIVO GERAL	58
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	58
4 MATERIAL E MÉTODOS	59
4.1 DESENHO DO ESTUDO	59
4.2 CASUÍSTICA	60
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO	61
4.4 INFORMAÇÕES CLÍNICAS, RADIOLÓGICAS E CIRÚRGICAS	62
4.5 ROTINA DOS EXAMES	62
4.5.1 Rotina do exame intraoperatório: no centro cirúrgico	62
4.5.2 Rotina do exame histopatológico: no laboratório.....	63
4.6 CONFECÇÃO DOS ESFREGAÇOS CITOPATOLÓGICOS	64
4.6.1 Métodos de Coleta	64
4.6.2 Fixação e coloração dos esfregaços citopatológicos	67
4.7 INTERPRETAÇÃO DA CITOMORFOLOGIA	68
4.7.1 Celularidade da Lesão	68

4.7.2	Características da célula-alvo	70
4.7.3	Disposição Celular	77
4.7.4	Presença de Outros Tipos Celulares (FIG.38-43)	82
4.7.5	Material de Fundo do Esfregaço (“background”).....	85
4.8	EXAME MACROSCÓPICO	90
4.9	COMPOSIÇÃO DO BANCO DE DADOS.....	91
4.10	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	92
4.11	BUSCA DA LITERATURA	95
5	RESULTADOS.....	96
5.1	USO DA CITOPATOLOGIA INTRAOPERATÓRIA PELOS PATOLOGISTAS SÓCIOS DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGISTAS	96
5.2	BANCO DE DADOS.....	98
5.3	PERFIL DA AMOSTRA.....	102
5.4	SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	107
5.5	CONCORDÂNCIA E DISCORDÂNCIA ENTRE MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	113
5.6	CASOS DISCORDANTES ENTRE A CITOPATOLOGIA INTRAOPERATÓRIA E O EXAME HISTOPATOLÓGICO	117
6	DISCUSSÃO	118
6.1	USO DA CITOPATOLOGIA INTRAOPERATÓRIA NO BRASIL.....	118
6.2	O BANCO DE DADOS E A PROPOSTA DE SUA IMPLANTAÇÃO INSTITUCIONALMENTE.....	120
6.3	PERFIL DA AMOSTRA.....	123
6.3.1	Dados epidemiológicos descritivos	123
6.3.2	Técnicas de Coleta.....	129
6.4	SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DA CITOPATOLOGIA COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO NAS CONSULTAS INTRAOPERATÓRIAS E CONCORDÂNCIA ENTRE OS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	139
6.5	CONCORDÂNCIA E DISCORDÂNCIA ENTRE OS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	143
6.6	CASOS DISCORDANTES ENTRE A CITOPATOLOGIA INTRAOPERATÓRIA E O EXAME HISTOPATOLÓGICO	145
7	CONCLUSÃO	154
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	159
	APÊNDICE 1	159

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1	36
FIGURA 2	66
FIGURA 3	67
FIGURA 4 CELULARIDADE LEVE	69
FIGURA 5 CELULARIDADE MODERADA	69
FIGURA 6 CELULARIDADE ACENTUADA	69
FIGURA 7 TAMANHO NUCLEAR	71
FIGURA 8 NISOCARIOSE/ANISOCITOSE.....	71
FIGURA 9 FORMA DO NÚCLEO.....	71
FIGURA 10 PLEOMORFISMO NUCLEAR.....	72
FIGURA 11 CONTORNO NUCLEAR	72
FIGURA 12 PROTRUSÃO DA MEMBRANA NUCLEAR	72
FIGURA 13 SULCOS, INCLUSÕES E IRREGULARIDADES DA MEMBRANA	73
FIGURA 14 POSIÇÃO NUCLEAR	73
FIGURA 15 PADRÃO CROMATÍNICO “SALT AND PEPPER”	73
FIGURA 16 NÚCLEOS ÚNICOS OU MULTINUCLEAÇÃO.....	74
FIGURA 17 PRESENÇA OU NÃO DE NUCLÉOLOS PROEMINENTES E EOSINOFÍLICOS.....	74
FIGURA 18 MITOSES TÍPICAS E ATÍPICAS.....	74
FIGURA 19 QUANTIDADE VARIADA	75
FIGURA 20 RELAÇÃO NÚCLEO/CITOPLASMA.....	75
FIGURA 21 CERATINIZAÇÃO	75
FIGURA 22 CÉLULAS PRODUTORAS DE MUCINA.....	76
FIGURA 23 DIFERENTES TIPOS DE CITOPLASMA.	76
FIGURA 24 FORMA (FUSIFORME, REDONDO, POLIGINAL)	76
FIGURA 25 CÉLULAS DISPOSTAS ISOLADAMENTE.....	78
FIGURA 26 GRUPAMENTOS PAPILÍFEROS.....	78
FIGURA 27 GRUPAMENTOS ÁCINARES.....	78
FIGURA 28 MICROFOLÍCULOS.....	79
FIGURA 29 GRANDES FOLÍCULOS.....	79
FIGURA 30 PRESENÇA DE PÉROLAS CÓRNEAS.....	79
FIGURA 31 “LENÇÓIS” EM MONOCAMADAS	80

FIGURA 32 “GRUPAMENTOS SINCICIAIS”	80
FIGURA 33 “FILA INDIANA”	80
FIGURA 34 “AMOLDAMENTO NUCLEAR”	81
FIGURA 35 ”FORMAÇÃO DE ROSETAS“	81
FIGURA 36 “FEIXES CELULARES”	81
FIGURA 37 “TRANSGRESSING AND PERIPHERAL ENDOTHELIUM”	82
FIGURA 38 EXSUDATO INFLAMATÓRIO.	83
FIGURA 39 PRESENÇA DE HISTIÓCITOS COM CITOPLASMA VESICULAR AO LADO DE NUMEROSAS HEMÁCIAS.	83
FIGURA 40 CÉLULAS EPITELIOIDES COM CITOPLASMA DELICADO, OBSERVANDO-SE NÚCLEOS RENIFORMES.	83
FIGURA 41 CÉLULAS GIGANTES MULTINUCLEADAS COM CITOPLASMA DELICADO ORA DENSO ORA VESICULAR.	83
FIGURA 42 INFILTRADO MISTO LINFÓCITOS E NUMEROSOS EOSINÓFILOS, ALÉM DE ALGUNS MACRÓFAGOS.	84
FIGURA 43 INFILTRADO LINFOPLASMOCITÁRIO EM CASO DE TIREOIDITE DE HASHIMOTO.	84
FIGURA 44 PRESENÇA DE MICROCALCIFICAÇÕES	86
FIGURA 45 NECROSE CASEOSA	86
FIGURA 46 FUNDO CONDROMIXOIDE	86
FIGURA 47 ASPECTO TIGROIDE	87
FIGURA 48 NECROSE TUMORAL	87
FIGURA 49 DEGENERAÇÃO CÍSTICA.	87
FIGURA 50 FUNDO COM PRESENÇA DE COLOIDE	88
FIGURA 51 FUNDO COM PRESENÇA DE AMILOIDE.	88
FIGURA 52 FUNDO INFLAMATÓRIO	88
FIGURA 53 FUNDO OBSERVADO NOS TUMORES ODONTOGÊNICOS	89
FIGURA 54 NECROSE DO TUMOR CEREBRAL	89
FIGURA 55 CORPOS PSAMOMATOSOS.	89
FIGURA 56 FUNDO FIBRILAR	90

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 Primeiros Estudos Publicados em Citopatologia Intraoperatória.....	31
TABELA 2 Citopatologia Intraoperatória (Grandes Séries Publicadas)	42
TABELA 3 Citopatologia Intraoperatória (contribuição brasileira).....	54
TABELA 4 Prática de Consultas Intraoperatórias	97
TABELA 5 Número de Médicos Patologistas segundo a Região de Atuação	97
TABELA 6 Número de Médicos Patologistas segundo o Estado de Atuação	97
TABELA 7 Uso da Citopatologia no Estudo dos Linfonodos Sentinelas.....	98
TABELA 8 Uso da Citopatologia no Estudo dos Tumores Cerebrais	98
TABELA 9 Comparação entre o diagnóstico citopatológico e as atipia nucleares....	100
TABELA 10 Fundo do esfregaço citopatológico, segundo o diagnóstico.....	101
TABELA 11 Distribuição de lesões por órgãos/sistemas e sexo	104
TABELA 12 Distribuição dos diagnósticos histopatológicos por órgãos mais frequentemente acometidos pelas lesões avaliadas.....	104
TABELA 13 Distribuição dos diagnósticos em homens na faixa etária de 60 a 69 anos por ordem de frequência.	105
TABELA 14 Distribuição dos diagnósticos em mulheres na faixa etária de 50 a 59 anos por ordem de frequência.	105
TABELA 15 Distribuição dos casos de tireoidite de Hashimoto por sexo	106
TABELA 16 Distribuição dos casos de Carcinoma Papilífero de tireoide por sexo ..	106
TABELA 17 Frequência e percentual dos principais órgãos por tipo de coleta	107
TABELA 18 Distribuição do perfil da amostra segundo os métodos diagnósticos...	108
TABELA 19 Distribuição dos diagnósticos benignos e malignos alcançados pela Citopatologia Intraoperatória e pelo Exame Histopatológico	108
TABELA 20 Distribuição dos diagnósticos benignos e malignos alcançados pelo Exame de Congelação e pelo Exame Histopatológico	110
TABELA 21 Distribuição dos diagnósticos benignos e malignos alcançados pelo Exame por Congelação e pela Citopatologia Intraoperatória	112
TABELA 22 Concordância e discordância diagnósticas entre a citopatologia intraoperatória e o exame de congelação	114
TABELA 23 Concordância e discordância diagnósticas entre o exame de congelação e o exame histopatológico.....	114
TABELA 24 Concordância e discordância entre os três métodos diagnósticos.....	115

TABELA 25 Patologias com diagnósticos inconclusivos pela citopatologia intraoperatória.....	116
TABELA 26 Patologias com diagnósticos inconclusivos pelo exame de congelação	116
TABELA 27 Discordância entre o exame histopatológico e a citopatologia intraoperatória.....	117

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1	Distribuição da celularidade nos casos benignos estudados.	99
GRÁFICO 2	Distribuição da celularidade nos casos malignos estudados.	99
GRÁFICO 3	Distribuição da celularidade nos casos inconclusivos estudados.	100
GRÁFICO 4	Distribuição dos pacientes segundo a idade (n = 2.000).....	102
GRÁFICO 5	Distribuição comparativa da idade entre os dois sexos.....	103
GRÁFICO 6	Distribuição da frequência e percentual do tipo de coleta	106
GRÁFICO 7	Concordância e discordância diagnósticas.....	114

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

01.	AIDS	síndrome da imunodeficiência adquirida
02.	AP	adenoma pleomórfico
03.	BOOP	bronquiolite obliterante – pneumonia em organização
04.	CDI	carcinoma ductal infiltrante
05.	CI	citopatologia intraoperatória
06.	DIPAT	Divisão de Patologia
07.	DNT	tumor desembrioplástico neuroepitelial
08.	EC	exame por congelação
09.	EH	exame histopatológico
10.	EI	exame intraoperatório
11.	EM	exame macroscópico
12.	GIST	tumor estromal gastrointestinal
13.	HE	hematoxilina e eosina
14.	HIV	vírus da imunodeficiência humana
15.	HLR	hiperplasia linfóide reacional
16.	IMQ	imuno-histoquímica
17.	INCA	Instituto Nacional de Câncer
18.	LH	linfoma de Hodgkin
19.	LMP	leucoencefalopatia multifocal progressiva
20.	LNH	linfoma não Hodgkin
21.	LS	linfonodo sentinela
22.	N/C	relação núcleo-citoplasma
23.	PAAF	punção aspirativa por agulha fina
24.	SBP	Sociedade Brasileira de Patologia
25.	SNC	sistema nervoso central

RESUMO

Introdução: O exame por congelação (EC) é muito importante como diagnóstico intraoperatório, porém não é o único método capaz de informar sobre a natureza da lesão. A citopatologia intraoperatória (CI) também pode ser utilizada na consulta intraoperatória, porém ainda não alcançou o espaço que merece como um eficiente método diagnóstico. **Objetivo geral:** demonstrar que a CI é um método diagnóstico tão eficiente quanto o EC. **Objetivos específicos:** investigar o uso da CI entre os patologistas; construir um banco de dados; estabelecer o perfil da amostra: dados epidemiológicos, técnicas de coleta e métodos diagnósticos; avaliar a sensibilidade e a especificidade da CI e do EC, considerando o exame histopatológico (EH) como padrão-ouro (p-o); avaliar a sensibilidade e a especificidade da CI, considerando o EC como p-o; avaliar a concordância diagnóstica entre: CI e EC; CI e EH; EC e EH; CI, EC e EH, simultaneamente; relatar os casos onde houve discordância diagnóstica entre a CI e o EH (maligno *versus* benignos). **Material e Métodos:** Entre 1993 e 2006 foram obtidos esfregaços citopatológicos de 2.000 espécimes cirúrgicos não-fixados, de diferentes órgãos de pacientes do Instituto Nacional do Câncer e do Laboratório Diagnóstico de Patologia Cirúrgica e Citopatologia. **Métodos de coleta:** raspado, esfregaço, citoimpressão, punção aspirativa por agulha fina e rolamento. **Concordância diagnóstica** avaliada pela concordância exata e pelo coeficiente kappa de Cohen. **Acurácia dos métodos diagnósticos em relação ao p-o** evidenciada pelos parâmetros: sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo. **Decisões estatísticas** tomadas ao nível de significância de 5%. **Resultados:** Devido à baixa adesão (12%) dos patologistas, a investigação sobre o uso da CI foi inconclusiva. **Perfil da amostra:** 1.262 pacientes do sexo feminino (63%); maioria entre a 5ª e 8ª décadas; órgãos e/ou sistemas mais estudados: tireoide (27,3%), órgãos linfoides (13,5%), trato respiratório (11,2%), mama (9,6%) e sistema nervoso central (6,4%); o raspado foi usado em 87,3% dos casos; critérios usados na avaliação da citomorfologia: celularidade, características da célula-alvo, disposição celular, células associadas e fundo do esfregaço; diagnósticos mais frequentes: bócio nodular, carcinoma papilífero de tireoide (mulheres) e adenocarcinoma primário e metastático (homens). **Alta acurácia tanto na CI quanto no EC, em relação ao EH (p-o):** sensibilidade 98,2% e especificidade 98,5%; sensibilidade 97,7% e especificidade 98,8%, respectivamente. **Alta acurácia entre CI e EC (p-o):** sensibilidade 99,3% e especificidade 99,1%. **Concordância diagnóstica:** entre CI e EC 88,8%; entre CI e EH 89,2%; entre EC e EH 87,6% e concordância simultânea entre os três métodos 77,3%. A CI foi inconclusiva em 9% dos casos e o EC, em 10,7%. **Diagnósticos discordantes entre CI e EH:** linfoma não Hodgkin *versus* hiperplasia reacional; microcarcinoma papilífero de tireoide *versus* lesão benigna e adenocarcinoma *versus* lesão benigna. **Conclusões:** a CI é um método diagnóstico tão eficiente quanto o EC. As altas acurácias da CI em relação ao EH e ao EC, associadas aos altos índices de concordância entre CI e EC, CI e EH, EC e EH e os três métodos simultaneamente, informam que os três métodos diagnósticos se equivalem.

Palavras-chaves: consulta intraoperatória; citopatologia intraoperatória; exame por congelação; raspado (“scrape”); citoimpressão (“imprint”); compressão (“squash”); punção aspirativa por agulha fina; rolamento (“roll on”).

ABSTRACT

Conventional frozen section (FS) examination is considered pivotal in intraoperative consultation; however, it is not the only method that the surgeon has in order to obtain information about the nature of the disease, resection margins or adequacy of the tissue for the diagnosis. Nowadays, cytopathology can also be utilized for intraoperative diagnosis. The aim of this study are: to demonstrate that intraoperative cytopathology (IC) is a diagnostic method as efficient as conventional FS; to evaluate the use of IC among Brazilian pathologists; to build a database with information about the cases selected for the study and make them available for institutional use; to establish the profile of the cases, including epidemiologic and laboratorial data, and diagnostic technique; to evaluate the sensitivity and specificity of IC and conventional FS, using permanent histopathologic examination as gold standard; to evaluate the sensitivity and specificity of IC, using conventional FS as gold standard; to evaluate the diagnostic concordance and discordance between: the IC and conventional FS, and permanent histopathologic examination, conventional FS and permanent histopathologic examination, the three forms of exam; cite the cases in which there are discordances in the IC (benign versus malignant). The material for this study was obtained from the surgical pathology files of the National Cancer Institute and Laboratório Diagnose (Rio de Janeiro, Brazil) between 1993 / 2006. Two thousand cases composed of cytopathology specimens were retrieved and included several different organ systems. A questionnaire was sent by e-mail to pathologists affiliated to the Brazilian Society of Pathology in an attempt to estimate how many use IC routinely. The methods used to obtain the specimen included scrape, squash, imprint, fine needle aspiration biopsy and roll-on. The organ systems most commonly examined included: thyroid (27.3%), hematolymphoid organs (13.5%), respiratory tract (11.2%), breast (9.6%) and central nervous system (6.4%). The cytomorphologic evaluation included cellularity, characteristics of the cells of interest, cellular arrangements and background (inflammation, necrosis, matrix). The following results were obtained: low level of response in the questionnaire (only 12% of pathologists answered) and, therefore, was inconclusive; 63% were females and 37% males; majority of patients between 5th and 8th decades of life; 87.3% of samples were obtained by scrape method; the histopathologic diagnoses most often rendered were nodular goiter and papillary carcinoma of thyroid in women, and primary and metastatic adenocarcinoma in men; high level of accuracy was identified both in IC and conventional FS when compared to permanent histopathologic examination: sensitivity=98.2% and specificity=98.5%, and sensitivity=97.7% and specificity=98.8%, respectively; high level of accuracy was observed between IC and conventional FS (when used as gold standard): sensitivity=99.3% and specificity=99.1%; diagnostic concordance between IC and conventional FS (88.8%), between IC and permanent histopathologic examination (89.9%), between conventional FS and permanent histopathologic examination (87.8%), and simultaneous concordance between the 3 methods; IC was inconclusive in 9% of cases and conventional FS was inconclusive in 10.7% of cases; the most common equivocal diagnosis in IC were non Hodgkin lymphoma (versus reactive hyperplasia), papillary microcarcinoma of thyroid (versus benign) and adenocarcinoma (versus malignant). In conclusion, IC is as efficient as conventional FS as a diagnostic method, and can be used isolated and/or in association to conventional FS.

Key words: intraoperative consultation, intraoperative cytopathology, frozen section, scrape, imprint, squash, fine needle aspiration biopsy, roll on.

1 INTRODUÇÃO

Dentre as atividades exercidas pelo patologista, o **exame intraoperatório** (EI) é um dos procedimentos mais importantes e difíceis que aquele enfrenta na sua vida profissional diária (JENNINGS & LANDERS, 1957; ACS *et al.*, 2002). O EI avalia o processo patológico que compromete um determinado espécime cirúrgico, fornecendo diagnóstico imediato. Para obtê-lo, as técnicas mais usadas são o **exame por congelação** (EC) e a **citopatologia intraoperatória** (CI), acompanhados pelo **exame macroscópico** (EM), que auxilia muitíssimo na formulação das hipóteses diagnósticas (WEIDNER *et al.*, 2009).

O EI é um procedimento laborioso, que requer, do patologista experiência, conhecimento de clínica médica, de citopatologia e de patologia, estando incluída a capacidade de tomar decisões rápidas, por vezes sob estresse, acompanhadas por um bom julgamento e atitude conservadora, mas não excessiva, respeitando e conhecendo as limitações do método (ROSAI, 2004). Patologistas e cirurgiões devem estar certos da necessidade do EI, isto é, se este deve ser realizado ou não e

Introdução

se seu resultado irá influenciar o procedimento cirúrgico. Se a resposta for negativa, o procedimento não estará indicado (NAKAZAWA *et al.*, 1968).

A princípio, nos anos de 1960, Lauren V. Ackerman, emérito professor e grande pesquisador da patologia cirúrgica, achava que o único propósito da consulta intraoperatória era “tomar uma decisão terapêutica” (ACS *et al.*, 2002). Todavia, hoje, este propósito mudou, devido aos procedimentos cirúrgicos de estadiamento, associados à necessidade de se obter material à fresco para estudos mais sofisticados, como, por exemplo, imuno-histoquímica (IHQ) e biologia molecular (WICK, 1995). Em um futuro muito próximo, outras necessidades estarão, com certeza, rotineiramente, relacionadas com o EI, como os métodos moleculares e o estudo do perfil genético e proteômico (ACS *et al.*, 2002).

De acordo com ACS *et al.*, (2002), os propósitos legítimos do EI são: (a) estabelecer se o tecido obtido contém material suficiente para o diagnóstico, mesmo que este não possa ser feito naquele momento, ou se uma amostra adicional está indicada; (b) estabelecer a natureza da lesão sempre que possível; (c) determinar a extensão da doença; (d) determinar a adequabilidade das margens cirúrgicas; (e) verificar se o tecido obtido é suficiente para outros estudos complementares e, por fim, (f) avaliar a patogênese de um achado acidental. O importante é que a consulta intraoperatória seja eficiente, prevenindo-se super ou subtratamentos e, principalmente, evitando-se o retorno do paciente à sala de cirurgia (HOWANITZ *et al.*, 1990; TAXY *et al.*, 2010). As indicações e limitações do EI variam de órgão para órgão e de uma técnica diagnóstica para outra (ROSAI, 2004).

Introdução

É importante reafirmar que, decididamente, o objetivo real do EI é influenciar o curso da cirurgia (ROSAI, 2004). Muitas vezes, informar ao cirurgião que é necessário “ampliar as margens cirúrgicas”, “fazer uma lobectomia” ou “parar naquele ponto” talvez seja mais útil do que formular um diagnóstico microscópico sofisticado. Ser capaz de dar um conselho pertinente requer conhecimento médico, que pode transcender as habilidades morfológicas puras (ROSAI, 2004).

Tradicionalmente, desde o início do século passado, o EC era sinônimo de diagnóstico intraoperatório e era considerada a única técnica capaz de fornecer a resposta fidedigna e necessária para guiar o cirurgião durante o ato cirúrgico (JENNINGS & LANDERS, 1957; CHAMPAKAM *et al.*, 1982). Esta técnica diagnóstica foi a primeira que se consolidou, tornando-se muito familiar entre cirurgiões e patologistas na arte de fornecer o diagnóstico imediato. O EC ainda é bastante usado rotineiramente em todo o mundo, tendo sofrido poucas modificações até os nossos dias (JENNINGS & LANDERS, 1957; HOWANITZ *et al.*, 1990). Na Mayo Clinic (EUA) o EC é usado de forma intensa e, muitas vezes, como exame definitivo. Lá, iniciou-se como prática rotineira para diagnóstico intraoperatório rápido, em 1905, com o Dr. Louis B. Wilson (KEENEY & LESLIE, 2008).

Paulatinamente, contudo, modificando o panorama anterior, a CI tem se revelado eficiente no fornecimento do diagnóstico imediato, sendo praticada em diversos centros cirúrgicos de muitos hospitais do mundo inteiro (LEE, 1982; SHIDHAM *et al.*, 1984; SILVERMAN *et al.*, 1989; FIRLIK *et al.*, 1999). Atualmente, o diagnóstico intraoperatório não é mais sinônimo de EC. Hoje, a consulta intraoperatória pode ser realizada através do EC e/ou CI. O patologista pode contar

Introdução

tanto com a poderosa arquitetura tissular própria do EC como com detalhes celulares fidedignos e preciosos que a técnica da CI pode fornecer (BURGER, 1985). A CI, obtida através de diferentes métodos de coleta dos espécimes a fresco, pode adicionar informações ao EC, deixando evidente a necessidade da associação de ambas as técnicas diagnósticas (ESTEBAN *et al.*, 1987; MAIR *et al.*, 1991; ONESON *et al.*, 1989).

Embora a CI seja reconhecida há muitos anos, o fato é que poucos patologistas a aplicam de modo rotineiro, provavelmente, por falta de conhecimento e habilidade diagnóstica nesta área (WILKERSON & BONNIN, 1987). VRBIN *et al.*, (2005), enfatizam que a correlação cito-histológica pode ser usada como um detector de erro e uma arma de prevenção, podendo ser um componente do arsenal de segurança do paciente e do laboratório. É necessário que se declare, mais convincentemente, o valor da CI, assim como suas limitações e vantagens, esclarecendo e encorajando o seu uso, principalmente, devido às contribuições morfológicas que é capaz de fornecer (CARTWRIGHT & HOWELL, 1993).

A CI vinha mostrando ser uma ferramenta diagnóstica confiável, simples e rápida, principalmente, com o surgimento, nas últimas décadas, das cirurgias laparoscópicas e das biópsias estereotáxicas (SIDAWY & JANNOTTA, 1997; ROSAI, 2004). O patologista recebe, frequentemente, fragmentos, cada vez menores, de tecido e estes necessitam de diagnósticos precisos, além de preservação correta, para que os cortes de parafina venham confirmar o primeiro diagnóstico e possam ainda ser utilizados para outros exames mais delicados (ROSAI, 2004). Em resumo, a citopatologia é um caminho alternativo para se obter

Introdução

preparados de alta qualidade, levando ao diagnóstico e evitando os indesejáveis artefatos que o congelamento do tecido ocasiona (ROSAI, 2004). Essas distorções arquiteturais tissulares, causadas pela baixa temperatura no EC, provocam condições subótimas ao tecido e, conseqüentemente, prejudicam o diagnóstico final nos cortes de parafina, comprometendo, por exemplo, o resultado do exame IHQ (SIDAWY & JANNOTTA, 1997; ROSAI, 2004). Também já é reconhecido o valor da CI nos casos dos linfonodos sentinelas, quando se necessita preservar o tecido para os cortes permanentes de parafina (USMAN *et al.*, 1999).

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) mudou o perfil da citopatologia moderna, dando-lhe um caráter multidisciplinar, no qual os aspectos citológicos são interpretados associados aos clínicos, histopatológicos, imunocitoquímicos, radiológicos e, até mesmo, aos da patologia molecular. Neste contexto, a CI pode oferecer importante contribuição, através dos vários aspectos complementares que oferece (POMAR, 2003).

O desenvolvimento da citopatologia moderna está associado ao exercício de correlação sistemática (KOCJAN, 2006). O modo mais fácil e objetivo de treinar a habilidade citodiagnóstica é aplicar a comparação direta, confeccionando-se esfregaços de todo material a fresco como, por exemplo, das biópsias intraoperatórias, das punções aspirativas e das peças de necrópsias. E, com a divulgação de vários estudos, enriquecendo mais e mais a morfologia de diferentes e raras patologias, o universo citodiagnóstico tem se ampliado significativamente (BLANDAMURA *et al.*, 1995; NG, 1995; DOMSON & WAKELY, 1997; AGUILAR-DIOSDADO *et al.*, 1997; DI STEFANO *et al.*, 1998; FUKUOKA *et al.*, 2000; BLEGGI-

Introdução

TORRES *et al.*, 2002; CORREIA *et al.*, 2005; KLYSIK *et al.*, 2009; SAHU *et al.*, 2009). Uma das maiores funções da CI na rotina de tecidos frescos é o aprendizado que enriquecerá a vida profissional dos futuros patologistas (POMAR, 2003). A Citopatologia, como tantos outros campos da Medicina, é Arte e Ciência, que se entrelaçam de maneira íntima, superpondo-se, fortalecendo-se, para alcançar um ponto fundamental, que é o mais importante ato da profissão médica: o diagnóstico.

NATHWANI *et al.*, (2007) comentam, ainda, que a prática habilidosa desta arte precisa ser cuidadosamente ensinada pelos subespecialistas, lembrando-se que, em Patologia, o processo do aprendizado é lento, metódico e caprichoso. Acrescentam ainda que, para a obtenção de uma experiência profunda, é necessária uma exposição diária a um grande volume de casos e, só assim, as imagens dos aspectos morfológicos das diferentes lesões ficariam impressas na memória e, futuramente, quando se fizesse necessário, elas seriam usadas. Para que a impressão das imagens cito ou histomorfológicas sejam feitas, elas precisam ser estudadas cuidadosamente, criticamente e repetidamente. A oportunidade para esta prática pode ser fornecida pela CI, devido à facilidade de se obter rico material de diferentes áreas de um mesmo tumor.

NATHWANI *et al.*, (2007) concluíram, com muita propriedade, sobre o processo de amadurecimento do conhecimento do patologista, que *“Nós não sabemos o que nós não sabemos. Nós reconhecemos o que nós sabemos e não reconhecemos o que não sabemos. E quanto mais nós soubermos, mais nós reconheceremos”*.

Introdução

Deve-se destacar a superioridade da CI em diversas situações já reconhecidas entre os patologistas, a saber: a) nos fragmentos muito pequenos; b) nos materiais necróticos e friáveis; c) em materiais calcificados; d) em margens cirúrgicas ósseas; e) em algumas lesões ósseas; f) nas doenças dos linfonodos; g) nos linfonodos sentinelas, e h) nos tumores cerebrais (FLORELL *et al.*, 2001; MAHMOOD *et al.*, 2004; BLEGGI-TORRES *et al.*, 2001; SHIVER *et al.*, 2002; GALLEGOS-HERNÁNDEZ, 2004). Com a habilidade técnica e diagnóstica desenvolvida através da CI, diagnósticos importantes e necessários numa autópsia podem ser obtidos imediatamente, permitindo complementar o atestado de óbito, evitando-se a ansiedade da família do paciente e do próprio patologista responsável pelo caso (SCHNADIG *et al.*, 2007).

O EM das biópsias e peças cirúrgicas é fundamental para uma boa condução do diagnóstico, pois, entre outras coisas, cabe ao patologista selecionar, no espécime recebido, as áreas que serão examinadas, microscopicamente (ROSAI, 2004). O EM orienta, ainda, tanto o EC quanto a CI. As características macroscópicas da lesão são muito úteis no estudo da peça cirúrgica e, conseqüentemente, na formulação do diagnóstico. As informações obtidas com o EM da lesão, (por exemplo, localização, tamanho, peso, cor, consistência e aspecto da superfície de corte) se juntam às informações clínicas, de imagem e àquelas obtidas durante o ato cirúrgico para formulação da hipótese diagnóstica (LESTER, 2001).

Pode-se dizer que a consulta intraoperatória é uma das atividades mais importantes do programa de treinamento do patologista. É o momento em que várias

Introdução

ações estão envolvidas ao mesmo tempo, desde a triagem do tecido enviado a fresco para estudos especiais, passando-se pelo exame macroscópico cuidadoso, à seleção de uma área representativa da lesão que levará ao diagnóstico final. Taxy *et al.*, (2010), afirmam que as consequências podem ser seriamente dramáticas no ato de diagnosticar e, conhecendo o potencial da citopatologia intraoperatória como um importante método diagnóstico, confiável, econômico, rápido e, principalmente, contando com as informações citomorfológicas que possui uma reproduzibilidade incontestável, decidiu-se pela divulgação de mais um estudo sobre esta útil ferramenta diagnóstica que pode minimizar este momento, além de poupar o tecido dos artefatos do congelamento.

Em resumo, a realização da consulta intraoperatória, usando-se a CI isoladamente ou associada ao EC, tem se mostrado útil e a sua prática cotidiana enriquece, com detalhes citomorfológicos preciosos, a arquitetura tecidual do exame por congelação, colaborando decisivamente na elaboração do diagnóstico (SCUCCHI *et al.*, 1997; BATOROEV & NGUYEN, 2006; PATEL *et al.*, 2009; FUJISHIMA *et al.*, 2009). Entretanto, o seu uso **como técnica diagnóstica confiável** ainda não está estabelecido na rotina diagnóstica. Deste modo, justifica-se a análise e divulgação de grandes casuísticas que possam oferecer dados consistentes a respeito da eficiência diagnóstica da citopatologia intraoperatória.

2 REVISÃO DA LITERATURA – HISTÓRICO

2.1 SÉCULOS XVIII / XIX

A história do diagnóstico através das células nos faz voltar a JOSEPH VON GERLACH (1958), professor de Fisiologia e Anatomia, na Universidade de Erlangen, na Bavária. Gerlach descobriu, acidentalmente, uma melhor diferenciação das células nervosas e das fibras, nunca observada antes, após deixar um cerebelo, fixado em bicromato de potássio, passar a noite numa solução diluída de amônia carmim. Gierke, acreditando que Gerlach tivesse sido o primeiro a corar os cortes histológicos, escreveu, 25 anos depois, a história da coloração das células, para celebrar a descoberta de Gerlach. Entretanto, outros pesquisadores, como HILL (1770), GOEPPERT & COHN (1849), CORTI (1851), HARTIG (1854), já haviam conseguido sucesso nas diferentes tentativas em relação às colorações celulares, (BAMFORTH & OSBORN, 1958 apud).

O sucesso e o grande mérito desses pesquisadores foram sustentados pela invenção do microscópio em 1665 por Robert Hooke. Este cientista e secretário da Royal Society de Londres desenhou e construiu um microscópio o qual ele podia ajustar o foco com uma chave de fenda. Deve-se portanto a Hooke o enorme impacto do desenvolvimento da Citopatologia (GRUNZE & SPRIGGS, 1980).

Conforme SPRIGGS (1977), anos mais tarde, na cidade de Oxford, Inglaterra, em 1847, Virchow ia se tornando um ícone da patologia, sob a influência do fisiologista Johannes Müller, o pai da microscopia médica. Virchow foi um dos primeiros que desenhou o tecido tumoral e as células neoplásicas malignas, ao escrever um artigo sobre leucemia granulocítica crônica. Naquela época, os estudiosos já sabiam que as colônias de células possuíam um arcabouço que as sustentava, formando os tecidos .

Ainda segundo SPRIGGS (1977) e LONG & COHEN (1993), estudiosos como MÜLLER (1840) e BEALE¹ (1854) demonstraram que os tumores continham células ora benignas, ora malignas. Já havia a preocupação dos autores daquela época em ilustrar as células neoplásicas, mostrando que elas eram diferentes das normais. LEBERT (1851), em suas observações, media núcleos e nucléolos, concluindo que a relação núcleo-citoplasma aumentava em favor do núcleo nas células malignas. Hoje, ainda, esse detalhe morfológico é reconhecidamente importante (BIBBO & WILBUR, 2008).

¹ Lionel S. Beale do King's College Hospital de Londres era Professor de Fisiologia, Patologia e de Medicina durante os anos de 1860. Ele preferia as ilustrações às descrições das células malignas em casos de escarro e urina deixando livros valiosos para gerações futuras de estudantes como Dudgeon e Wrigley.

2.2 SÉCULO XX

HAUPTMANN (1948), em seus estudos sobre os linfonodos, cita o empenho de Quensel, em 1928, seguidor de Virchow, ao descrever as características morfológicas das células malignas nos exsudatos. O fato é que naquela época, no início do século XX, o exame visual da célula isolada ou dos grupamentos celulares recebia, cada vez mais, atenção dos patologistas como se houvesse um mistério a ser desvendado.

Entretanto, aos poucos, os esfregaços e as citoimpressões foram sendo substituídos por finos cortes de tecido. Juntando-se a isto, os histopatologistas começaram a receber espécimes fixados, o que dificultava a confecção de esfregaços citológicos. Consequentemente, o método citológico foi sendo gradualmente abandonado em detrimento dos tecidos sólidos (SPRIGGS, 1977).

Como se pode observar, a Citopatologia é uma ciência antiga. Virchow e seus alunos assim como um grande número de eminentes patologistas, incluindo-se MacCarty, Dudgeon e James Ewing, usavam tanto a Citopatologia como a Histologia e este hábito foi cultivado até o início do século passado (HAUPTMANN, 1948; WILKERSON & BONNIN, 1987). Eles perceberam que certos aspectos morfológicos eram prontamente identificados em células isoladas, mais do que em agregados celulares organizados (MOORE & REAGAN, 1953).

Segundo BAMFORTH & OSBORN (1958), embora Gerlach não visse oposição entre a Citopatologia e a Histopatologia, a maioria dos patologistas não só abandonou a Citopatologia como lhe negou um espaço entre os métodos diagnósticos e esta atmosfera criada levou HERMANN DÜRCK² a escrever, em 1904:

“A partir do princípio de que não há nada como uma célula carcinomatosa ou uma célula sarcomatosa, o tipo de tumor sendo ele tecido conectivo ou misto, pode ser determinado apenas pelo arranjo celular com relação de uma com as outras. Por esta razão cuidado extremo é necessário ao se dar uma opinião sobre o tipo do tumor a partir do exame de células tumorais isoladas”.

Além disso, a atitude vitoriosa que pairava em 1922 colaborava com a opinião de Dürck, e Sir John Bland-Sutton³ expressou o seguinte (BAMFORTH & OSBORN, 1987):

“Na aparência de uma célula neoplásica, maligna, não há nada característico de doença, nada que possa levar um patologista a identificá-la como uma célula maligna. O câncer somente pode ser identificado em cortes, o que mostrará a relação das células umas com as outras em um agrupamento”

Estudos citológicos isolados continuaram a surgir, mas foi somente no início do século XX que o Professor Leonard Stanley Dudgeon, do St. Thoma's Hospital de Londres, mostrando interesse maior pela citopatologia publicou, juntamente com seu residente de cirurgia, Conrad Vincent Patrick, um interessante estudo sobre “A New Method for the Rapid Microscopical Diagnosis of Tumors” (DUDGEON & PATRICK, 1927).

Sete anos mais tarde, outro importante estudo foi publicado com DUDGEON & BARRET: “The Examination of Fresh Tissues by the Wet-film Method”.

² Hermann Dürk era um renomado docente de Anatomia Patológica da Universidade de Jena e “prosector” do Instituto Patológico anexo ao Hospital de Munique.

³ O primeiro cirurgião a remover um tumor de paratireoide, em 1915, em Middlesex Hospital, em Londres.

Com a publicação desses estudos, nascia a Citopatologia Intraoperatória.

Os cortes por congelação só começaram a ser amplamente usados 40 anos após WELCH (1891), ter introduzido o EC (JENNINGS & BLANDERS, 1957). Segundo BAMFORTH & OSBORN (1958), Dudgeon estudava, cuidadosamente, “as células inocentes e malignas dos tecidos”. Ele e seus colaboradores usavam, com sucesso, o método do “wet-film”⁴ e comparavam seus achados com os dos cortes de parafina. De acordo com a técnica que estes patologistas desenvolveram, o esfregaço era preparado após a raspagem da superfície da lesão e o material obtido, espalhado sobre a lâmina. Essas películas úmidas de células eram fixadas por 10 minutos em Schaudinn⁵ e os esfregaços, corados pela técnica rápida da hematoxilina e eosina (HE); as lâminas eram montadas com bálsamo do Canadá, ficando o processo completo em 10 a 15 minutos. Como resultado final, eram obtidos esfregaços, exibindo detalhes de núcleos e citoplasma muito mais claros que os cortes de parafina (DUDGEON & PATRICK, 1927). Este método permitia o diagnóstico, na sala de cirurgia, como também podia ser usado nos ambulatórios, onde Dudgeon colhia material de pele e de mucosa da boca de seus pacientes. Dudgeon examinava, ainda, uma grande variedade de material com esta técnica, tais como: escarro, fezes e líquidos pleurais. As lâminas confeccionadas nessa época, quando examinadas 30 anos depois, exibiam esfregaços em excelente estado de preservação e ainda adequados para fotomicrografias (WILKERSON & BONNIN, 1987).

⁴ Tipo de coleta obtida pelo raspado da superfície de corte do espécime cirúrgico, tipo gota espessa que após espalhada pela lâmina era mergulhada ainda úmida no fixador.

⁵ Fixador resultante da mistura de duas partes de solução de cloreto de mercúrio saturado e uma parte de álcool absoluto e ácido acético glacial, o suficiente para formar uma solução a 4%.

Os primeiros trabalhos de CI publicados por Dudgeon e vários diferentes colaboradores surgiram entre 1927 e 1935, destacando-se Patrick, Barrett e Wrigley. Esses autores descreveram os achados citomorfológicos em diferentes órgãos, destacando-se um estudo sobre mama. Com esse trabalho, Dudgeon recebeu o cognome de “pai da Citopatologia Intraoperatória”. Ele e Barrett estudaram 1.000 casos de espécimes mamários, sendo que pouco se acrescentou à observação feita sobre os aspectos citológicos de malignidade. Dudgeon ainda sistematizou, com Wrigley, os achados citológicos do carcinoma de pulmão encontrados nos escarros com os espécimes cirúrgicos desses pacientes (DUDGEON & PATRICK, 1927; DUDGEON & BARRETT, 1934; DUDGEON & WRIGLEY, 1935).(TAB.1 e 2a)

TABELA 1 Primeiros Estudos Publicados em Citopatologia Intraoperatória

Ano	Autores	Países	Nº Casos	Órgãos Estudados
1927	Dudgeon, LS & Patrick, CV	Inglaterra	200	Diversos
1932	Wrigley, AI	Inglaterra	265	Espécimes ginecológicos
1934	Dudgeon, LS & Barrett, NR	Inglaterra	1.000	Mama
1935	Dudgeon, LS & Wrigley, CJ	Inglaterra	NI*	Pulmão
1952	Dearing, R	Inglaterra	219	Linfonodos
1953	Castelain, G & Castelain, C	França	1.000	Diversos
1955	Castelain, G & Castelain, C	França	3.000	Diversos
1956	Castelain, G & Castelain, C	França	2.000	Mama
1963	Pickren, JW & Burke, EM	EUA	1.819	Diversos
1965	Tribe, CR	Inglaterra	311	Mama
1967	Mavec, P	Iugoslávia	100	Mama
1969	Sakai, Y & Lauslahti, K	Finlândia	400	Diversos
1971	Aust <i>et al.</i>	Suécia	100	Cabeça e pescoço
1974	Schricker, KT & Hermanek, P	Alemanha	500	Lesões neoplásicas e não neoplásicas
1975	Godwin, JT	EUA	NI	Diversos

NI – não informado

2.3 DÉCADA: 1950

De acordo com WILKERSON & BONNIN (1987), foram os Castelains da França que se destacaram com publicações de grandes séries nessa década. Eles fizeram uso da técnica de coloração de Romanovsky em esfregaços a seco (“air-dried”) e estudaram um total de 6.000 casos provenientes de órgãos variados, exceto o cérebro, e concluíram, após o estudo de 2.000 casos de mama, que os esfregaços citológicos ocupavam um lugar de igual importância com as técnicas patológicas clássicas para os diagnósticos das lesões mamárias, assim como para as metástases de lesões mamárias malignas.

Destacaram-se, também, dois estudos sobre o uso da citoimpressão de linfonodos, descrevendo não só as características morfológicas como também a técnica de coleta e coloração usadas (MOORE & REAGAN, 1953; ULTMANN *et al.*, 1958).

No final dessa mesma década, um estudo italiano mencionou a aplicação da citoimpressão nos tumores intracranianos (PAPO & COLOMBO, 1959).

2.4 DÉCADA: 1960

No início dessa década, surgiram estudos provenientes da América do Norte, destacando-se o de PICKREN & BURKE (1963), do Roswell Park Memorial Institute, de Buffalo, Nova York, que descreveram suas experiências com 1819

casos avaliados pela técnica citológica, comparando-os com o EC. Esse estudo foi o mais contributivo dessa década, porque eles revelaram que foram incapazes de concluir o diagnóstico somente pela citopatologia, servindo esta, entretanto, de guia, informando quando houvesse necessidade de novos cortes adicionais. Contudo, a acurácia total na definição entre aspectos morfológicos de benignidade e malignidade foi de 97,4% (TAB. 2a).

Nessa década, ainda predominavam os estudos provenientes do leste europeu, e os autores enfatizavam que a CI e o EC não eram métodos rivais e deveriam ser usados juntos em todos os casos (MAVEC, 1967; SAKAI & LAUSLAHTI, 1969).

2.5 DÉCADA: 1970

Na década de 1970, continuava tímida a participação dos Estados Unidos da América e a técnica da CI predominava nos países europeus (SAKAI & LAUSLAHTI, 1969; AUST *et al.*, 1971).

Muito embora o primeiro a introduzir a técnica de aspiração por agulha fina em 1950 tenha sido Lopez-Cardoso da Holanda, foi nessa década de 1970 que Zajicek, do Karolinska Hospital de Estocolmo, na Suécia, apresentou a citologia aspirativa à comunidade médica internacional (KOCJAN, 2006).

Revisão da Literatura

No início dos anos de 1970, havia ainda um leve domínio dos artigos sobre a aplicação da CI no estudo das lesões mamárias (TRIBE, 1965; FISHER & KLEIN, 1975; HELPAP & TSCHUBEL, 1978; SOLANKI *et al.*, 1977).

Outros órgãos começaram, então, a ser estudados em pequenas séries e notava-se interesse dos autores no estudo de outras glândulas, destacando-se os tumores de glândulas salivares, benignos e malignos, e as lesões das paratireoides e do pâncreas (AUST *et al.*, 1971; BLOUSTEIN & SILVERBERG, 1977; IHSE *et al.*, 1979).

Ainda nessa década de 1970, na Alemanha, surgia outro estudo interessante, que comparava as técnicas da CI e do EC simultaneamente. Os autores concluíram que as duas técnicas não deveriam ser usadas concomitantemente. Porém, nesse mesmo estudo, esses autores revelaram que os esfregaços citológicos eram superiores, principalmente no diagnóstico dos linfomas, e que eles eram úteis também na avaliação das lesões ósseas as quais não poderiam ser clivadas antes de serem descalcificadas (SCHRICKER & HERMANECK, 1974).

Notam-se, nessa década, vários outros estudos, destacando o valor da CI nas lesões cutâneas e nos linfonodos (DRACOPOULOU *et al.*, 1976; AGARWAL *et al.*, 1977; ABRAHAMS, 1978).

Segundo MOSS *et al.*, (1997), os primeiros a usar os esfregaços citológicos na neuropatologia foram Eisenhardt e Cushing, nos fins da década de

1920. Entretanto, foi Dorothy Russel, alguns anos mais tarde, quem fez tal técnica, renascer.

O estudo que mais se destacou nessa época foi realizado na instituição que descreveu a técnica dos esfregaços citológicos do SNC em Glasgow. Os autores estudaram 187 casos de tumores intracranianos e da coluna vertebral, tratados por craniotomia ou trepanação (“burr hole”) ⁶, confeccionando esfregaços citológicos que permitiam diagnósticos rápidos e seguros. Pela técnica cirúrgica da trepanação usada naqueles anos e com a associação da CI, os pacientes não-cirúrgicos eram poupados de craniotomias, com “ganho considerável para o paciente e para a sociedade” (MARSHALL & JENNETT, 1973; MARSHALL *et al.*, 1974).

Em 1978, destacou-se uma contribuição do Canadá, baseada em uma grande série, mencionando o porquê das vantagens dos preparados citológicos e quando estes seriam úteis para a formulação do diagnóstico (FIG.1). Estes autores declararam que em certas situações, o método da citoimpressão poderia ser superior ao exame por congelação, mas em 6% dos seus casos o EC acompanhou a CI, como nos linfomas e nos tumores de células redondas metastáticos para o linfonodo que simulavam linfoma (SUEN *et al.*, 1978) (TAB. 2a).

⁶ Trepanação (“burr hole”) é uma intervenção médica na qual um pequeno furo é realizado no crânio do paciente, expondo a duramater a fim de tratar problemas de saúde relacionados a doenças intracranianas. Punção aspirativa através deste orifício permitia retirada de pequenas biópsias para diagnóstico. Os cirurgiões modernos usam o termo craniotomia para este procedimento. Hoje o instrumental é menos traumático.

FIGURA 1 Contribuições dos preparados citológicos na formulação do diagnóstico

1. Lesões neoplásicas que simulam lesões inflamatórias, tais como adenocarcinoma pancreático ou carcinoma tipo “anel de sinete”.
2. Lesões inflamatórias que simulam lesões malignas, tais como pneumonia em organização ou histiocitose sinusal.
3. Lesões malignas restritas a pequenas áreas de grandes espécimes, tais como tumores com necrose extensa ou linfonodos com pequenos depósitos metastáticos.
4. Diagnóstico de lesões malignas em diminutos fragmentos.
5. Diagnósticos de linfoma e outros tumores de pequenas células.
6. Identificação de tecido paratireoideo.

Fonte: SUEN *et al.*, 1978

2.6 DÉCADA: 1980

Na década de 1980, cresceu muito o número de artigos dedicados à CI, chegando a mais de 80 publicações em língua inglesa, sendo notória a contribuição dos Estados Unidos da América e de países do continente asiático, como a República Popular da China, o Japão e a Índia. Destacaram-se os estudos relacionados com as linfadenopatias, as doenças pulmonares, os tumores do SNC, diferentes doenças glandulares, tumores de testículos e alguns tumores cutâneos.

Em relação aos linfonodos, nota-se grande interesse no estudo das doenças linfoproliferativas primárias (FEINBERG *et al.*, 1980; ARGANINI & DI LOLLO, 1982; OWINGS & OYAMA, 1982; WILKERSON & BONNIN, 1987; ASHA *et al.*, 1989; ANURADHA & PARTHASARATHY, 1989) e, principalmente, no poder

diagnóstico da CI nas neoplasias metastáticas (QUILL *et al.*, 1984; BHABRA *et al.*, 1989; WILKERSON & BONNIN, 1987; GENTRY, 1986; LAKSHMINARAYANAN *et al.*, 1988).

Naquela época, com o advento das cirurgias radicais, principalmente, no câncer ginecológico e prostático, como era importante o estadiamento para determinar a extensão da doença, logo alguns patologistas, como GHANDUR-MNAYMNEH & PAZ (1985) e GENTRY (1986) descobriram quão melhor era substituir o EC pela citoimpressão. Numerosos linfonodos necessitavam ser examinados e a CI era confiável, e, se corretamente realizada, a acurácia podia chegar a 100% semelhante aos cortes de parafina e, além disso, vários nódulos poderiam ser examinados de uma só vez, poupando tempo (GHANDUR-MNAYMNEH & PAZ, 1985).

Havia necessidade, entretanto, de evitar causas potenciais de erro, como:

- a) células reacionais do sistema retículo-endotelial;
- b) inclusões glandulares aberrantes;
- c) micrometástases;
- d) amostragens insatisfatórias.

Mesmo os linfonodos parcialmente substituídos por tecido adiposo podiam ser muito bem estudados pela técnica citológica (GENTRY, 1986). Apesar da simplicidade da técnica, sua rapidez de execução e os excelentes detalhes celulares, os autores reconheciam que a técnica não era completamente apreciada como merecia (QUILL *et al.*, 1984; BHABRA *et al.*, 1989). Assim também era em relação aos linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin e a algumas doenças não-neoplásicas, em que os detalhes citológicos obtidos podiam fornecer diagnósticos de certeza, mesmo na presença de necrose, calcificação ou substituição gordurosa (WILKERSON & BONNIN, 1987).

Os estudos relacionados aos espécimes pulmonares eram escassos naquela época, embora os autores apresentassem, em algumas séries, acurácia de 97,7% a 100% na CI, tanto em lesões inflamatórias como neoplásicas (CHRIST & FRY, 1986). Os esfregaços confeccionados eram, com frequência, provenientes de punções aspirativas por agulha fina, realizadas durante toracotomias e mediastinoscopias, permitindo a realização de biópsias rápidas de lesões profundas no parênquima pulmonar, poupando o tecido não envolvido (McCARTHY *et al.*, 1980; DeCARO *et al.*, 1983).

Dentre os espécimes glandulares, notou-se grande interesse pelo estudo das tireoides e os autores puderam correlacionar as citoimpressões e os materiais obtidos pela PAAF. Eles ainda compararam os aspectos citológicos das lesões benignas com as malignas (LUKÁCS *et al.*, 1983; CARAWAY *et al.*, 1993). Resumindo, a maioria dos estudiosos era de opinião que a citoimpressão melhorava o diagnóstico histológico intraoperatório, fornecendo maior quantidade de células (MASUDA *et al.*, 1988; COSTA & SIDAWY, 1989). KELLER *et al.* (1987) eram da opinião que o EC não possuía sensibilidade suficiente para determinar a extensão da ressecção, necessitando-se dos cortes definitivos de parafina.

MASUDA *et al.*, (1988) ainda introduziram a análise morfométrica assistida por computador através da citoimpressão, objetivando valor prático no diagnóstico de malignidade.

Revisão da Literatura

GEELHOED e SILVERBERG (1984) estudaram também a importância da citoimpressão no tecido paratireoideano, concluindo que era necessário reconhecer o tecido paratireoideano normal para distingui-lo do patológico. Eles afirmaram que gastavam menos que um minuto por espécime e que esta rapidez, associada à alta acurácia, favorecia o uso da CI nesta prática.

Um artigo interessante sobre neoplasia pancreática relatava as características citomorfológicas do carcinoma adenoescamoso (WILCZYNSKI *et al.*, 1984).

Vários estudos sobre o valor das citoimpressões no diagnóstico dos nódulos mamários foram descritos através pequenas séries, comparando os resultados obtidos pela CI e pelo EC (CHAMPAKAM *et al.*, 1982; SINGH *et al.*, 1982; WILKERSON & BONNIN, 1987).

ESTEBAN *et al.*, (1987) também analisaram 140 lesões mamárias, comparando o desempenho das duas técnicas (EC e CI) e concluíram que, diante de mãos experientes, as técnicas citológicas mostravam vantagens adicionais por serem mais rápidas, além de poupar o tecido para outros estudos. Acrescentaram, ainda, que ambas as técnicas poderiam ser usadas em associação, entretanto, em algumas ocasiões, a CI seria um caminho alternativo.

Um estudo sobre 42 casos de câncer de mama primários, recidivados ou metastáticos, apresentou o desempenho da citoimpressão e dos cortes de congelação na detecção de receptores hormonais esteroides (estrógeno e

progesterona) pelo método citoquímico fluorescente e por ensaio bioquímico, comparando-os entre si. Os resultados mostraram maior sensibilidade e especificidade nas citoimpressões (MASOOD & JOHNSON, 1987).

Nessa década, começaram a surgir, ainda com pequena frequência, os artigos referentes às patologias do SNC, ora descrevendo grandes séries (HITCHCOCK *et al.*, 1986; MOURIQUAND *et al.*, 1987; ASHA *et al.*, 1989; MARTINEZ *et al.*, 1988), ora relatando casos isolados (GANDOLFI, 1980; GANDOLFI *et al.*, 1983; LOESEL, 1988). Alguns estudos se destacaram mais pelas contribuições alcançadas do que, na realidade, pelo número de casos descritos (BURGER, 1985).

MARTINEZ *et al.* (1988) concluíram que a técnica da citoimpressão fornecia detalhes citológicos excelentes, complementando ou suplantando o EC e que, na maioria dos casos, um diagnóstico específico podia ser alcançado.

Destacou-se ainda o estudo de HITCHCOCK *et al.* (1986), que analisaram 100 casos de lesões intracranianas. Os autores concluíram que a técnica da CI fornecia excelentes detalhes citomorfológicos, principalmente nos tumores cerebrais com consistência macia. No ano da publicação deste estudo, Hitchcock recebeu uma interessante nota crítica do Dr. H. M. Zimmerman⁷, transcrita na íntegra:

"It is curious that smear and imprint techniques for the diagnosis of brain tumors are still evidently widely used in Europe. In the United States many years ago, we resorted to these methods of diagnosis out of necessity because rapid frozen section techniques, especially before the days of the

⁷ Harry M. Zimmerman era neuropatologista, Professor Emérito e Chairman do Departamento de Patologia do Montefiore Medical Center e do Albert Einstein College of Medicine. Nasceu na Rússia em 1901, vindo para os Estados Unidos em 1909, onde viveu até 1995, falecendo aos 93 anos de idade (Zimmerman-OBITUARY. *Neuropathol*, 90: 545-546,1995).

cryostat, were not readily available. Long ago we found that the methods employed by Hitchcock and his associates were less reliable than frozen sections; but because smears and imprints are still employed by some pathologists, it is worth publishing this paper."

Dr. Hitchcock, em uma nota editorial no mesmo artigo, respondeu prontamente a este questionamento, tentando esclarecer alguns pontos levantados pelo Dr. ZIMMERMAN :

"In our discussion we stressed the complimentary role of imprint and smear techniques to the more conventional frozen section or paraffin section. When only very small biopsy specimens are available and rapid diagnosis is required during operation, it is often impossible to prepare frozen sections of such material. In these cases, and especially with the stereotactic biopsies mentioned, the imprint and smear techniques have distinct advantages. When prepared correctly, the imprint and smear can be as accurately diagnosed as a frozen section. In Europe, where pathologists are possibly more familiar with the smear technique, it has not been our experience that the diagnosis made on such preparations is any less reliable than that made on frozen sections."

A maioria dos autores, embora, por vezes, usassem técnicas cirúrgicas diversas, concordava com MOURIQUAND *et al.*, (1987), os quais enfatizavam que os esfregaços citológicos obtidos dos tumores ou lesões cerebrais eram confiáveis e rápidos, protegiam o tecido de artefatos e eram capazes de informar a histogênese das lesões (OSTERTAG *et al.*, 1980; LIWNICZ *et al.*, 1982; WILLEMS *et al.*, 1984; SILVERMAN *et al.*, 1987; BRUNER, 1987; ASHA *et al.*, 1989). Pela primeira vez, mencionou-se a aplicação de um anticorpo monoclonal, proteína ácida fibrilar glial (GFAP) em preparados citológicos (COLLINS, 1984).

Vale destacar o estudo de BURGER (1985), que valoriza o potencial da CI como método auxiliar no EC, ao ser capaz de capturar todos os finos detalhes celulares dos esfregaços e citoimpressões não conseguidos pelo EC. Além de comentar a técnica de preparação dos esfregaços, o autor menciona, ainda, a coloração de sua preferência. Em seguida, discute a citomorfologia dos meningiomas, neurilemomas, glioblastomas, entre outros tipos de tumores. A

discussão citológica é acompanhada pelos aspectos clínicos, histológicos e radiológicos correspondentes. Pela riqueza de conteúdo sobre a morfologia dos principais tumores cerebrais, este estudo pode ser, facilmente, considerado a melhor contribuição daquela década.

Alguns autores aplicaram os raspados no estudo das lesões ósseas, não só à procura do primeiro diagnóstico como também para avaliar as alterações morfológicas pós-quimioterapia. Também, nas lesões ósseas, ficou estabelecido o valor da CI, não só na obtenção de material diagnóstico como também na clareza dos detalhes citológicos (WILKERSON & CROWELL, 1986).

TABELA 2 Citopatologia Intraoperatória (**Grandes Séries Publicadas**)

Autores	Países de Origem	Ano	Nº de Casos	Órgãos Estudados
Dudgeon and Barret	Inglaterra	1934	1.000	Mama
Castelain, Castelain	Inglaterra	1953	1.000	Diversos
Oneson, R. H.	EUA	1989	1.000	Diversos
al-Zand, Eichfeld	Alemanha	1997	1.008	Pulmão
Orki <i>et al.</i>	Turquia	2006	1.050	Linfonodo
Suen <i>et al.</i>	Canadá	1978	1.258	Diversos
Weinberg <i>et al.</i>	EUA	2004	1.713	Mama
Pickren and Burke	EUA	1963	1.800	Diversos
Castelain, Castelain	França	1955	2.000	Mama
Cox C. E. <i>et al.</i>	EUA	1991	2.137	Linfonodo sentinela
Scucchi <i>et al.</i>	Itália	1997	2.250	Diversos
Castelain, Castelain	França	1956	3.000	Diversos
Goel, D. <i>et al.</i>	Índia	2007	3.057	SNC*
Roessler, Dietrich	Austrália	2002	4.172	SNC*
Tilgner, J. <i>et al.</i>	Alemanha	2005	4.589	SNC*

* Sistema Nervoso Central

Estudos interessados na aplicação da citoimpressão nas lesões testiculares, tanto para verificar a infertilidade masculina como para reconhecer o componente celular testicular, foram identificados, declarando os autores, na época, que os esfregaços citológicos deveriam fazer parte das ferramentas usadas, pois acrescentam informações importantes neste distúrbio (PAPIC *et al.*, 1988).

Raras foram as grandes séries descritas sobre diferentes órgãos, como se observou nas décadas anteriores, valendo destacar uma proveniente do norte da China em que os autores estudaram 522 tumores variados e, histologicamente, comprovados, destacando o valor da citoimpressão na CI (LEE, 1982). (TAB. 2a)

2.7 DÉCADA: 1990

A década de 1990 pode ser considerada muito enriquecedora para a CI, destacando-se os estudos referentes ao SNC, ao pâncreas, à mama, aos linfonodos, principalmente os linfonodos sentinelas, e às doenças infecciosas. As grandes séries podiam ainda ser observadas, entretanto sem a frequência de antes, predominando as pequenas séries e os relatos de casos interessantes, além de contribuições sobre as colorações citológicas. Os países que mais contribuíram em número de artigos foram Estados Unidos, Japão, Inglaterra, Índia e Israel.

Em relação ao SNC, as grandes séries iam, gradativamente, enriquecendo as características citomorfológicas das patologias já conhecidas, mas ainda não completamente ilustradas.

Uma das maiores contribuições descritas nesta década estudou a acurácia da citoimpressão, aplicada em 595 casos de biópsias estereotáxicas, sendo a melhor concordância notada nos casos de abscessos, germinomas, linfomas, metástases e tumores gliais malignos. Os autores alcançaram uma concordância diagnóstica final de 90% entre a CI e o EC e uma sensibilidade de 96% (FIRLIK *et al.*, 1999).

Outra série importante era proveniente do Brasil e comparava os preparados citológicos de lesões do SNC e periférico com os cortes histológicos correspondentes em 307 casos consecutivos. A eficácia diagnóstica nesse grupo foi de 92,2%, predominando os tumores neuroglicais, meningiomas e meduloblastomas (TORRES & COLLAÇO, 1993).

NG (1995), KUMAR (1997) e HINTON *et al.* (1999) descreveram cerca de 40 casos de ependimomas, destacando-se seus aspectos morfológicos. Enquanto NG (1995) incluiu as variantes mixopapilar e papilar desta neoplasia, KUMAR (1997) comparou seus casos com um grupo controle contendo meningiomas, neurilemomas, astrocitomas, oligodendrogliomas, meduloblastomas, adenoma de pituitária, papiloma do plexo coroide, craniofaringioma e tumores metastáticos.

Destacaram-se, ainda, dois relatos de casos de tumores cerebrais interessantes, principalmente por serem raros. Um deles foi o xantastrocitoma pleomórfico, com incidência menor que 1% entre as neoplasias astrocíticas em um paciente de 22 anos, mimetizando um glioblastoma (KOBAYASHI *et al.*, 1999). O

outro, um rabdiossarcoma primário de meninge em que a CI pelo esfregaço mostrou detalhes morfológicos úteis que auxiliaram o diagnóstico intraoperatório.

Outras pequenas séries continuavam a surgir: a) KOBAYASHI *et al.*, (1995) estudaram os meningiomas, neurilemomas e meningiomas anaplásicos; b) NG (1995), os germinomas; c) RIAZMONTAZER & BEDAYAT (1991), os meningiomas com atipias celulares; d) NG (1998), os adenomas pituitários. Já SMITH *et al.*, (1999) dedicaram-se ao estudo do neurocitoma central, descrevendo, minuciosamente, os seus aspectos citológicos importantes, na tentativa de afastar os diagnósticos diferenciais deste tumor, principalmente, oligodendrogliomas, linfomas e outros tumores intraventriculares.

Em relação às doenças neurológicas inflamatórias, destacou-se um estudo de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), apresentando os autores 16 casos em pacientes HIV positivos, sendo relevante o diagnóstico pela CI, pois esta técnica, segundo os autores, poderia reduzir o risco de transmissão da doença (YU *et al.*, 1996). Os autores desta década envolvidos em estudos de neuropatologia tinham opiniões controversas a respeito da CI (REYES *et al.*, 1991; ROBBINS *et al.*, 1994; SLOWINSKI *et al.*, 1999).

Por unanimidade, todos os estudos sobre as lesões pancreáticas apontaram a CI, independentemente do método de coleta de material (PAAF, esfregaço ou citoimpressão), como uma técnica segura, confiável e de alta acurácia diagnóstica, com a grande vantagem de diminuir ou evitar as complicações decorrentes da biópsia (SCHADT *et al.*, 1991; EDOUTE *et al.*, 1991; MALBERGER *et*

al., 1991; KRISHNAMURTHY *et al.*, 1993; GUPTA & ALANSARI, 1994; BLANDAMURA *et al.*, 1995; SAEZ *et al.*, 1995; NAKAIZUMI *et al.*, 1995).

No início da década de 1990, ainda eram raros os artigos dedicados ao linfonodo sentinela,⁸ provavelmente porque a técnica de mapeamento linfático com biópsia do nódulo sentinela estava acabando de ser apresentada no *World Health Organisation's Second International Conference on Melanoma*, em 1989 (TANIS, 2001). Embora o conceito moderno do mapeamento dos linfonodos sentinelas tenha surgido com CABANAS (1977), ele só foi reconhecido como ferramenta valiosa no final nos anos 90. Então, diversos autores publicaram suas experiências nos estudos desses espécimes, principalmente, usando a técnica da citoimpressão em casos de câncer de mama e melanoma. Atualmente, tal prática está inserida no protocolo obrigatório destas patologias e, outra vez, destaca-se a contribuição da CI (VAN DIEST *et al.*, 1999; USMAN *et al.*, 1999; RATANAWINCHITRASIN *et al.*, 1999; NOGUCHI *et al.*, 1999; PENDAS *et al.*, 1999)

Já BASTACKY *et al.* (1994) e HASENBURG *et al.* (1999) estudaram a detecção de metástases nos linfonodos do câncer prostático e da cervix uterina, respectivamente, obtendo-se, na última série citada, sensibilidade de 90% e especificidade de 100%, ressaltando ambos os autores a possibilidade de se investigarem vários linfonodos de uma só vez, isto é, utilizando-se uma única lâmina, conseqüentemente, economizando-se tempo.

Em relação aos espécimes mamários, a maioria dos estudiosos investigou a utilidade diagnóstica da citoimpressão, concluindo que a CI poderia ser utilizada como uma alternativa ao EC ou associado a este (KHANNA *et al.*, 1991; DE ROSA *et al.*, 1993; VENETI *et al.*, 1996; MARCH *et al.*, 1999; SNEIGE & TULBAH, 2000).

TOHNOSU *et al.* (1998) mostraram os resultados da aplicação da CI no estudo das margens cirúrgicas mamárias, tendo KU *et al.*, (1991) sugerido sua inclusão no protocolo de mama, a fim de reduzir a taxa de recidiva local.

A maioria dos estudos mencionados acima usou, como método de coleta do material, a citoimpressão ou o esfregaço e as colorações do azul de Toluidina, Giemsa e Papanicolaou. Surgiram, ainda, alguns estudos, relatando a experiência dos autores com diferentes colorações. BASOLO *et al.* (1999), sugeriram a coloração denominada Ultrafast Papanicolaou⁹ nos espécimes de tireoide. Os autores raspam a superfície de corte de 93 nódulos de tireoide e quatro linfonodos, de 87 pacientes da University of Pisa, Itália, concluindo que esta coloração era um adendo útil no manejo dos nódulos da tireoide e segundo eles, o valor da consulta patológica intraoperatória dessas lesões decresceram com o advento da PAAF de tireoide. Outros autores, como LEMOS *et al.* (1997), incorporaram, também, esta coloração em seu laboratório sem, entretanto, substituir a bateria de Papanicolaou convencional.

⁹ Ultrafast Papanicolaou é considerada uma técnica híbrida que mistura características da técnica de Romanovsky com a técnica de Papanicolaou desenvolvida para atender as necessidades rápidas das biópsias aspirativas por agulha fina.

Já YANG & HODA (1997) combinaram o uso do método do raspado e do esfregaço, aplicando, também, o Ultrafast Papanicolaou em 262 casos, afirmando ser esta técnica de coloração superior ao método convencional da citoimpressão e da coloração do HE.

2.8 SÉCULO XXI

A década atual tem se tornado ainda mais rica em relação às anteriores, no que se refere ao conteúdo citomorfológico presente nas séries publicadas, não significando, entretanto, que a CI tenha alcançado ainda o lugar de destaque que merece no campo do diagnóstico intraoperatório, a não ser no reconhecimento do seu valor no estudo dos tumores cerebrais, frequentemente apresentado em grandes séries (BLEGGI-TORRES *et al.*, 2001; ROESSLER *et al.*, 2002; GOEL *et al.*, 2007) e dos linfonodos sentinelas (VAN DIEST *et al.*, 2001; HENRY-TILLMAM *et al.*, 2002; NAGASHIMA *et al.*, 2003; BOCHNER *et al.*, 2003; SALEM *et al.*, 2006; PUGLIESE *et al.*, 2006; LIMBERIS *et al.*, 2008). A prática da CI tem continuado a crescer desde a virada deste século, pois o número de artigos publicados até o ano de 2009 duplicou em relação à década anterior. Hoje, o uso dessa técnica diagnóstica é universal, notando-se, todavia, predomínio em dois países, os Estados Unidos da América e o Japão (TAB. 2a).

GOEL *et al.*, (2007) apresentaram uma grande série de casos de neuropatologia com um estudo retrospectivo de 3.057 amostras obtidas pelo método do esfregaço citológico, comparando-os com os respectivos cortes histológicos. As melhores concordâncias diagnósticas conseguidas pelos autores foram com

Revisão da Literatura

neurilemomas (96,6%), adenomas pituitários (92,2%), meningiomas (88,9%), astrocitomas (88,4%), cordomas (86,4%) e neurocitomas (86,9%). Na medula espinhal, as concordâncias mais altas foram conseguidas com linfomas não-Hodgkin (91,6%), cordomas (100%) e neurilemomas (87,6%). Sendo a Índia o país de procedência dos autores, a contribuição em relação às doenças infecciosas foi uma das mais importantes entre os estudos pesquisados, com 380 casos. A tuberculose, sem dúvida, foi a doença infecciosa mais frequentemente encontrada. Os autores ainda discutiram a importância dos aspectos morfológicos, sedimentando os achados citomorfológicos entre os vários tumores e seus diagnósticos diferenciais. Discutiram, ainda, a técnica dos preparados citológicos, assim como a importância das informações clínicas e de imagem corretamente fornecidas pelos neurocirurgiões (TAB. 2a).

Uma das maiores séries de neuropatologia publicada nessa década foi a de ROESSLER *et al.*, (2002) que analisaram a acurácia dos preparados citológicos em 4.172 casos operados entre 1985 e 1999 na University Clinic of Neurosurgery em Viena, na Áustria. A acurácia deste grupo foi de 95% e os diagnósticos mais confiáveis foram obtidos entre os meningiomas (97,9%), as metástases (96,3%), os glioblastomas (95,7%), os oligodendrogliomas (80,9%) e os ependimomas (77,6%). Os autores concluíram que este estudo pôde demonstrar a alta acurácia diagnóstica da CI nas lesões do SNC e na definição das margens de ressecção. Os autores exploraram ainda os diagnósticos diferenciais entre os diferentes tumores, muito embora não tenham definido, claramente, os aspectos citomorfológicos encontrados (TAB. 2a).

BLEGGI-TORRES *et al.*, (2001) avaliaram, também, em sua série de 650 casos de tumores do SNC, o valor da CI como método diagnóstico, comparando-a com os cortes histológicos. Verificaram, também, a acurácia obtida (97,3%) em relação a outras séries. Os autores discutiram, ainda, a quantidade de material (1 a 2 mm) necessária para a confecção das lâminas pelo esfregaço e a rápida coloração pelo azul de Toluidina aquosa a 1% (30 segundos), justificando a escolha desta (rapidez na preparação da lâmina e obtenção de excelentes detalhes nucleares). A parte mais importante, entretanto, foi a discussão das causas que levaram aos falsos-positivos (0,9%) e aos falsos-negativos (10,4%). A observação mais importante feita pelos autores foi aquela que interpretou os erros diagnósticos que se pode cometer por desconhecer aspectos morfológicos de determinadas lesões, como foi o caso nesta série do tumor desmoplásico neuroepitelial (DNT), o qual foi confundido com gliose. Este trabalho ratifica o valor da comunicação, fazendo-nos compreender e aceitar a publicação de pequenas séries e/ou de relatos de caso (BLEGGI-TORRES *et al.*, 2002; PARK *et al.*, 2003).

Outras grandes séries de destaque ainda surgiram nesta década (IQBAL *et al.*, 2006; SAVARGAONRAR & FARMER, 2001; TILGNER *et al.*, 2005; SHIMIZU *et al.*, 2005; SHUKLA *et al.*, 2006) (TAB. 2a).

Pequenas séries e/ou os relatos de casos também merecem destaque. BLEGGI-TORRES *et al.*, (2001). Descreveram um caso raro de um paciente masculino de 13 anos com história de convulsões há 3 meses. Pela técnica citológica, o diagnóstico de xantastrocitoma pleomórfico foi alcançado e os autores discutiram os aspectos citológicos, enfatizando os diagnósticos diferenciais com

glioblastoma, lesões metastáticas, tumores germinativos e processos inflamatórios. BLEGGI-TORRES *et al.*, (2002), ainda identificaram, através da CI, o DNT. Os autores exploraram vários itens importantes no diagnóstico desta rara neoplasia, tais como: localização do tumor; idade do paciente; presença de alterações ósseas próximas ao tumor; os aspectos citomorfológicos; apresentação clínica e as imagens radiológicas características. Eles também fizeram a comparação morfológica do DNT com outros tumores e, entre eles, os oligodendrogliomas, os astrocitomas de baixo grau e os tumores de células ganglionares. Finalmente, os autores chamaram a atenção para a precisão diagnóstica deste tumor, devido às importantes implicações terapêuticas. TAKEI *et al.* (2006), descreveram um caso de glioma cordoide, neoplasia rara de baixo grau, em uma paciente de 42 anos. Aspectos cito e histomorfológicos foram destacados, mencionando-se o painel imuno-histoquímico usado. MONABATI *et al.* (2000) estudaram três casos de lesões císticas metastáticas para o cérebro, com localização primária em mama, pâncreas e próstata, destacando-se o diagnóstico diferencial com abscesso. Os autores concluíram que a combinação dos preparadores citológicos com o EC pode aumentar a acurácia de lesões císticas cerebrais. KUMAR *et al.* (2001), descreveram os achados citológicos característicos, através da técnica do esfregaço, em 19 casos de meduloblastomas, fazendo os diagnósticos diferenciais tais como: astrocitomas (31 casos); endimomas (22 casos); oligodendrogliomas (18 casos); meningiomas (27 casos); hemangioblastomas (27 casos); neurilemomas (17 casos); adenomas de pituitária (17 casos); linfomas (três casos); hemangioblastomas (cinco casos); cordomas (cinco casos) e tumores metastáticos (11 casos).

Alguns autores dedicaram-se ao estudo das doenças infecciosas. CHEN (2003) e TANBOON *et al.*, (2003) descreveram, ao todo, três casos de doença de Rosai-Dorfman primária do SNC, concluindo que os preparados tipos esfregaços são úteis e podem ser utilizados sozinhos ou em conjunto com o EC. ALAPATT *et al.*, (2006) destacaram um caso raro de aspergiloma cerebral em paciente imunodeprimido, ressaltando o valor da CI no diagnóstico. SUNDARAM (2003) selecionou 216 casos de lesões inflamatórias e verificou que 70,82% eram tuberculose. Concluíram que a técnica do esfregaço é útil, entretanto 33,33% apresentaram dificuldades técnicas no distendido do tecido na lâmina.

Os autores desta década foram unânimes em afirmar o valor da CI nas lesões do SNC. Na análise dos resultados obtidos, eles são de opinião de que a sensibilidade é dependente do conhecimento que se tem da morfologia e não do tamanho ou localização da lesão. Destacaram que CI é mais fiel ao diagnóstico, além de usar menor quantidade de tecido, recomendando a introdução do tratamento imediato, baseado no diagnóstico intraoperatório, principalmente nos glioblastomas e nos tumores metastáticos (SAVARGAONKAR & FARMER, 2001; ROESSLER *et al.*, 2002; YACHNIS, 2002; TILGNER *et al.*, 2005; IQBAL *et al.*, 2006; GOEL *et al.*, 2007; CORREIA *et al.*, 2005).

É importante destacar o que vários autores afirmaram sobre as metástases do carcinoma lobular. Elas eram difíceis de ser detectadas, devido ao pequeno tamanho das células tumorais, facilmente confundidas com linfócitos (LEIDENIUS *et al.*, 2003; WEINBERG *et al.*, 2004; CREAGER *et al.*, 2004). Já

FUJISHIMA *et al.*, (2009) concluíram que a citoimpressão deveria ser sempre complementada pelo estudo IHQ, pois esta associação seria mais efetiva.

Dentre as lesões de osso e partes moles, o uso do raspado citológico no estudo das margens cirúrgicas mostrou ser uma prática eficiente, rápida, econômica e fidedigna, como demonstrado em projeto piloto, envolvendo sete pacientes com ressecção segmentar da mandíbula por carcinoma de células escamosas. Os autores estudaram 35 raspados de medula óssea, simulando, inclusive, margens positivas, as quais foram, segundo os autores, facilmente identificadas (MAHMOOD *et al.*, 2001).

BOKUN (2002) estudou 56 casos de tumores ósseos benignos e malignos e, dentre os 19 casos malignos, o citopatologista conseguiu reconhecer 18 corretamente e, em 10 deles, conseguiu sugerir o diagnóstico final. CHOWDHURY *et al.*, (2005) descreveram os aspectos citológicos observados em um caso de lipossarcoma mixoide de células redondas coletadas pelo raspado, confirmado pela histopatologia. BATOROEV & NGUYEN (2006) descreveram um caso raro de rabdomyossarcoma primário de esôfago em uma paciente de 55 anos, diagnosticado também por citoimpressão de biópsias endoscópicas e confirmado pelo exame histopatológico, graças à presença de células malignas pleomórficas, notando-se a presença característica de estrias transversais intracitoplasmáticas.

JAKOWSKI *et al.*, (2007) avaliaram 8 casos de condrossarcoma mixoide extraesquelético por citoimpressão, raspado ou PAAF, com confirmação histopatológica subsequente e descreveram os aspectos citomorfológicos

TABELA 3 Citopatologia Intraoperatória (contribuição brasileira)

Ano	Autores	Nº Casos	Contribuições
1993	CHIMELLI, L. M. C & CAMPOS, I. S.	137	Os autores estudaram a aplicação da CI em 12 casos de astrocitomas, 4 astrocitomas anaplásicos, 26 glioblastomas, 7 oligodendrogliomas, 7 ependimomas, 5 meduloblastomas, 8 neurilemomas, 17 meningiomas, 13 adenomas de hipófise, 20 metástases e 18 tumores diversos e entidades não-neoplásicas; concluíram que o esfregaço deve ser mais usado em nosso meio pela simplicidade na sua realização mas também pela precisão diagnóstica.
1993	CAMPOS, I. S. & CHIMELLI, L. M. C.	137	Os autores apresentam os aspectos citológicos de lesões neoplásicas e não-neoplásicas concluíram que apesar da necessidade de observar os detalhes celulares dos tumores, muitas vezes o arranjo peculiar das células, em uma visão de conjunto, praticamente permite o diagnóstico da neoplasia através do esfregaço.
1993	BLEGGI-TORRES, L.F. & COLLAÇO, L.M	307	Os autores estudaram a aplicação da CI em lesões do SNC e periférico comparando os achados citológicos com os cortes de parafina; concluíram que a CI é uma técnica valiosa com alta acurácia diagnóstica e o EC pode ajudar em alguns poucos casos.
2001	BLEGGI-TORRES, L.F; NORONHA, L.; NORONHA, L.; GUGELMIN, E.S.; MARTINS SEBASTIÃO, A.P.; WEMER, B.; MAGGIO, E.M.; TELLES, J.E.Q.; COLLAÇO, L.M.	650	Os autores estudaram uma grande série de tumores do SNC pela CI, obtendo uma acurácia de 97,3%. Eles discutiram ainda os casos falsos-positivos (0,9%) e os falsos-negativos (10,4%), comentando as causas que levaram ao erro.
2001	BLEGGI-TORRES, L.F; GASPARETTO, E.L.; FAORO, L.N.; HANEL, R.; GRANDE, C.N.; CARVALHO NETO, A.; NORONHA, L.	1	Os autores descreveram um caso raro de um paciente jovem, do sexo masculino, com história de convulsões. O diagnóstico de xantastrocitoma pleomórfico foi feito pela CI. Eles enfatizaram os aspectos citológicos e os diagnósticos diferenciais.
2002	BLEGGI-TORRES, L.F; NETTO, M.R.M.; GASPARETTO, E.L.; SILVA, A.G.; MORO, M.		Os autores estudaram o DNT pela CI explorando várias características desta lesão cerebral, principalmente, os aspectos citomorfológicos. Eles alertaram sobre a precisão diagnóstica devido às implicações terapêuticas.
2003	COLLAÇO, L.M; TAMI, E; LINDBLOM, I; SKOOG, L.	115	Os autores estudaram pela CI 95 lesões sólidas e 20 císticas, concluindo que as primeiras permitiam não só diagnóstico acurado como subtipagem dos tumores na maioria dos casos. Nos tumores císticos, entretanto, o exame do conteúdo cístico era, frequentemente, inconclusivo, necessitando do exame histológico para avaliar a parede do cisto.
2005	CORREIA, A. H. P.; ESPERANÇA, J. C. P.; SILVA, M. R.; SOUZA, J. M.; CHIMELLI, L. M. C.	130	Os autores avaliaram a necessidade do exame per-operatório pela CI nas neurocirurgias, concluindo que este exame foi necessário na grande maioria dos casos, mesmo após a exclusão das biópsias estereotáxicas, sobretudo nas lesões intra-axiais, auxiliando na avaliação da demanda desses exames, por vezes excessiva, apesar de útil para o treinamento e ensino.

pertinentes, necessários ao diagnóstico (células redondas ou ovaladas, uniformes, dispostas em cordões em fundo mixoide ou condromixoide abundante, acompanhado de um contexto clínico apropriado). PATEL *et al.*, (2009) descreveram

dois casos da variante de células fusiformes do rhabdomyosarcoma, em pacientes adultos, obtidos por raspados citológicos e confirmados pelos cortes histopatológicos e do estudo IHQ. Os autores descreveram os aspectos citológicos ainda pouco explorados, devido à raridade da lesão, e discutiram os diagnósticos diferenciais possíveis.

Nesta revisão bibliográfica, observou-se que a CI tem sido praticada em diversos países, em diferentes laboratórios de patologia, do mais simples ao mais sofisticado, para quase todos os órgãos, usando-se diferentes métodos de coleta, com predomínio da citoimpressão, com auxílio de diferentes técnicas de coloração, não se sabendo, ao certo, quanto rotineiramente ela é praticada, se isoladamente ou associada ao EC. Os estudos publicados têm mostrado o seu potencial diagnóstico, entretanto, parece ainda haver necessidade de maior divulgação do seu uso rotineiro em grandes casuísticas para se alcançar a confiabilidade necessária para a utilização independente e com bom senso.

Tudo indica que a citopatologia intraoperatória auxilia e, em alguns casos, parece poder substituir o exame por congelação. É mais uma ferramenta útil na difícil tarefa de se alcançar o diagnóstico final durante o ato cirúrgico. É uma técnica que representa o elo entre a CITOPATOLOGIA de Papanicolaou¹⁰ e a PATOLOGIA CIRÚRGICA de Lauren Ackerman¹¹ (HAJDU & HAJDU, 1976; ROSAI, 1997).

¹⁰ George N. Papanicolaou (1883-1962) da Cornell University Medical College, de Nova York, depositou as fundações da citologia esfoliativa quando em 1928 apresentou uma conferência sobre “New Cancer Diagnosis”, na “Race Betterment Conference”, em Battle Creek, Michigan. É considerado “o pai da citopatologia”.

¹¹ Lauren V. Ackerman nasceu em 1905, em Nova York e obteve o grau de médico na University of Rochester School of Medicine em 1932. Ackerman foi um dos professores de Juan Rosai, ficando como sua tradição na patologia cirúrgica o “hot seat” em que o residente do dia era responsável pelos diagnósticos provisórios, incluindo o exame por congelação.

Deste modo, com base na literatura consultada e no empirismo científico (prática diária do emprego da citopatologia intraoperatória), formulou-se a seguinte

HIPÓTESE:

A citopatologia intraoperatória é um método diagnóstico tão eficiente quanto o exame por congelação, apresentando forte potencial como método diagnóstico.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Demonstrar que a citopatologia intraoperatória é um método diagnóstico tão eficiente quanto o exame por congelação.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Investigar o uso da citopatologia intraoperatória entre os patologistas sócios da Sociedade Brasileira de Patologia;

3.2.2 Construir um banco de dados contendo as amostras selecionadas com todas as informações necessárias para o estudo, disponibilizando a sua utilização institucionalmente;

3.2.3 Estabelecer o perfil da amostra do ponto de vista epidemiológico, das técnicas de coleta de material e dos métodos diagnósticos;

Objetivos

3.2.4 Avaliar a sensibilidade e a especificidade da citopatologia intraoperatória e do exame por congelação, considerando o exame histopatológico como padrão-ouro;

3.2.5 Avaliar a sensibilidade e a especificidade da citopatologia intraoperatória considerando o exame por congelação como padrão-ouro;

3.2.6 Avaliar a concordância e discordância diagnósticas entre: a) a citopatologia intraoperatória e o exame por congelação; b) a citopatologia intraoperatória e o exame histopatológico; c) o exame por congelação e o exame histopatológico; d) a citopatologia Intraoperatória, o exame por congelação e o exame histopatológico entre si;

3.2.7 Relacionar os casos em que os diagnósticos da citopatologia intraoperatória e do exame histopatológico foram discordantes (maligno *versus* benignos).

4 MATERIAL E MÉTODOS

A Citopatologia Intraoperatória é um método diagnóstico aparentemente pouco utilizado no Brasil. Para se tentar traçar um perfil atual da CI no Brasil, foi enviado por *e-mail*, em julho de 2008, aos membros da Sociedade Brasileira de Patologia (SBP), um questionário (**APÊNDICE 1**) sobre o uso da CI na rotina diagnóstica dos patologistas brasileiros. Este estudo foi realizado no período de transição entre o mergulho histórico e o início de construção do banco de dados deste estudo.

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional, descritivo, transversal, do conjunto de exames intraoperatórios realizados pelo Instituto Nacional de Câncer e pelo Laboratório Diagnose de Anatomia Patológica e Citopatologia, no período de 1993 a 2006.

4.2 CASUÍSTICA

Durante um período de cerca de treze anos, de março de 1993 a dezembro de 2006, foram obtidos esfregaços citopatológicos de espécimes cirúrgicos não-fixados (coletados a fresco) e submetidos à consulta intraoperatória pela técnica de congelação. Estes espécimes cirúrgicos eram provenientes de pacientes submetidos a diferentes tipos de intervenção cirúrgica no Instituto Nacional do Câncer (INCA - entidade pública do Ministério da Saúde que possui quatro unidades hospitalares, localizadas na cidade do Rio de Janeiro) e em diversas clínicas particulares atendidas pelo Laboratório Diagnose de Patologia Cirúrgica e Citopatologia (também localizado na cidade do Rio de Janeiro).

Vários médicos patologistas responsáveis pela rotina diagnóstica da Divisão de Patologia (DIPAT) do INCA e do Laboratório Diagnose participaram da coleta desse material e da confecção dos esfregaços citopatológicos, o que possibilitou uma coleção ampla e variada, tanto em relação aos órgãos quanto em relação às lesões representadas. Outros profissionais não médicos, como biólogos, biomédicos, histotécnicos, citotécnicos, secretários participaram da parte técnica e burocrática que a dinâmica do diagnóstico intraoperatório suscitava.

Um total de 2.000 casos cirúrgicos, representando diversas lesões em diferentes órgãos, foram selecionados e, retrospectivamente, revisados.

Material utilizado para este estudo:

- a) lâminas com esfregaços citopatológicos, examinadas durante o exame intraoperatório (CI) e o respectivo diagnóstico;
- b) lâminas com esfregaços citopatológicos, coradas posteriormente no laboratório e o respectivo diagnóstico;
- c) EM da biópsia e/ou da peça cirúrgica;
- d) resultado do EC, fornecido ao cirurgião durante o exame intraoperatório (obs.: as lâminas de congelação são desprezadas logo após o laudo, pois ressecam muito rapidamente);
- e) lâminas coradas com hematoxilina e eosina (HE), contendo cortes definitivos de tecido por exame histopatológico (EH) e o respectivo diagnóstico final;
- f) blocos de parafina dos exames histopatológico(s) (obs.: para os em que houve necessidades de recortes);
- g) exames complementares ou auxiliares ao diagnóstico: lâminas de IHQ e/ou com colorações especiais e seus respectivos resultados.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E DE EXCLUSÃO

Crítérios de inclusão: Foram incluídos, nesse estudo, todos os casos que possuíam, em bom estado de conservação, lâminas com esfregaços citopatológicos e lâminas com exames histopatológicos correspondentes e seus respectivos resultados. Foi feita uma revisão extensa de todo esse material.

Critérios de exclusão: Foram excluídos desse estudo: a) peças cirúrgicas que necessitavam de fixação antes da clivagem (por exemplo, prostatectomias radicais); b) peças cirúrgicas enviadas somente para o estudo das margens cirúrgicas; c) estudo dos LS, nos casos de câncer de mama e melanoma.

4.4 INFORMAÇÕES CLÍNICAS, RADIOLÓGICAS E CIRÚRGICAS

Rotineiramente, antes do início do procedimento cirúrgico, o patologista encarregado do diagnóstico intraoperatório tem acesso ao prontuário dos pacientes e transcreve, na requisição médica, as informações clínicas e demográficas necessárias: idade, sexo, localização da lesão, queixas do paciente, história da doença atual, duração dos sintomas, história patológica pregressa, resultados dos exames laboratoriais e padrão das imagens radiológicas. Nos casos de neurocirurgia, os achados radiológicos devem ser interpretados conjuntamente com o neurocirurgião, devido à complexidade dos mesmos. Do contato pessoal com o cirurgião, o patologista pode obter, além da impressão diagnóstica, as condutas que aquele deverá tomar durante o procedimento cirúrgico, de acordo com o diagnóstico intraoperatório.

4.5 ROTINA DOS EXAMES

4.5.1 Rotina do exame intraoperatório: no centro cirúrgico

- a) recebimento do material a fresco (biópsia e/ou peça cirúrgica);
- b) fotografia da biópsia e/ou peça cirúrgica;

- c) clivagem preliminar ou definitiva da biópsia e/ou peça cirúrgica (dependendo do caso), com descrição macroscópica e obtenção do material para o exame intraoperatório;
- d) preparo das lâminas de citopatologia (para serem vistas no exame intraoperatório e no laboratório) e das lâminas de congelação (obs.: na maioria das lesões do SNC, principalmente em biópsias estereotáxicas, são confeccionados apenas esfregaços citopatológicos, devido às diminutas dimensões dos fragmentos);
- e) estudo microscópico da(s) lâmina(s) de CI e da(s) lâmina(s) do EC;
- f) comparação dos achados da CI e do EC com diagnóstico de consenso entre as duas técnicas;
- g) comunicação do diagnóstico intraoperatório ao cirurgião (obs.: este resultado pode ser “diagnóstico não conclusivo” / “aguardar parafina”).
- h) Imersão imediata da biópsia e/ou peça cirúrgica no formol a 10% (cerca de 10 vezes o volume da peça) para fixação, por, pelo menos, seis horas.

4.5.2 Rotina do exame histopatológico: no laboratório

- a) clivagem definitiva da biópsia e/ou peça cirúrgica com descrição macroscópica e obtenção do material para o exame histopatológico (obs.: esta etapa pode existir ou não, dependendo de cada caso);
- b) processamento do tecido em autotécnico culminando com inclusão deste em blocos de parafina;
- c) confecção das lâminas histopatológicas coradas com HE;
- d) diagnóstico final, após estudo no microscópico (obs.: em alguns casos, são necessárias técnicas adicionais; por exemplo, IHQ e colorações especiais).

4.6 CONFECÇÃO DOS ESFREGAÇOS CITOPATOLÓGICOS

4.6.1 Métodos de Coleta

Seguindo-se as recomendações de SCUCCHI (1997), o método a ser escolhido para a confecção dos esfregaços citopatológicos deve ser adequado às características macroscópicas de cada lesão, variando de caso para caso, conforme, principalmente, às dimensões e à consistência do espécime cirúrgico. É importante frisar que, para a confecção dos esfregaços, deve-se utilizar pequena quantidade de material: poucos milímetros cúbicos representativos da lesão permitem a confecção de vários esfregaços.

De acordo com SIDAWY, *et al.*, (2001), no preparo dos esfregaços deve-se evitar a mistura das células do tecido lesionado com aquelas do tecido são. Aconselha ela, ainda, que as áreas macroscopicamente diferentes devem ser representadas, separadas entre si.

Para este estudo, foram confeccionadas de três a cinco lâminas em cada caso, utilizando-se diferentes métodos de coleta de material:

a) raspado (“scrape”) é o ato de raspar a superfície da lesão e distender o material sobre a lâmina, delicada e homogeneamente. Por este método de coleta, diferentes áreas de uma mesma lesão podem ser representadas. Esta técnica facilita a obtenção de material de fragmentos mais borrachosos e menos friáveis,

assim como aqueles que revelam um padrão desmoplásico na arquitetura de seu estroma (SHIDHAM *et al.*, 1984). **(APÊNDICE 2)**

- b) esfregaço (“squash/crush”)** é o ato de comprimir uma pequena quantidade de tecido (cerca de 1mm³) entre duas lâminas, deslizando o material obtido, delicadamente. Essa técnica é bastante utilizada para lesões do SNC e também está indicada em materiais de pequeno tamanho e difíceis de serem raspados, por exemplo, em biópsias de pâncreas e de mediastino (MOSS *et al.*, 1997; CORREIA *et al.*, 2005).

- c) citoimpressão (“imprint”)** é o ato de pressionar, gentilmente, a superfície de corte da lesão contra a lâmina, imprimindo-a; movimentos de deslizamento para os lados devem ser evitados, pois podem provocar distorção das células. Este método é bastante utilizado para linfonodos (SUEN *et al.*, 1978; OWINGS, 1984; KANAHARA *et al.*, 2000).

- d) punção aspirativa por agulha fina (PAFF)** é o ato de aspirar células de uma lesão com o auxílio de uma agulha fina (FIG.2); procede-se sempre da mesma maneira, independentemente do órgão ou do tipo de lesão: nódulo, cisto ou massa tumoral. Nessa técnica, diferentes áreas de uma mesma lesão são representadas na lâmina (SILVERMAN *et al.*, 1989).

- e) rolamento/deslizamento (“roll-on”)** é o ato de rolar ou deslizar delicadamente o fragmento no sentido longitudinal da lâmina (este deve ser conservado intacto para o exame histopatológico). Alguns autores consideram esta técnica como

uma variação da citoimpressão, (GREEN & MATHEW, 2001; KASS et al., 2003). Este método é usado para fragmentos filiformes, friáveis ou muito delicados, como, por exemplo, os casos de “core-biopsies” de carcinomas de mama (em que existe perda da coesão celular). KULKARNI *et al.*, (2009) informaram que esta técnica tem sido usada com sucesso no acesso a tumores pulmonares e mediastinais e pequenas séries nas clínicas de mama. Esta técnica deve ser evitada em lesões com grande desmoplasia estromal (fragmentos borrachosos), pois as células não se desprendem com muita facilidade (KULKARNI et al., 2009).

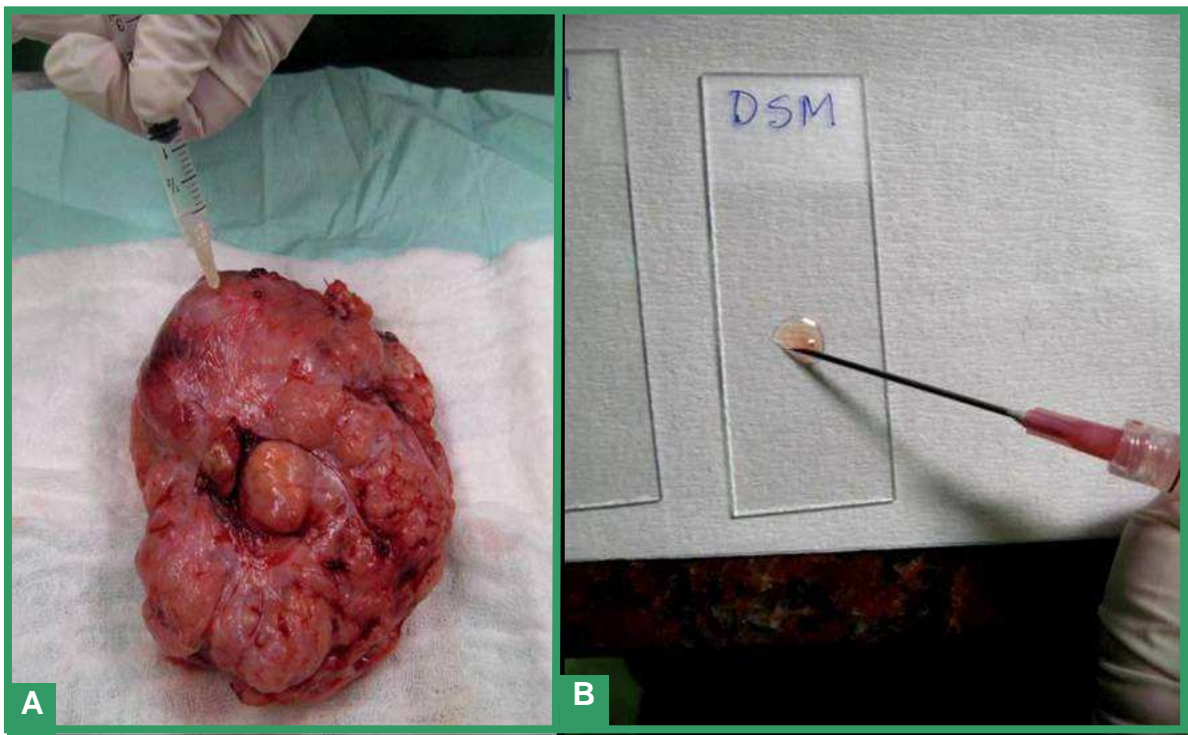


FIGURA 2

A. Análise macroscópica e PAAF de Tumor estromal gastrointestinal (GIST). B. Material obtido depositado em lâminas para confecção dos esfregaços.

4.6.2 Fixação e coloração dos esfregaços citopatológicos

Os procedimentos de fixação e coloração foram baseados em protocolo estabelecido para a obtenção de lâminas de qualidade satisfatória para a análise microscópica:

- a) fixação: imersão imediata da lâmina com o esfregaço citopatológico em etanol a 95% ou em solução álcool-éter meio-a-meio (para evitar os artefatos causados pelo dessecamento);
- b) coloração da lâmina da CI (no centro cirúrgico): coloração de Papanicolaou “modificada”, baseada no método regressivo de RAMZY (2001) e/ou do HE rápida. Nas lesões do SNC, geralmente, se utilizam as duas colorações (FIG. 3);
- c) coloração dos esfregaços citopatológicos (no laboratório): coloração pela técnica tradicional de Papanicolaou;
- d) casos suspeitos de linfomas: lâminas extras deixadas secar ao ar (fixação) e coloração pelo método de May-Grünwald-Giemsa;
- e) após a coloração, a lâmina é banhada em xilol e, em seguida, montada, usando-se lamínula e bálsamo do Canadá.

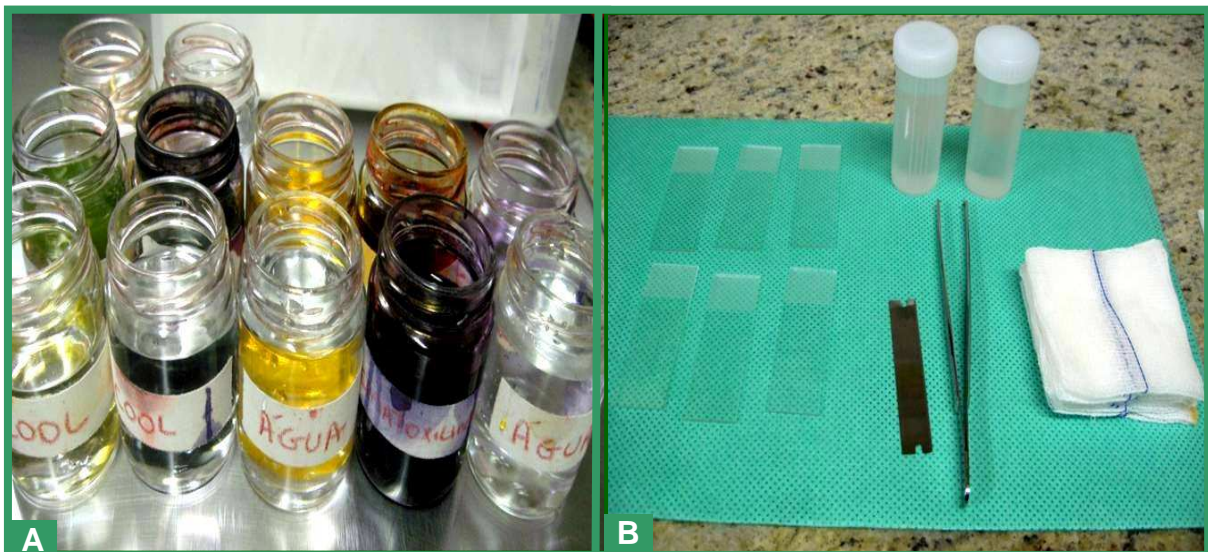


FIGURA 3

A. Bateria de coloração de Papanicolaou “modificada” B. Material necessário ao alcance do patologista para a preparação de suas lâminas.

4.7 INTERPRETAÇÃO DA CITOMORFOLOGIA

Para o estudo de um esfregaço citopatológico, quer se trate de lesão benigna, maligna ou mesmo de lesão não neoplásica, uma sistematização quanto à morfologia é empregada, a fim de se estabelecer uma rotina diagnóstica uniforme:

- a) celularidade da lesão;
- b) características da célula-alvo;
- c) disposição celular;
- d) outras células presentes, associadas ou não à lesão-alvo;
- e) material de fundo ("background").

Frequentemente, no estudo metuculoso dos esfregaços citopatológicos, a combinação destes fatores leva ao diagnóstico final ou aos diagnósticos diferenciais. Os detalhes microscópicos se repetem nas lesões semelhantes.

4.7.1 Celularidade da Lesão

A celularidade do esfregaço citopatológico é classificada em **leve** (até cerca de 25%), **moderada** (cerca de 25% a 75%) e **acentuada** (75% a 100%), de acordo com a quantidade de células, representativas da lesão, presentes. Os critérios de celularidade foram baseados naqueles aplicados no sistema de Bethesda para avaliar as lâminas de citopatologia do colo uterino (exame preventivo contra o câncer de colo uterino) (SOLOMON & NAYAR, 2005) (FIG. 4-6).

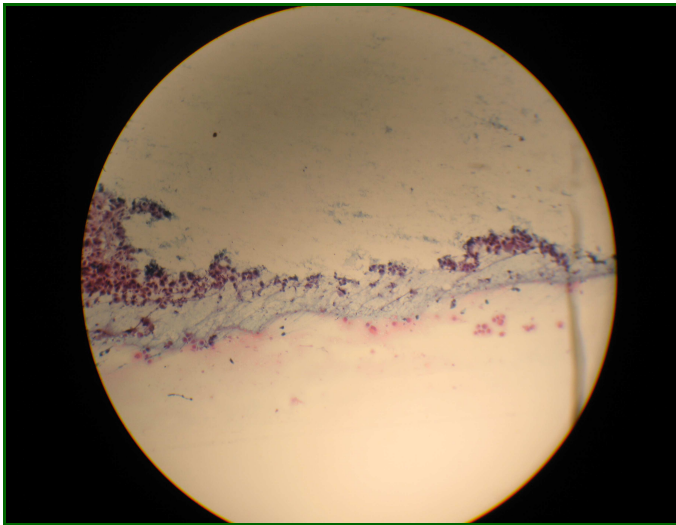


FIGURA 4 CELULARIDADE LEVE

Tumor Neuroendócrino bem diferenciado.

A imagem retrata o aspecto de um campo de 4x de um esfregaço.

Coloração de Papanicolaou

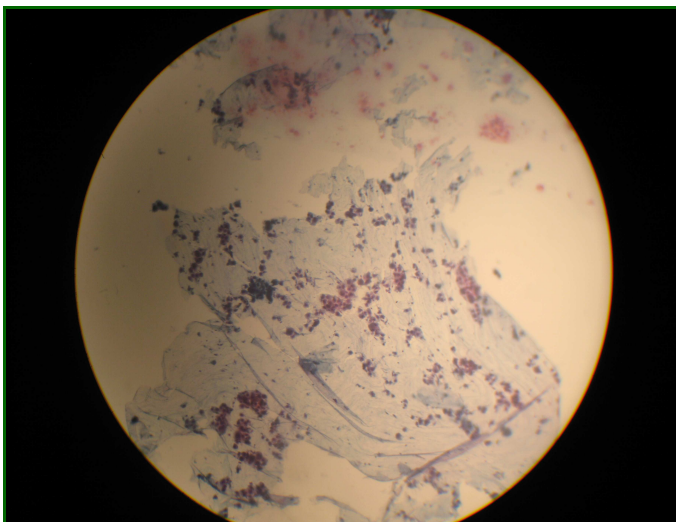


FIGURA 5 CELULARIDADE MODERADA

Tumor Neuroendócrino bem diferenciado.

A imagem retrata o aspecto de um campo de 4x de um esfregaço.

Coloração de Papanicolaou

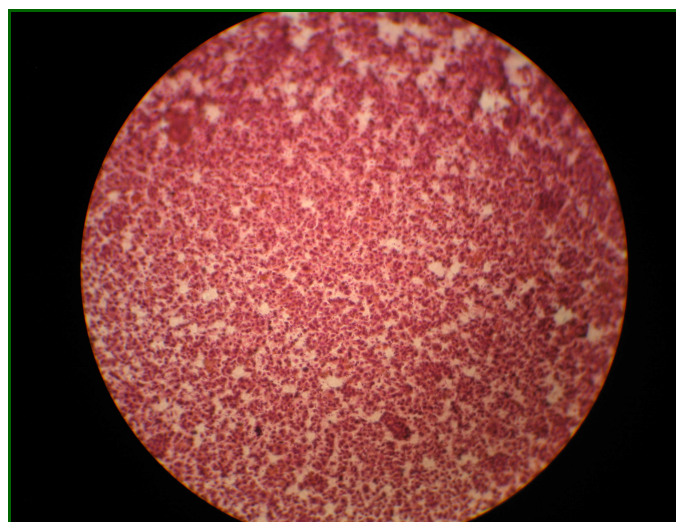


FIGURA 6 CELULARIDADE ACENTUADA

Tumor Neuroendócrino bem diferenciado.

A imagem retrata o aspecto de um campo de 4x de um esfregaço.

Coloração de Papanicolaou

4.7.2 Características da célula-alvo

Segundo RAMZY (2001) e KOSS (2006), a célula-alvo, individualmente, reflete a morfologia normal ou anormal do tecido do qual ela se origina e define, na maioria das vezes, a natureza da lesão. No estudo das características da célula-alvo, é importante definir se elas são originárias daquela localização anatômica ou se elas são “estranhas” (DEMAY, 1996; KOCJAN, 2006; KOSS, 2006).

Aspectos morfológicos do núcleo (FIG. 7-18):

- a) tamanho nuclear; anisocariose/anisocitose;
- b) forma, pleomorfismo e contorno nuclear;
- c) protrusão da membrana nuclear;
- g) presença de sulcos, inclusões e irregularidades da membrana nuclear;
- h) posição nuclear dentro da célula;
- i) padrão cromatínico, núcleos únicos ou multinucleação;
- k) presença ou não de nucléolos;
- l) presença de mitoses típicas e atípicas

Aspectos morfológicos do citoplasma (FIG. 19-24):

- a) quantidade variada;
- b) relação núcleo/citoplasma ;
- c) ceratinização;
- d) células produtoras de mucina;
- e) diferentes tipos de citoplasma (contendo pigmento de antracose);
- f) forma (fusiforme, redondo, poligonal).

ASPECTOS MORFOLÓGICOS NUCLEARES

CRITÉRIOS

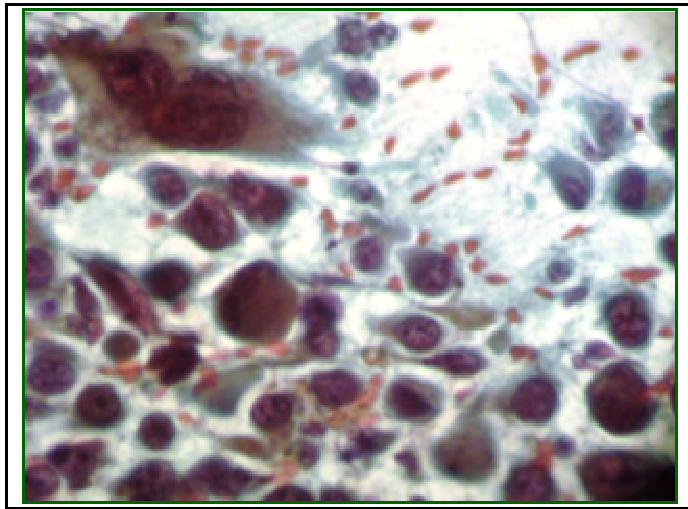


FIGURA 7 TAMANHO NUCLEAR

O núcleo pode variar em relação ao tamanho da célula ou comparando-o com outras células. Observar a razão N/C.

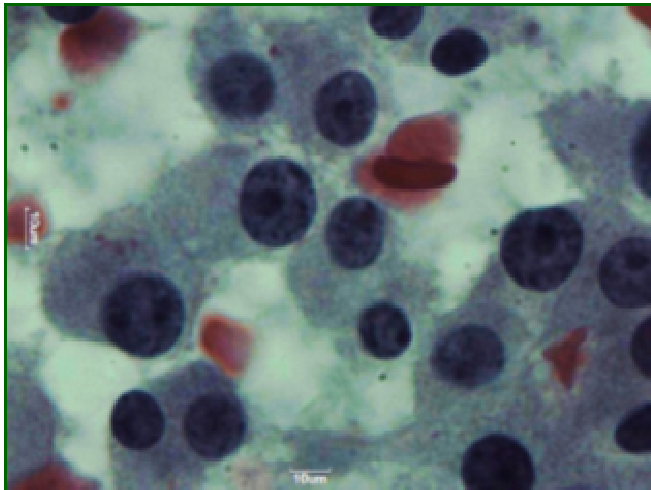


FIGURA 8 ANISOCARIOSE/ANISOCITOSE

Relacionam-se a diferença no tamanho do núcleo e da célula, respectivamente, observando-se o mesmo quadro citológico.

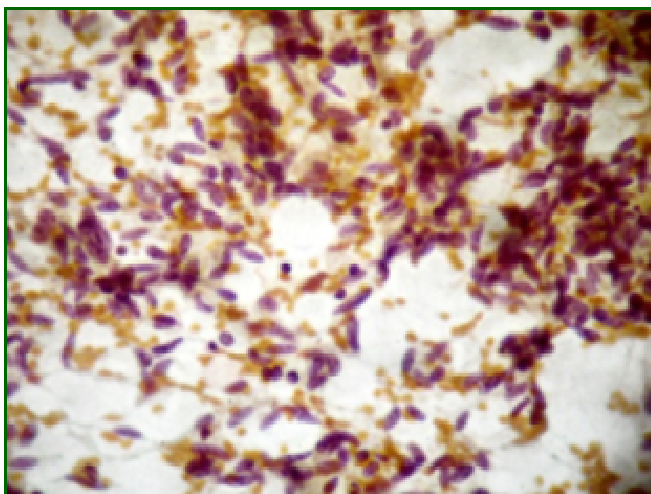


FIGURA 9 FORMA DO NÚCLEO

Em geral os núcleos são redondos ou ovais, podendo ser também fusiformes como neste caso de tumor carcinóide de células fusiformes.

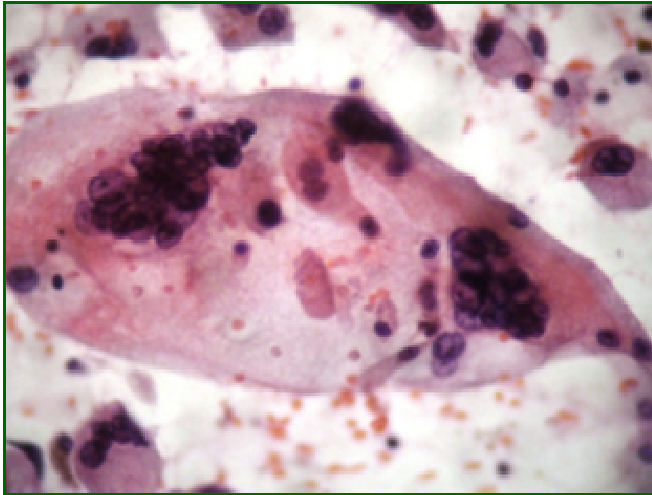


FIGURA 10 PLEOMORFISMO NUCLEAR

Células gigantes malignas bizarras observando-se fagocitose de neutrófilos.

Este é um dos principais aspectos morfológicos de malignidade.

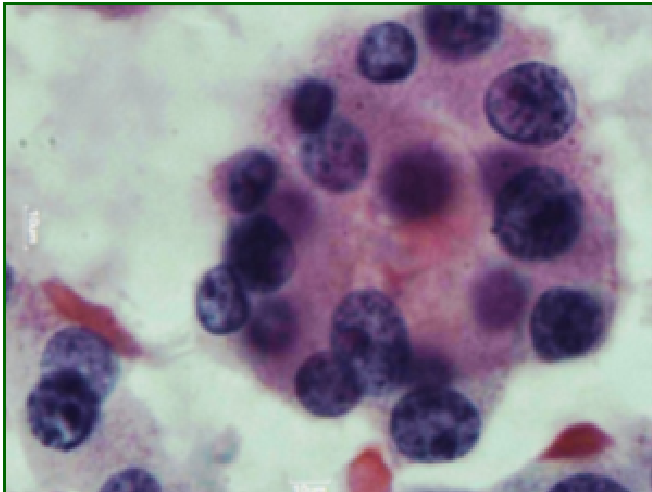


FIGURA 11 CONTORNO NUCLEAR

Os núcleos podem exibir contornos delicados ou pode exibir membrana nuclear espessada.

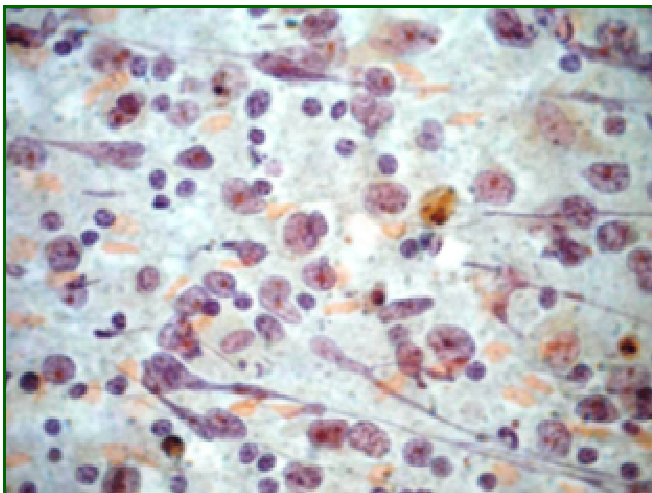


FIGURA 12 PROTRUSÃO DA MEMBRANA NUCLEAR

Pode ser observado com frequência nos linfomas não-Hodgkin.

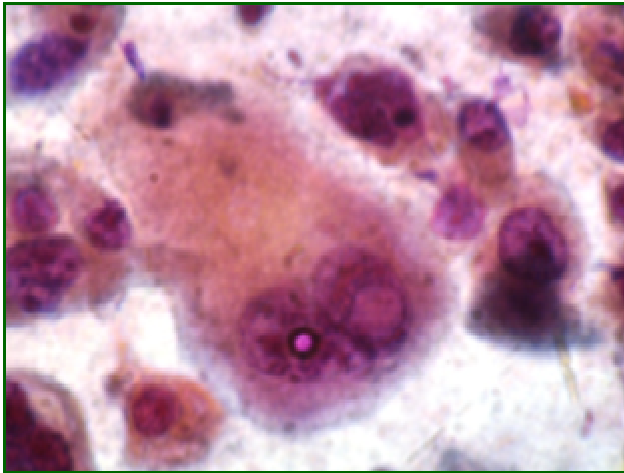


FIGURA 13 SULCOS, INCLUSÕES E IRREGULARIDADES DA MEMBRANA

São observados com frequência assim como o espessamento da membrana

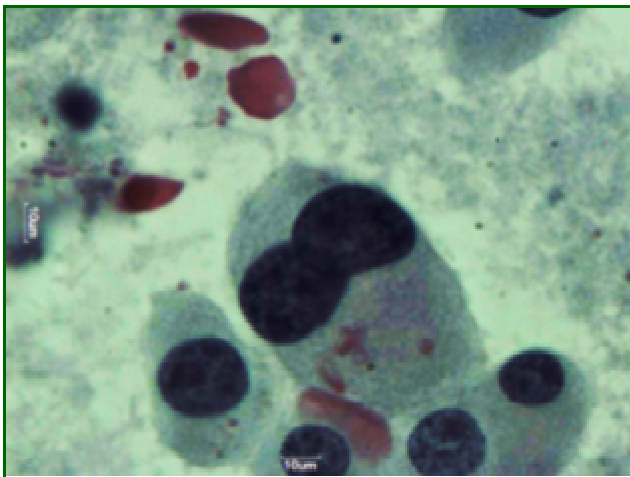


FIGURA 14 POSIÇÃO NUCLEAR

Os núcleos podem ter a posição central ou excêntrica

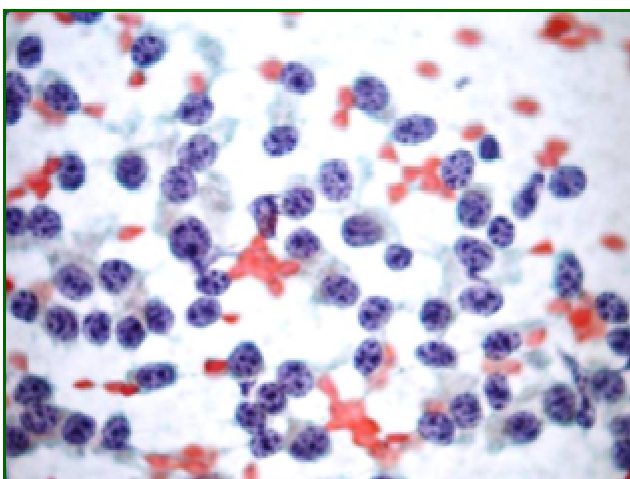


FIGURA 15 PADRÃO CROMATÍNICO "SALT AND PEPPER"

O padrão cromatínico irregular é um dos mais fortes indicadores de malignidade.

Este exemplo é característica dos tumores neuroendócrinos como neste caso de tumor carcinóide clássico do íleo

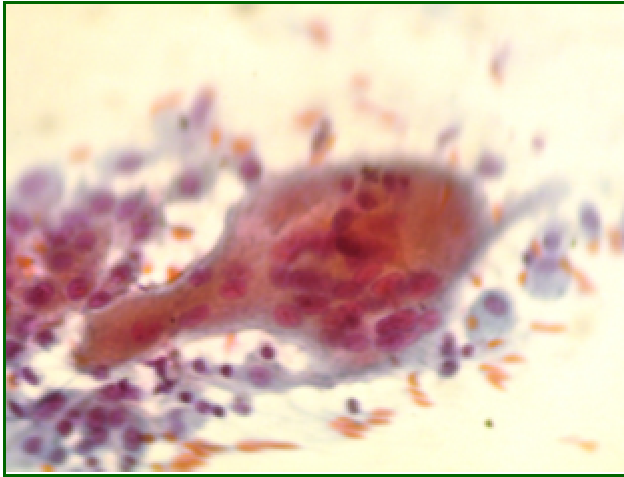


FIGURA 16 NÚCLEOS ÚNICOS OU MULTINUCLEAÇÃO.

Presença de célula gigante maligna multinucleada.

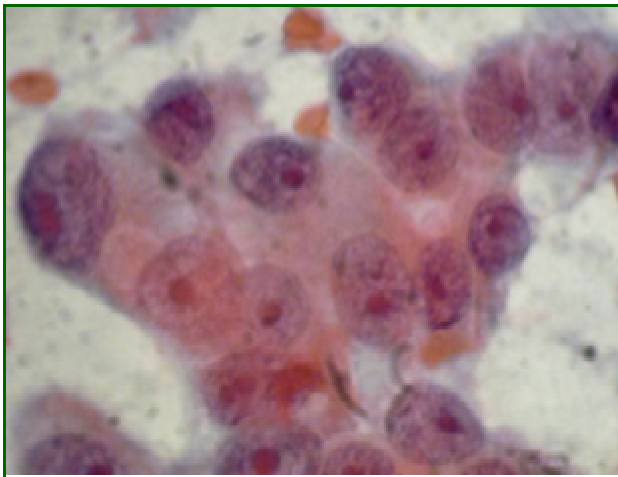


FIGURA 17 PRESENÇA OU NÃO DE NUCLÉOLOS PROEMINENTES E EOSINOFÍLICOS.

Caso de adenocarcinoma metastático para o pulmão

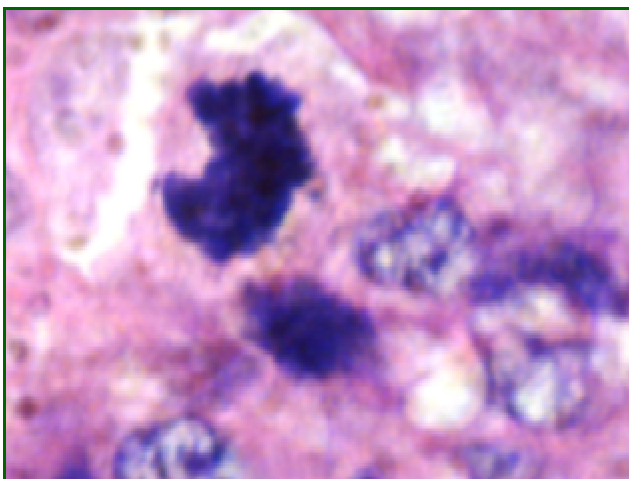


FIGURA 18 MITOSES TÍPICAS E ATÍPICAS

ASPECTOS MORFOLÓGICOS CITOPLASMÁTICOS CRITÉRIOS

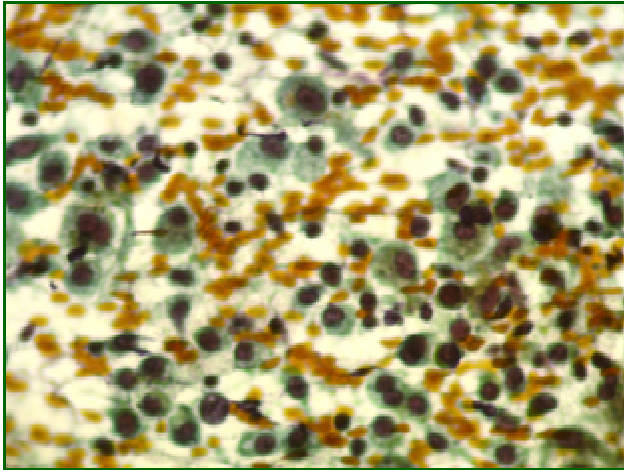


FIGURA 19 QUANTIDADE VARIADA

A quantidade do citoplasma está muito relacionada com a função celular, entretanto sendo ela mais ou menos constante.

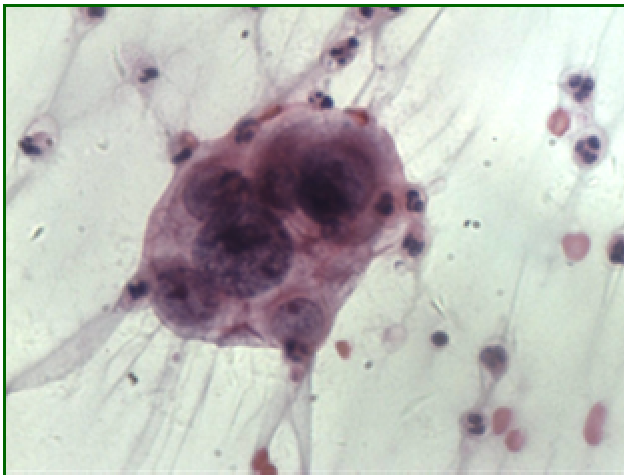


FIGURA 20 RELAÇÃO NÚCLEO/CITOPLASMA

O aumento do núcleo altera a relação N/C e é um importante aspecto de malignidade.

Como se observa neste adenocarcinoma de ovário.

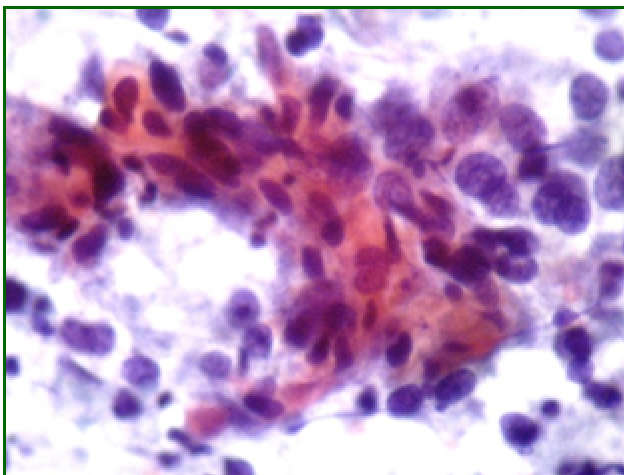


FIGURA 21 CERATINIZAÇÃO

Também formas bizarras e hiperchromatismo nuclear são observados.

Caso de carcinoma de células escamosas da língua.

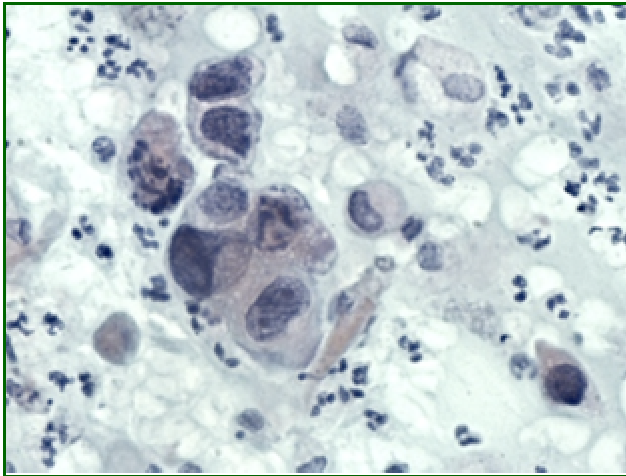


FIGURA 22 CÉLULAS PRODUTORAS DE MUCINA
Caso de adenocarcinoma mucinoso da mama.

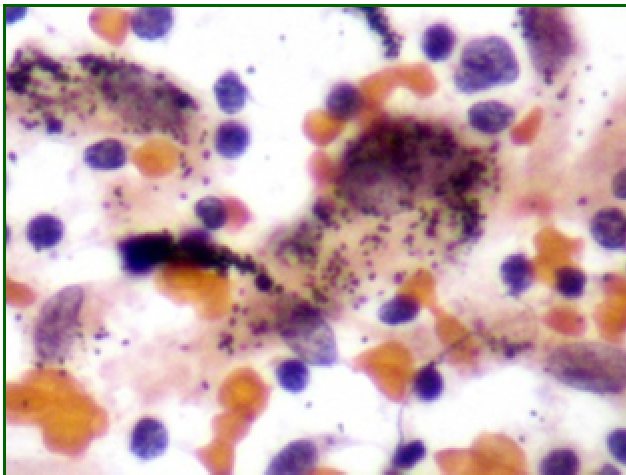


FIGURA 23 DIFERENTES TIPOS DE CITOPLASMA
Presença de macrófagos exibindo pigmento de antracose em um caso de tabagismo.

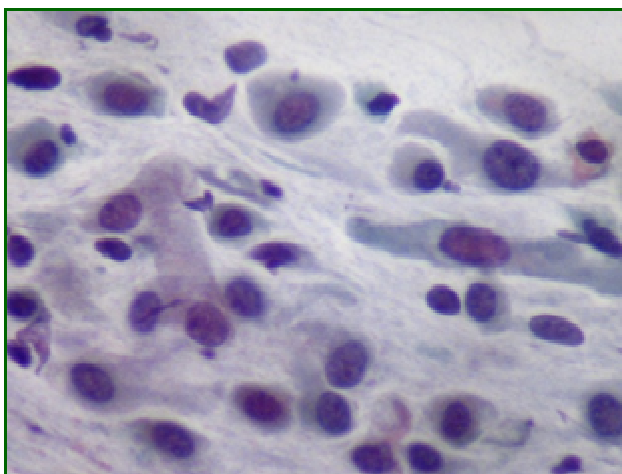


FIGURA 24 FORMA (FUSIFORME, REDONDO, POLIGONAL),
E QUANTIDADE CITOPLASMÁTICA

4.7.3 Disposição Celular

A disposição das células de modo isolado ou em grupamentos é uma das primeiras características a ser observada em um esfregaço citopatológico. Apesar de haver diferenças na adesividade celular entre os vários tipos tumorais, na maioria das vezes, as células malignas perdem a adesividade entre si (KOSS, 2006).

Diferentes tipos de arranjo celular, baseado em KOCJAN (2006), que descreveu a relação das células entre si, podendo-se refazer a arquitetura do tecido original (FIG. 25-37):

- a) isoladas;
- b) grupamentos papilíferos;
- c) grupamentos acinares;
- d) microfolículos;
- e) grandes folículos esferoides;
- f) presença de pérolas córneas;
- g) lençóis em monocamadas;
- h) grupamentos sinciciais;
- i) grupamentos tipo “fila indiana”;
- j) amoldamento nuclear;
- k) formação de rosetas;
- l) feixes celulares;
- m) endotélio de transposição e periférico (“transgressing” e “peripheral endothelium”)

DISPOSIÇÃO CELULAR'

CRITÉRIOS

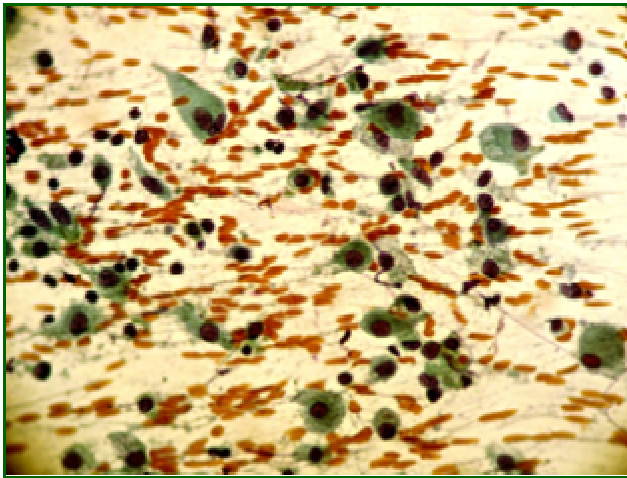


FIGURA 25 CÉLULAS DISPOSTAS ISOLADAMENTE

Em geral as células malignas perdem a adesividade entre si.

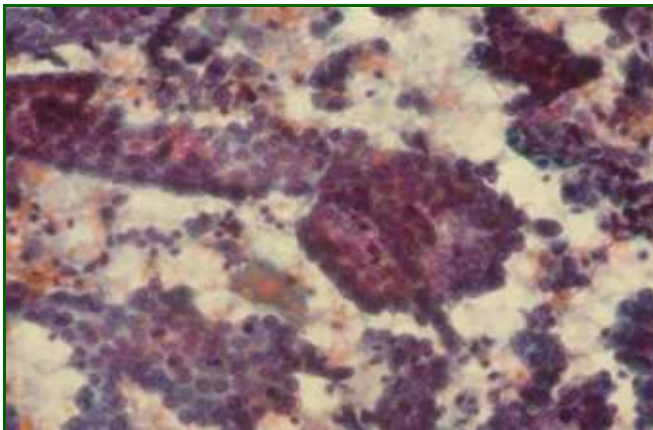


FIGURA 26 GRUPAMENTOS PAPILÍFEROS

São frequentemente observados nos Carcinomas Papilíferos da Tireóide.

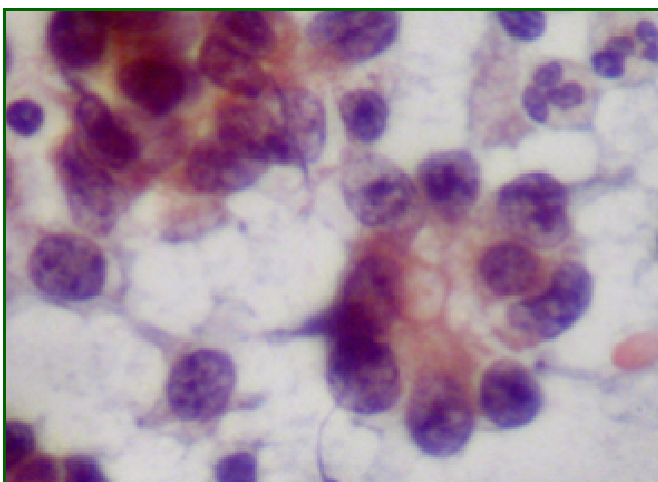


FIGURA 27 GRUPAMENTOS ÁCINARES

**Exibindo citoplasma vesicular e núcleos irregulares, redondos e nucleólos eosinofílicos proeminentes.
Caso de Adenocarcinoma do cólon.**

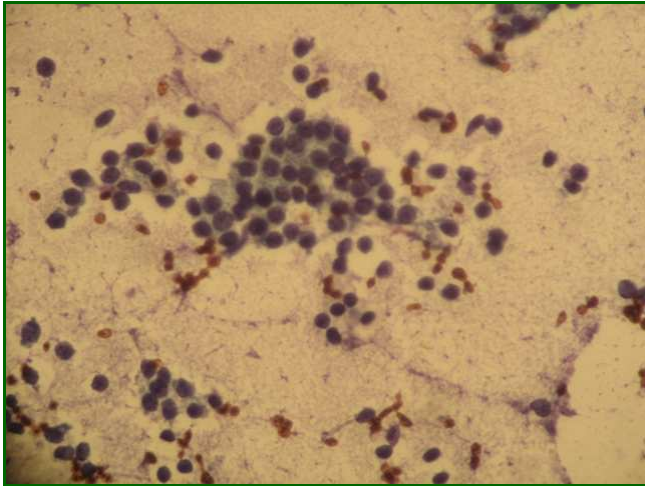


FIGURA 28 MICROFOLÍCULOS

Presença de citoplasma escasso, delicado com núcleos pequenos e redondos.

Escasso colóide.

Caso de Neoplasia de Padrão Folicular.

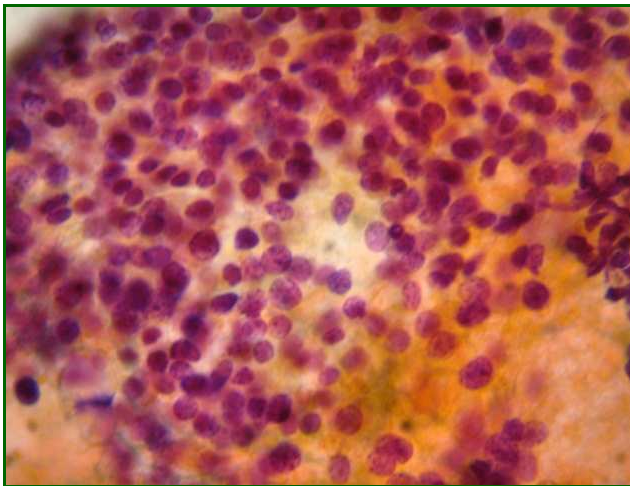


FIGURA 29 GRANDES FOLÍCULOS "ESFERÓIDES".

Núcleos redondos com discreto anisocariose e citoplasma com bordas pouco definidas. Caso de Bócio Nodular.

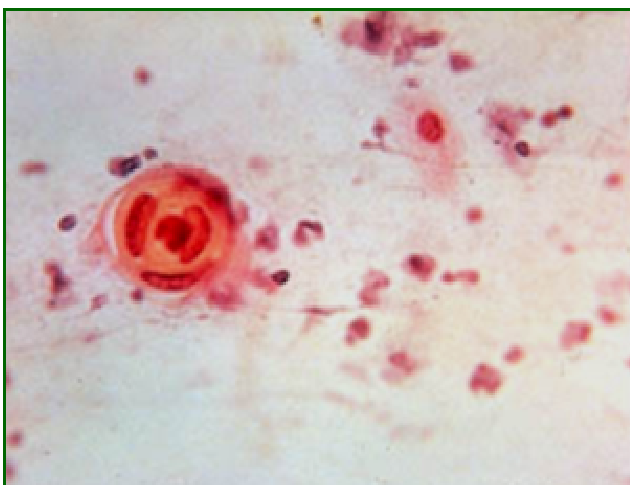


FIGURA 30 PRESENÇA DE PÉROLAS CÔRNEAS.

Caso de Carcinoma de Células Escamosas Bem Diferenciado do pulmão

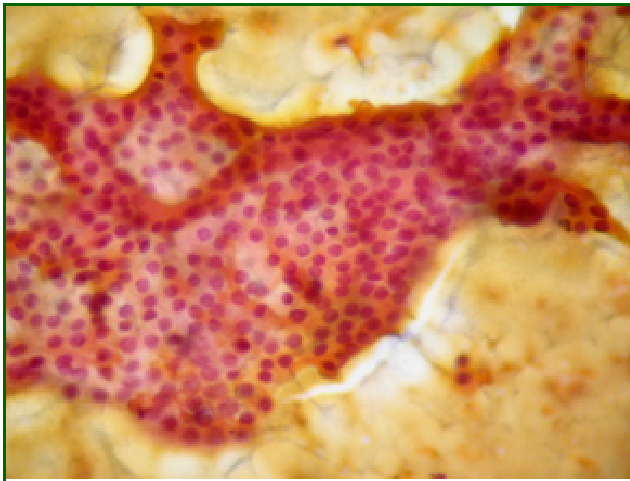


FIGURA 31 “LENÇÓIS” EM MONOCAMADAS

Numerosas células foliculares em caso de bócio nodular.

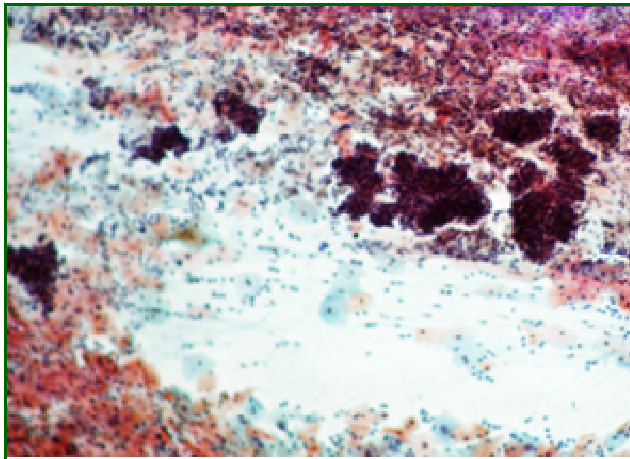


FIGURA 32 “GRUPAMENTOS SINCICIAIS”

Presença de grupamentos em forma de sincício em caso de adenocarcinoma de endométrio.

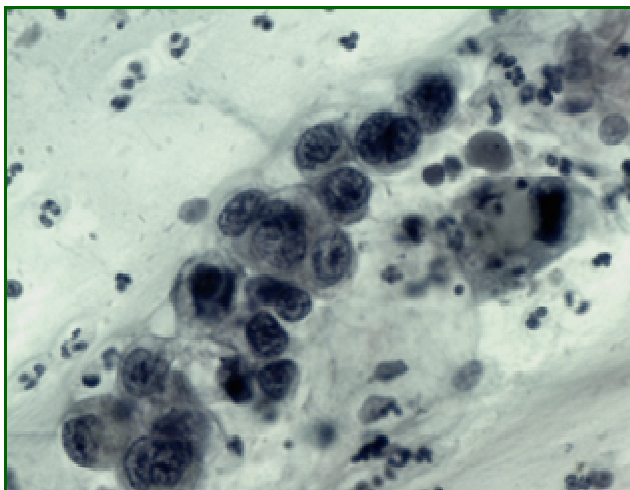


FIGURA 33 “FILA INDIANA”

Carcinoma Ductal Infiltrante.

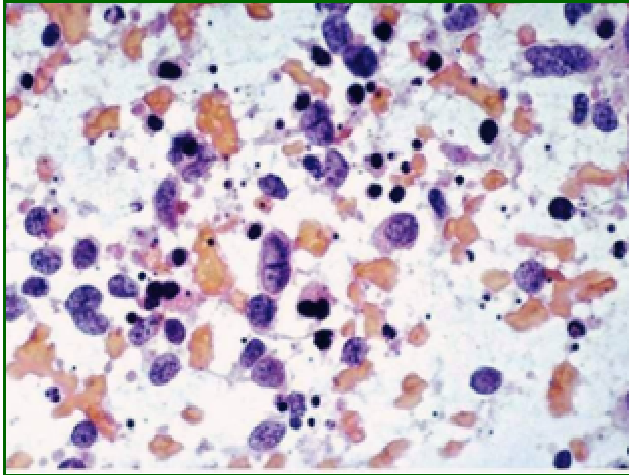


FIGURA 34 "AMOLDAMENTO NUCLEAR"

Presença de células isoladas degeneradas, observando-se amoldamento nuclear, necrose e corpos apoptóticos.

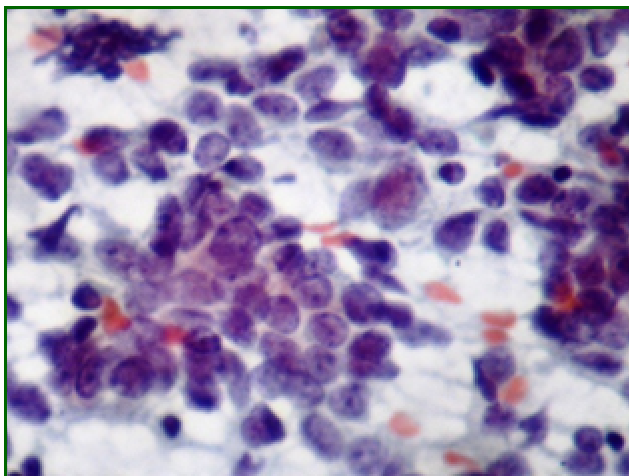


FIGURA 35 "FORMAÇÃO DE ROSETAS"

Caso de sarcoma de Ewing, observando-se discreta anisocariose, hiperchromatismo e esboço de roseta.

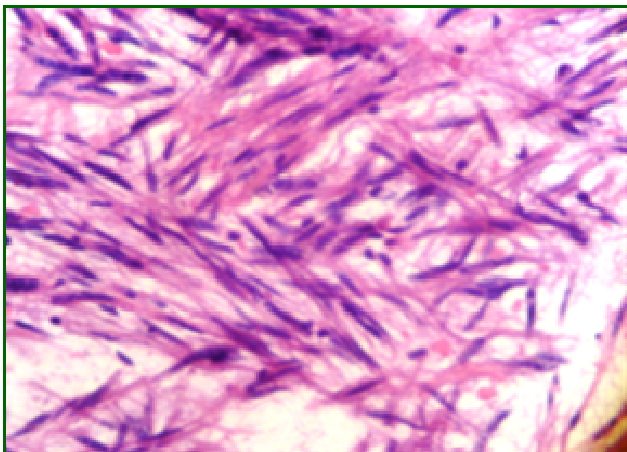


FIGURA 36 "FEIXES CELULARES"

Feixes de células fusiformes com núcleos alongados e citoplasma eosinofílicos em caso de GIST.

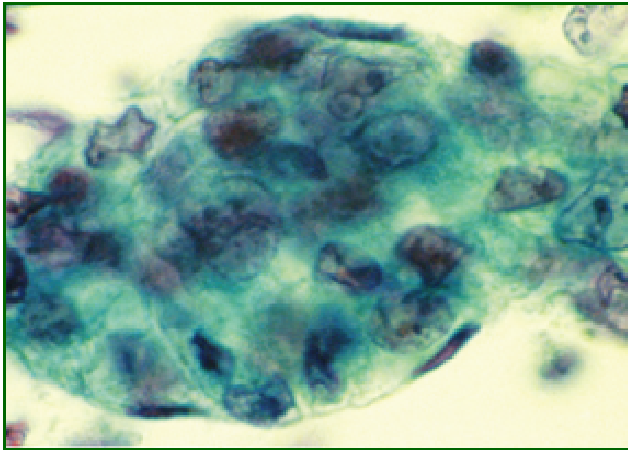


FIGURA 37 “TRANSGRESSING AND PERIPHERAL ENDOTHELIUM”

Presença de camada de células endoteliais envolvendo um grupamento de hepatócitos em caso de hepatocarcinoma.

4.7.4 Presença de Outros Tipos Celulares (FIG.38-43)

A presença de outras células acompanhando um determinado quadro citopatológico também pode contribuir com o diagnóstico:

- a) exsudato inflamatório;
- b) presença de histiócitos;
- c) células epitelioides;
- d) células gigantes multinucleadas;
- e) infiltrado misto de linfócitos e numerosos eosinófilos;
- f) infiltrado linfoplasmocitário;

PRESENÇA DE OUTROS TIPOS CELULARES

CRITÉRIOS

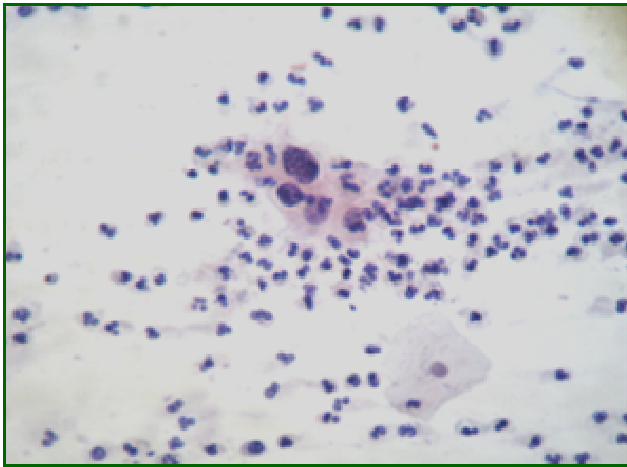


FIGURA 38 EXSUDATO INFLAMATÓRIO.

Composto por mono e polimorfonucleares neutrófilos e eosinófilos.

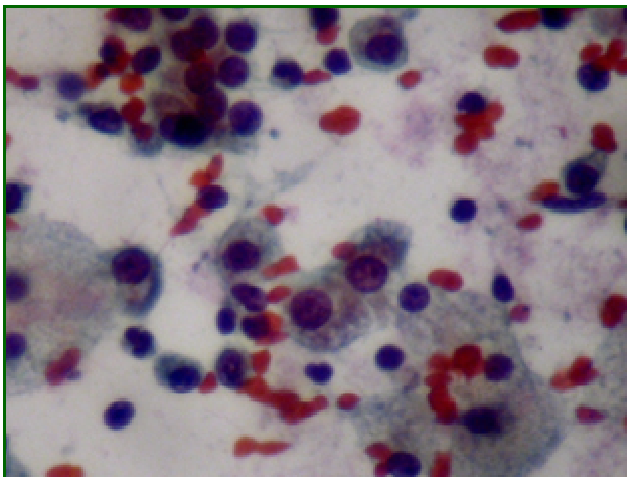


FIGURA 39 PRESENÇA DE HISTIÓCITOS COM CITÓPLASMA VESICULAR AO LADO DE NUMEROSAS HEMÁCIAS.

Presença de histiócitos em um caso de doença intersticial pulmonar.

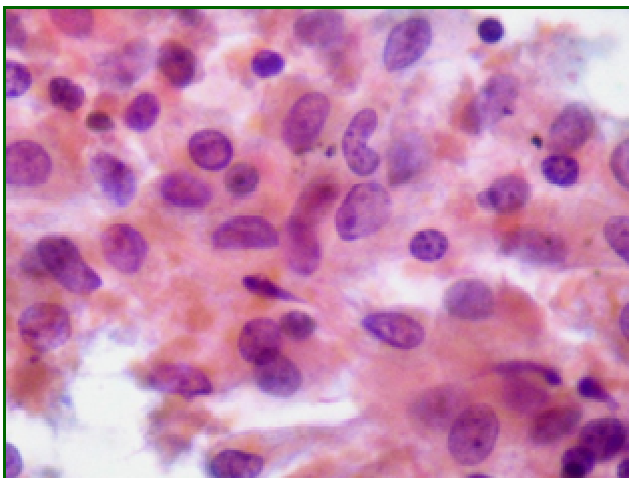
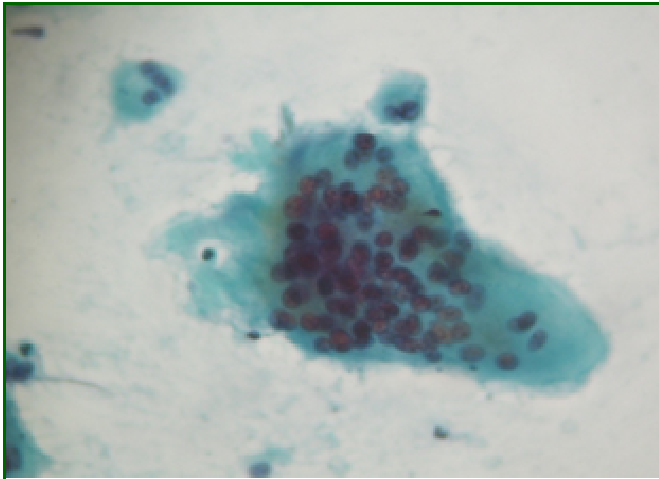


FIGURA 40 CÉLULAS EPITELIOIDES COM CITÓPLASMA DELICADO, OBSERVANDO-SE NÚCLEOS RENIFORMES.

A presença de células epitelióides são características das doenças granulomatosas.

**FIGURA 41 CÉLULAS
GIGANTES MULTINUCLEADAS**



Observar citoplasma ora
denso ora vesicular

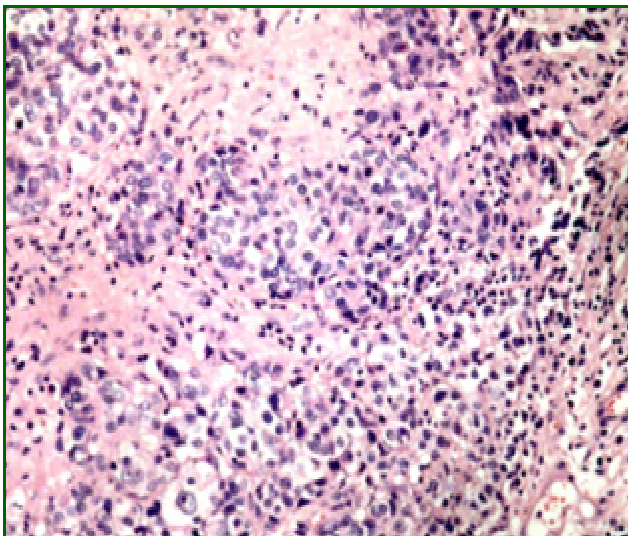
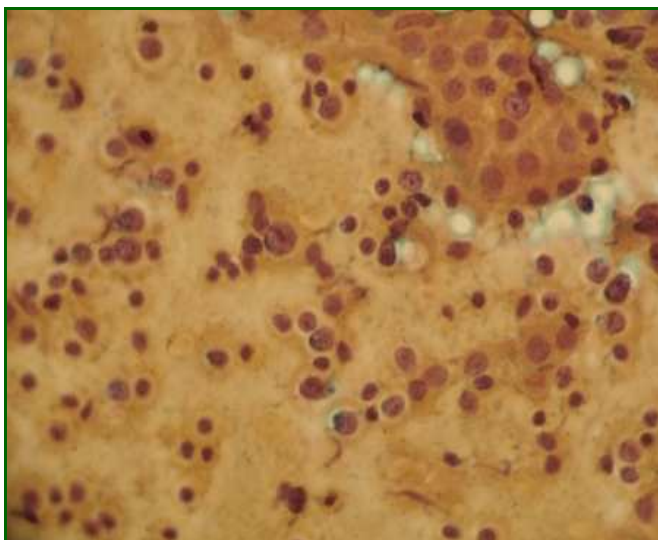


FIGURA 42 INFILTRADO MISTO

LINFÓCITOS E NUMEROSOS
EOSINÓFILOS, ALÉM DE ALGUNS
MACRÓFAGOS



**FIGURA 43 INFILTRADO
LINFOPLASMOCITÁRIO** Grupo
mento de células de Hürthle em
meio a infiltrado linfoplasmocitário.

4.7.5 Material de Fundo do Esfregaço (“background”)

O fundo do esfregaço reflete o ambiente em que as células viviam antes de serem retiradas de lá e pode ser considerado como parte da lesão (KOCJAN, 2006). Na realidade, ele fornece informações sobre a origem da amostra, confirmando se a área estudada pertence a uma determinada localização anatômica. O fundo, analisado por si só, raramente, revela o diagnóstico, mas pode indicá-lo (KOCJAN, 2006).

Diferentes tipos de fundo podem ser observados (FIG.44-55).:

- a) presença de microcalcificações;
- b) necrose caseosa;
- c) fundo condromixoide;
- d) fundo com aspecto tigroide;
- e) necrose tumoral;
- f) degeneração cística;
- g) fundo com presença de coloide;
- h) fundo com presença de amiloide;
- i) fundo inflamatório;
- j) fundo observado nos tumores odontogênicos;
- k) necrose do tumor cerebral;
- l) fundo fibrilar;
- m) presença de corpos psamomatosos.

FUNDO DO ESFREGAÇO “BACKGROUND”

CRITÉRIOS

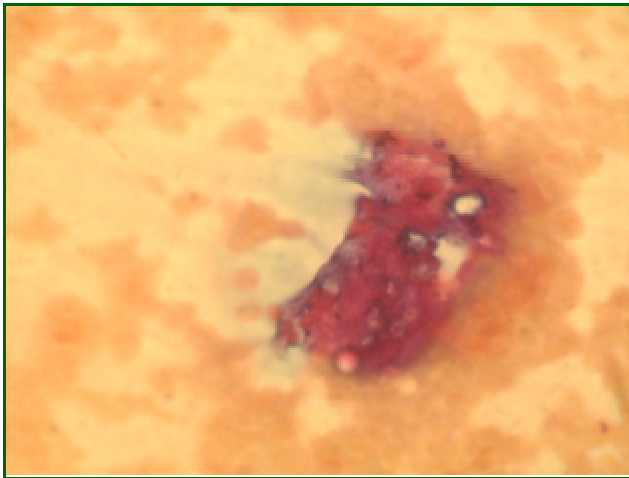


FIGURA 44 PRESENÇA DE MICROCALCIFICAÇÕES

Foco de microcalcificação em um caso de bócio nodular.

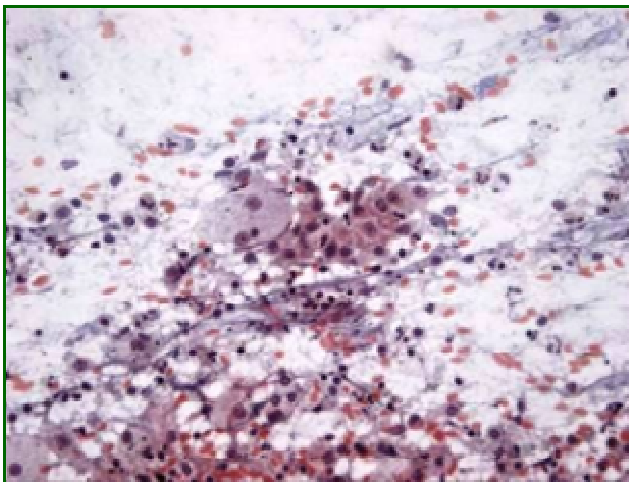


FIGURA 45 NECROSE CASEOSA

Presença de linfócitos, células epitelióides e necrose caseosa caracterizam este caso de doença granulomatosa.

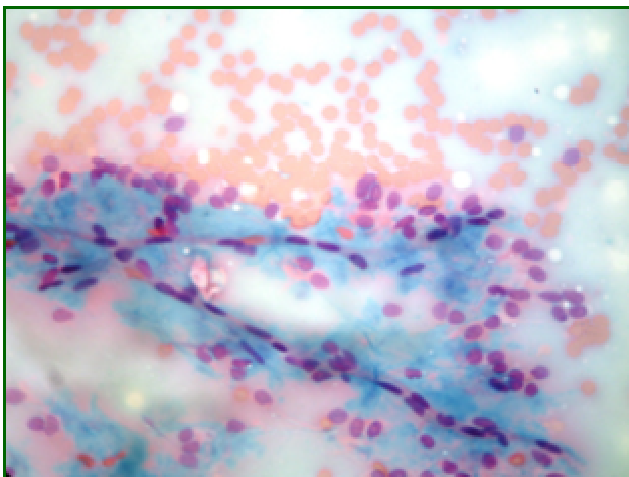


FIGURA 46 FUNDO CONDROMIXOIDE

Aspecto citomorfológico característico de um caso de adenoma pleomórfico.

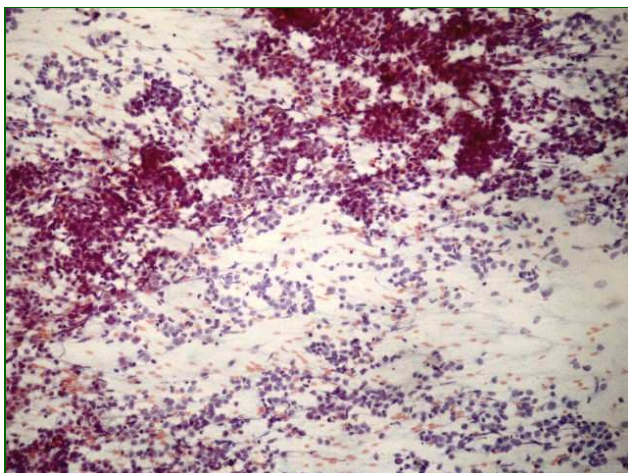


FIGURA 47 ASPECTO TIGROIDE

Neoplasia de células pequenas com núcleos redondos e hipercromáticos compatível com PNET.

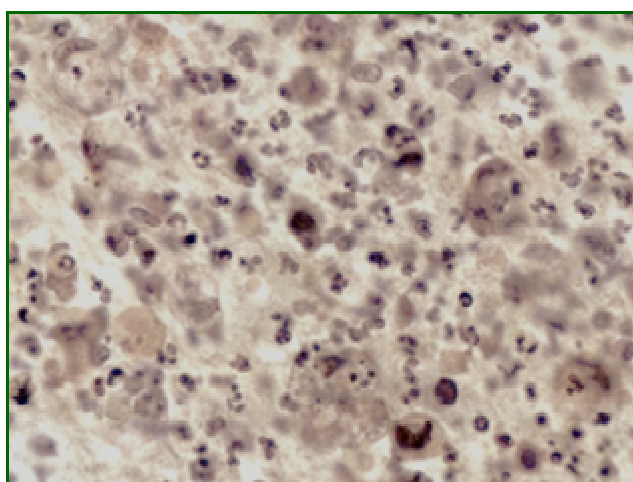


FIGURA 48 NECROSE TUMORAL

Presença de células atípicas, degeneradas em meio a exsudato inflamatório neutrofílico

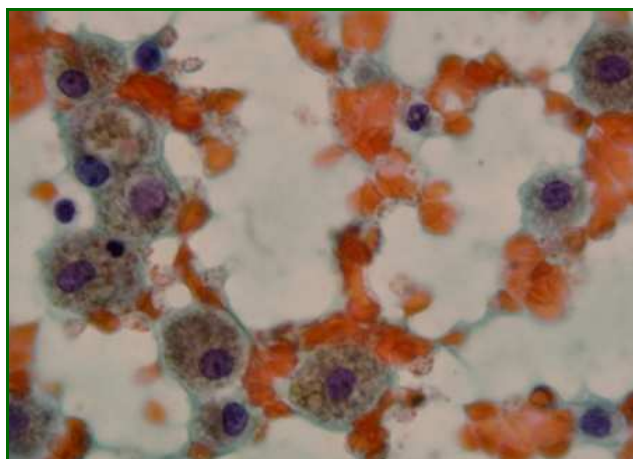


FIGURA 49 DEGENERAÇÃO CÍSTICA

Presença de numerosos macrófagos em um caso de Bócio Nodular, revelando alterações degenerativas.

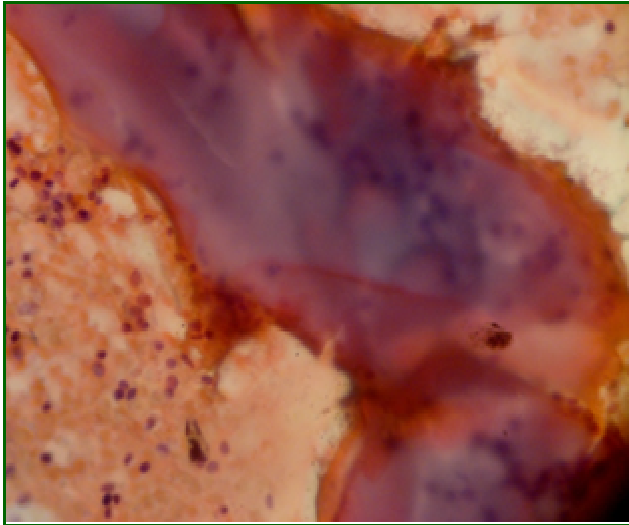


FIGURA 50 FUNDO COM PRESENÇA DE COLOIDE

Presença de colóide denso em bócio nodular.

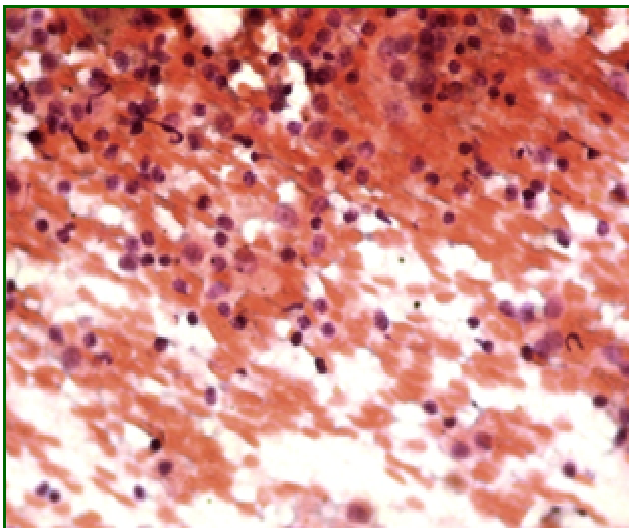


FIGURA 51 FUNDO COM PRESENÇA DE AMILOIDE

Em um caso de carcinoma medular da tireóide.

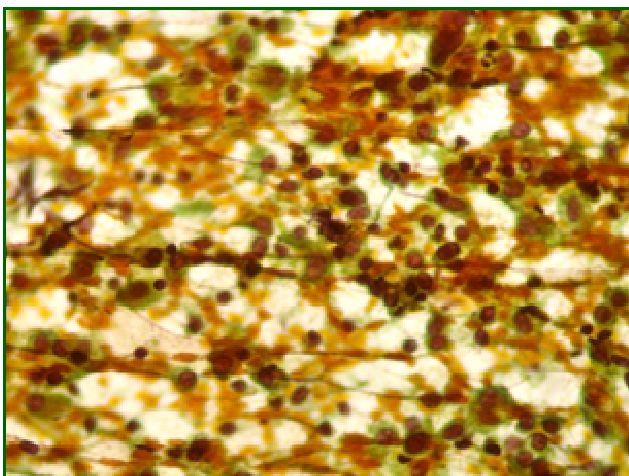


FIGURA 52 FUNDO INFLAMATÓRIO

Infiltrado inflamatório mononuclear, fibrose e hemácias.

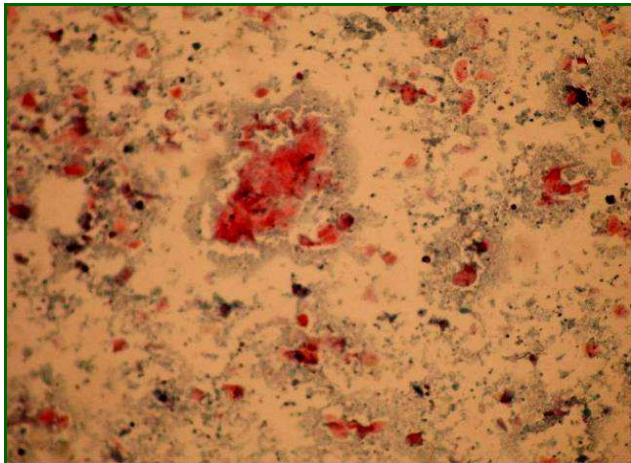


FIGURA 53 FUNDO OBSERVADO NOS TUMORES ODONTOGÊNICOS

Presença de escamas ceratinizadas, detritos e ceratina.

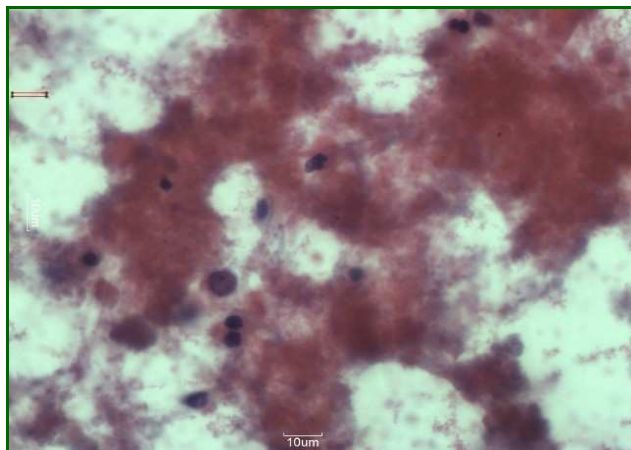


FIGURA 54 NECROSE DO TUMOR CEREBRAL

Presença de núcleos atípicos em meio a necrose tumoral em um caso de glioblastoma.

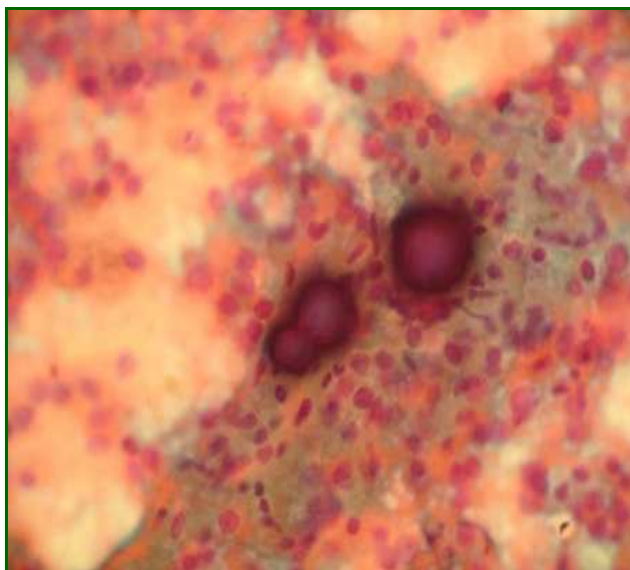


FIGURA 55 CORPOS PSAMOMATOSOS

Em um caso de carcinoma papilífero da tireóide.

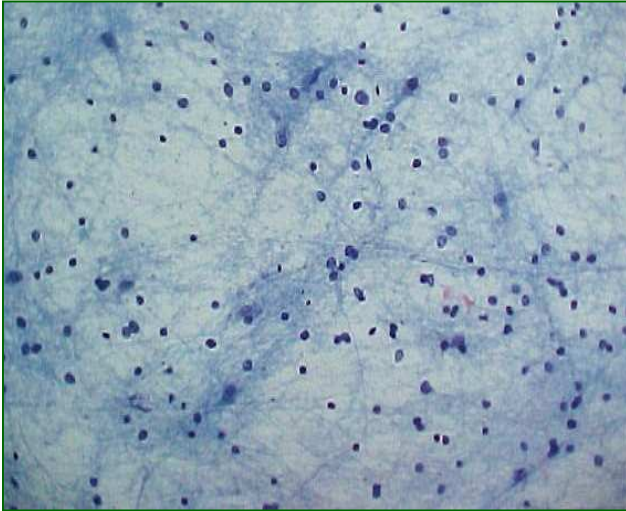


FIGURA 56 FUNDO FIBRILAR

Aspecto rendilhado, fibrilar em caso de gliose

Todas as lâminas foram avaliadas utilizando o microscópio óptico de campo claro Leica DFC 420 e as imagens foram capturadas com a ocular de 10x e objetivas de 4x, 10x ou de 40x.

4.8 EXAME MACROSCÓPICO

No EM da biópsia ou peça cirúrgica, alguns itens são imprescindíveis e devem ser descritos:

- a) órgão examinado;
- b) localização da lesão;
- c) tamanho da lesão e/ou do órgão (dimensões/peso);
- d) delimitação ou não da lesão/bordas da lesão;
- e) presença ou não de cápsula;
- f) cor e consistência das superfícies externa e de corte;
- g) aspecto das superfícies externa e de corte;

h) outros achados relevantes.

O conhecimento das características macroscópicas da lesão é muito importante tanto para a interpretação dos achados citomorfológicos quanto para o exame histopatológico. O estudo e a interpretação desses itens acima colaboram com a formulação das hipóteses diagnósticas (ROSAI, 2004).

4.9 COMPOSIÇÃO DO BANCO DE DADOS

O banco de dados foi sendo construído à medida que os casos foram sendo revistos e foi estruturado a partir do Microsoft SPSS 13.0. Nele foram registrados todos os casos selecionados e agrupados por ano. Os casos do INCA e do Laboratório Diagnose foram registrados separadamente. Devido à grande variedade de lesões analisadas neste estudo, optou-se por organizar o material analisado em sistemas ou em órgãos isolados, dependendo da casuística encontrada.

As variáveis foram introduzidas no banco de dados na seguinte ordem:

- a) sexo;
- b) idade;
- c) tipo de espécime enviado para exame (biopsia ou peça cirúrgica);
- d) órgão estudado/localização da lesão;
- e) tamanho da lesão;
- f) tipo de coleta do exame citopatológico;
- g) resultado do exame citopatológico intraoperatório;

- h) celularidade do esfregaço citopatológico;
- i) presença ou não de atipias nucleares da célula-alvo;
- j) disposição das células;
- k) outros componentes celulares;
- l) fundo do esfregaço (“background”);
- m) resultado do EC;
- n) tipo histológico da lesão/resultado do exame histopatológico;
- o) resultado do exame de IHQ.

4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram descritos estatisticamente através de frequências absolutas e percentuais (para as variáveis categóricas) e de médias, desvios padrões, medianas e modas (para as variáveis numéricas), coadjuvados por representações gráficas através de gráficos em setores, gráficos em colunas, gráficos em barras e histogramas e organizados por meio de tabelas univariadas e bivariadas, inclusive tabelas de contingência.

A comparação proporcional entre os sexos utilizou a razão (masculino em relação ao feminino). Homogeneidade de proporções de categorias de variável qualitativa foi avaliada pelo teste do qui-quadrado.

Comparações entre categorias de variáveis dicotômicas foram realizadas por meio do teste binomial (para o caso de proporções independentes) e do teste de McNemar (para o caso de proporções pareadas).

A concordância diagnóstica entre os métodos foi avaliada por meio da concordância exata (que inclui a concordância entre todas as categorias) e pelo coeficiente kappa de Cohen.

A acurácia dos métodos diagnósticos em relação a padrão-ouro foi evidenciada por meio dos parâmetros de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo. As decisões estatísticas foram tomadas ao nível de significância $\alpha = 0,05$ (5%).

Testes Diagnósticos: Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo E Valor Preditivo Negativo

Sensibilidade e especificidade são descritores da acurácia de um teste.

Considerando um teste que tenha somente resultados positivos ou negativos, uma das quatro possibilidades poderá ocorrer.

	Padrão-ouro (+)	Padrão-ouro (-)	Total
Teste (+)	A	C	AC
Teste (-)	B	D	BD
Total	AB	CD	ABCD

- Casos positivos (+) = casos com diagnóstico “positivo para malignidade”;
- Casos negativos (-) = casos com diagnóstico “negativo para malignidade”.
- Padrão-ouro = diagnóstico verdadeiro (EH e EC).
- Testes a serem comparados com o padrão-ouro = CI e EC.

A – casos concordantes: casos positivos diagnosticados tanto pelo padrão-ouro como pelo teste (verdadeiros positivos);

D – casos concordantes: casos negativos diagnosticados tanto pelo padrão-ouro como pelo teste (verdadeiros negativos)

B – casos discordantes: casos diagnosticados como positivos pelo padrão-ouro e como negativos pelo teste (falsos negativos);

C – casos discordantes: casos diagnosticados como negativos pelo padrão-ouro e como positivos pelo teste (falsos positivos);

AB – total de casos positivos diagnosticados pelo padrão-ouro;

CD – total de casos negativos diagnosticados pelo padrão-ouro;

AC – total de casos positivos diagnosticados pelo teste;

BD – total de casos negativos diagnosticados pelo teste;

ABCD – total de casos.

- Sensibilidade (pelo teste em relação ao padrão-ouro) = $A / AB \times 100$
- Especificidade (pelo teste em relação ao padrão-ouro) = $D / CD \times 100$
- Valor preditivo positivo (pelo teste em relação ao padrão-ouro) = $A / AC \times 100$
- Valor preditivo negativo (pelo teste em relação ao padrão-ouro) = $D / BD \times 100$

Sensibilidade de um teste é definida como um percentual de indivíduos com doença que possuem testes com resultados positivos. Quanto maior a sensibilidade maior a probabilidade do teste detectar indivíduos doentes.

Especificidade de um teste é definida como o percentual de indivíduos sem a doença que possuem testes com resultados negativos. Quanto maior a especificidade de um teste, maior a probabilidade do indivíduo não ter a doença.

As duas medidas relacionadas com a estimativa de probabilidade da presença ou ausência da doença são: valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN).(GREENBERG *et al.*,2001)

4.11 BUSCA DA LITERATURA

Uma busca da literatura foi realizada usando os múltiplos recursos eletrônicos existentes: Medline (incluindo PubMed), Banco de Dados Cochrane e Scielo. As palavras-chaves usadas para a pesquisa foram: “intraoperative cytopathology”, “frozen section”, “imprint”, “squash”, “scrape”, “FNA”, “roll on”. O recurso “artigos relacionados” oferecido pelo PubMed foi usado para acrescentar outros artigos . A última pesquisa foi realizada em dezembro de 2009. As referências encontradas nos artigos e livros consultados foram também usadas.

5 RESULTADOS

Objetivo específico 1. Investigar o uso da Citopatologia Intraoperatória entre os patologistas sócios da Sociedade Brasileira de Patologistas.

5.1 USO DA CITOPATOLOGIA INTRAOPERATÓRIA PELOS PATOLOGISTAS SÓCIOS DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGISTAS

O resultado da pesquisa, enviada por correio eletrônico, através da SBP, aos patologistas associados, revelou uma baixa adesão, já que somente 119 deles (12% de cerca de 1.000 questionários enviados) responderam ao questionário (TAB.4).

Verificou-se que, desta população de 119 patologistas, 108 (90,8%) realizam consultas intraoperatórias e reconhecem a importância da citopatologia na prática do diagnóstico intraoperatório. Noventa por cento dos patologistas combinam os cortes de congelação com os esfregaços citológicos. Dos que enviaram suas respostas, cerca de 80% trabalham nas regiões sudeste (59,8%) e sul (18,5%) do Brasil (TAB. 5). São Paulo foi o estado que contribuiu com o maior número de respostas (31%), seguido pelo Rio de Janeiro (21%) (TAB. 6).

TABELA 4 Prática de Consultas Intraoperatórias

Participação em Consultas Intraoperatórias	n	%
Sim	108	90,8
Não	11	9,2
Total	119	100,0

TABELA 5 Número de Médicos Patologistas segundo a Região de Atuação

Região	n	% (**)
Sudeste	70	59,8
Sul	22	18,5
Nordeste	12	10,1
Centro-Oeste (*)	10	8,4
Norte	1	0,8
Exterior	1	0,8
Sem informação	3	2,5
Total	119	100

(*) – Inclui o Distrito Federal (8 patologistas)

TABELA 6 Número de Médicos Patologistas segundo o Estado de Atuação

Estado	N	% (**)
SP	37	31,1
RJ	26	21,8
RS	11	9,2
DF	8	6,7
MG	7	5,9
SC	6	5
PR	5	4,2
CE	3	2,5
Outros Estados (*)	13	10,9
Sem informação	3	2,5
Total	119	100

(*) - Inclui os Estados com até 2 patologistas: AL, BA, GO, PB, PE, PI, TO e Exterior

A maioria dos patologistas trabalha em serviços públicos e/ou privados e somente 33% trabalham em hospitais universitários. Do total de patologistas que realiza a consulta intraoperatória, 92% usam a citopatologia no estudo dos linfonodos sentinelas e 76%, no estudo dos tumores cerebrais (TAB.7-8).

TABELA 7 Uso da Citopatologia no Estudo dos Linfonodos Sentinelas

Uso da Citopatologia	Número de Patologistas	Percentual (**)
Sim	99	91,7
Não	9	8,3
Total	108	100

TABELA 8 Uso da Citopatologia no Estudo dos Tumores Cerebrais

Uso da Citopatologia	Número de Patologistas	Percentual (**)
Sim	82	75,9
Não	26	24,1
Total	108	100

Objetivo específico 2. Construir um banco de dados, contendo as amostras selecionadas com todas as informações necessárias ao estudo, disponibilizando a sua utilização institucionalmente.

5.2 BANCO DE DADOS

Um banco de dados com 2.000 registros foi construído para facilitar a organização e a análise dos casos colecionados para este estudo. Somente com a construção deste banco de dados, houve possibilidade de se conhecer, mais globalmente, o material coletado durante mais de uma década. O armazenamento dos dados facilitou a manipulação das informações e o desenvolvimento de programas aplicativos para a análise estatística da amostra. Esta foi avaliada, disponibilizando como resultados úteis para este estudo: a) idade e sexo dos

pacientes, suas relações entre si e com as patologias apresentadas; b) tipo de coleta usada para a confecção das lâminas de CI (sua frequência e relação com o tipo de lesão ou órgão); c) características morfológicas observadas nos esfregaços citopatológicos (celularidade, características das células-alvo e fundo) e sua influência na formulação do diagnóstico; d) órgãos e sistemas estudados e os diagnósticos correspondentes.

Em relação às características morfológicas observadas nos esfregaços da citopatologia intraoperatória, observou-se que a celularidade acentuada foi a predominante (GRAF.1-3).

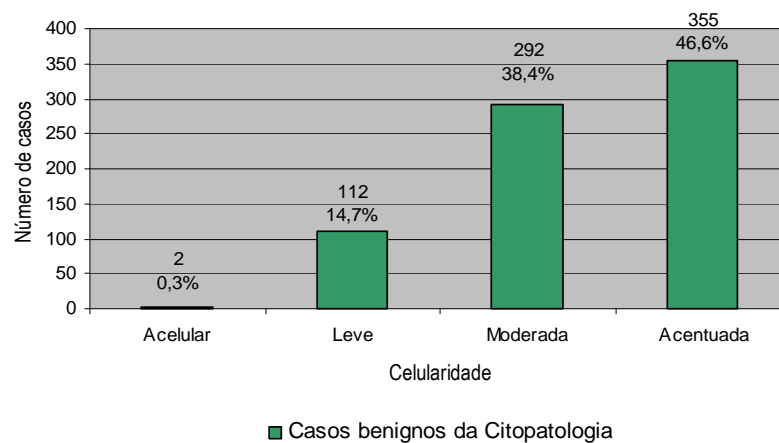


GRÁFICO 1 Distribuição da celularidade nos casos benignos estudados.

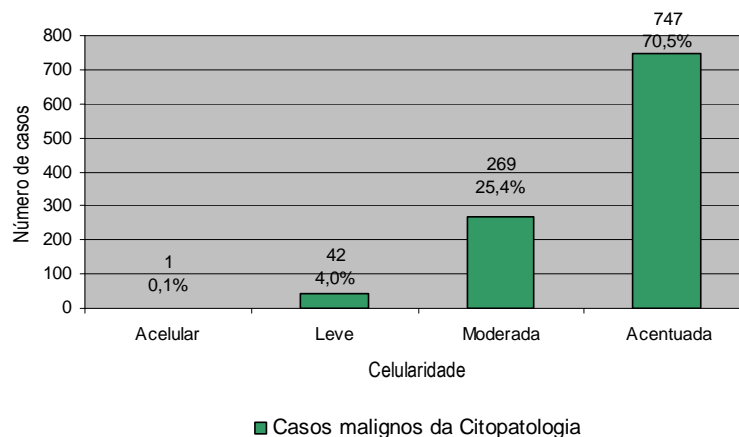


GRÁFICO 2 Distribuição da celularidade nos casos malignos estudados.

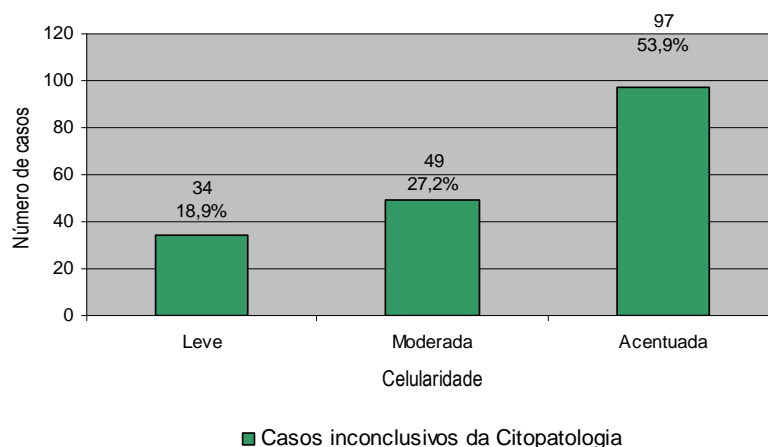


GRÁFICO 3 Distribuição da celularidade nos casos inconclusivos estudados.

As células-alvo foram analisadas primordialmente em relação à intensidade das atipias nucleares, que revelou ausência de atipias em 89% dos esfregaços das lesões benignas e atipias moderadas e acentuadas em 82% dos casos com diagnóstico de malignidade (TAB.9). Entre os casos inconclusivos, chamou atenção o fato de que 85% não apresentaram atipia ou esta foi leve (TAB.9).

TABELA 9 Comparação entre o diagnóstico citopatológico e as atipias nucleares

Diagnóstico citopatológico	Intensidade da Atipia das Células-alvo				Total
	Sem Atipia	Pouca	Moderada	Acentuada	
Benigno	677	74	8	2	761
	33,9%	3,7%	0,4%	0,1%	38,1%
Maligno	21	168	569	302	1060
	1,1%	8,4%	28,5%	15,1%	53,0%
Inconclusivo	50	102	26	1	179
	2,5%	5,1%	1,3%	0,1%	9,0%
Total	748	344	603	305	2000
	37,4%	17,2%	30,2%	15,3%	100,0%

O teste do qui-quadrado, ao nível de significância de 5%, indica evidência altamente significativa de associação entre o diagnóstico citopatológico e atipia celular ($\chi^2 = 1773,507$; g.l. 6; $p < 0,0001$). O coeficiente V de Cramér indica associação com intensidade de moderada a forte ($V = 0,666$; valor-p = 0): 677 casos (89,0%), dos 761 casos benignos, não apresentam atipia nuclear; 871 casos (82,2%), dos 1060 casos malignos, apresentam atipia moderada ou acentuada.

]

A análise do fundo dos esfregaços revelou que, em 469 (62%), dos 761 casos de benignidade, o aspecto era limpo ou colóide, em contrapartida aos 785 (74%) casos malignos, em que o fundo era necrótico e/ou hemorrágico (TAB. 10). A análise do fundo dos esfregaços inconclusivos revelou aspectos com distribuição semelhante e com um percentual de 45% de esfregaços com fundo hemorrágico (TAB.10).

TABELA 10 Fundo do esfregaço citopatológico, segundo o diagnóstico

Diagnóstico citopatológico	Fundo (<i>background</i>)					Total
	Limpo	Colóide	Necrótico	Hemorrágico	Outros	
Benigno	169	300	62	161	69	761
	8,5%	15,0%	3,1%	8,1%	3,5%	38,1%
Maligno	155	69	324	461	51	1060
	7,8%	3,5%	16,2%	23,1%	2,6%	53,0%
Inconclusivo	44	33	11	81	10	179
	2,2%	1,7%	0,6%	4,1%	0,5%	9,0%
Total	368	402	397	703	130	2000
	18,4%	20,1%	19,9%	35,2%	6,5%	100,0%

O teste do qui-quadrado, em nível de significância de 5%, indica evidência altamente significativa de associação entre o diagnóstico citopatológico e o fundo

esfregaço ($\chi^2 = 468,861$; g.l. 8; $p < 0,0001$). O coeficiente V de Cramér indica associação de fraca intensidade com alta significância estatística ($V = 0,342$; valor- $p = 0$): 300 casos (39,4%) dos 761 benignos apresentam fundo do tipo coloide; 785 casos (74,1%) dos 1.060 malignos apresentam fundo necrótico ou hemorrágico.

Objetivo específico 3. Estabelecer o perfil da amostra do ponto de vista epidemiológico, das técnicas de coleta do material e dos métodos diagnósticos.

5.3 PERFIL DA AMOSTRA

Dos 2.000 pacientes deste estudo, 660 (33%), eram provenientes do INCA e 1.340 (67%) dos hospitais da rede privada, atendidos pelo Laboratório Diagnose, sendo que 1.262 (63%) eram do sexo feminino e 738 (37%), do masculino. A idade variou de 1 a 103 anos, com idade média de 55,6 ($\pm 17,2$) anos e mediana de 56,5 anos. Realizou-se a distribuição das idades em classes com amplitude de cinco anos (GRAF. 4). A classe modal foi a faixa etária entre 55 e 59 anos (11,1%). Quarenta e seis pacientes tinham menos de 20 anos de idade (2,3%), sendo 23 homens e 23 mulheres (GRAF. 4).

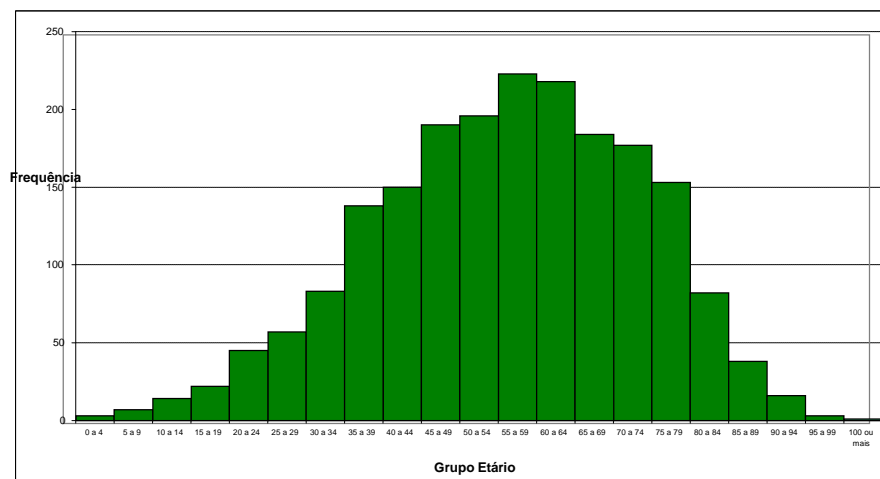


GRÁFICO 4 Distribuição dos pacientes segundo a idade (n = 2.000)

Observou-se, ainda, que a maior concentração etária do sexo masculino ficou entre 60 e 69 anos (8,3% da amostra completa) e a feminina, entre 50 e 59 anos (13,8% da amostra completa). A idade média foi de 56,9 ($\pm 17,4$) anos para o sexo masculino e 54,8 ($\pm 17,1$) anos, para o feminino. A idade mediana foi de 59 e 55 anos para homens e mulheres, respectivamente. A idade modal foi de 65,0 e 55,1 anos para homens e mulheres, respectivamente (GRAF. 5).

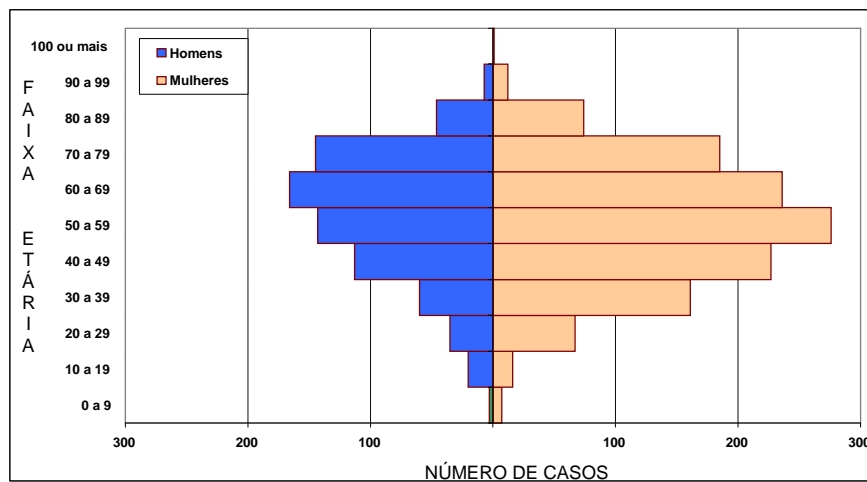


GRÁFICO 5 Distribuição comparativa da idade entre os dois sexos

A análise da distribuição dos diagnósticos histopatológicos por órgão acometido e sexo (TAB.11) revelou que as lesões em tireoide, órgãos linfoides, trato respiratório e mama foram as mais frequentes (61%), sendo as lesões em tireoide (34,5%) e mama (14,7%) mais frequentes no sexo feminino; e sistema linfoide (19,8%) e trato respiratório (14,1%), mais frequentes no sexo masculino.

A distribuição dos diagnósticos histopatológicos nos cinco órgãos de maior acometimento pelas lesões estudadas evidenciou características particulares para cada um deles. (TAB. 12)

TABELA 11 Distribuição de lesões por órgãos/sistemas e sexo

Órgão e/ou Sistemas	Total		Feminino		Masculino	
	Frequência	%	Frequência	%	Frequência	%
Glândulas Tireoide e Paratireóide	546	27,3	435	34,5	111	15,0
Órgãos Linfóides	269	13,5	123	9,7	146	19,8
Trato Respiratório	223	11,2	119	9,4	104	14,1
Mama	192	9,6	185	14,7	7	0,9
Sistema Nervoso Central	127	6,4	60	4,8	67	9,1
Trato Urinário	84	4,2	28	2,2	56	7,6
Glândulas Salivares Maiores	82	4,1	46	3,6	36	4,9
Ossos, Articulação e Partes Moles	77	3,9	42	3,3	35	4,7
Fígado	71	3,6	34	2,7	37	5,0
Trato Gastrointestinal	64	3,2	39	3,1	25	3,4
Sistema Reprodutor Feminino	49	2,5	48	3,8	1	0,1
Peritônio e Retroperitônio	46	2,3	30	2,4	16	2,2
Pâncreas e Região Periampular	35	1,8	18	1,4	17	2,3
Cavidade Oral e Orofaringe	32	1,6	17	1,3	15	2,0
Mediastino	26	1,3	11	0,9	15	2,0
Sistema Reprodutor Masculino	18	0,9	0	0,0	18	2,4
Glândula Adrenal	17	0,9	10	0,8	7	0,9
Pele	13	0,7	5	0,4	8	1,1
Vesícula e Ductos Biliares Extra-hepáticos	10	0,5	4	0,3	6	0,8
Mandíbula e Maxila	9	0,5	4	0,3	5	0,7
Cervical	4	0,2	2	0,2	2	0,3
Olho e Anexo Ocular	4	0,2	0	0,0	4	0,5
Sistema Cardiovascular	2	0,1	2	0,2	0	0,0
Total	2.000	100,0	1.262	100,0	738	100,0

TABELA 12 Distribuição dos diagnósticos histopatológicos por órgãos mais frequentemente acometidos pelas lesões avaliadas

Linfonodos	n	Pulmão	n	Mama	n	SNC	n	Tireoide	n
Adenocarcinoma Metastático	56	Adenocarcinoma	45	Ca Ductal Infiltrante	106	Glioma de Alto Grau	42	Bócio Nodular	299
Linfoadenopatia Reacional	54	Inflamação Granulomatosa	36	Fibroadenoma	21	Meningioma	16	Carcinoma Papilífero	93
Linfoma não-Hodgkin	49	Adenocarcinoma Metastático	16	Alterações Fibrocísticas	17	Carcinoma Metastático	15	Adenoma Folicular	49
CEC Metastático	24	Carcinoide Metastático	14	Ca Lobular Infiltrante	7	Glioma de Baixo Grau	13	Tireoidite de Hashimoto	32
Melanoma Metastático	17	Processo Inflamatório	14	Esteatonecrose	5	Adenoma de Hipófise	4	Microcarcinoma Papilífero	27
Inflamação Granulomatosa	17	CEC	7	Ginecomastia	5	Outros	37	Carcinoma Folicular	10
Linfoma de Hodgkin	12	Ca Bronquíolo Alveolar	6	Carcinoma Misto	4			Carcinoma Anaplásico	4
Antracose	5	Sarcoma Metastático	4	Carcinoma Ductal "in situ"	3			Carcinoma Medular	3
Carcinoma Metastático	4	Carcinoma Adenoescamoso	3	Hiperplasia	3			Linfoma Não Hodgkin	3
Outros	31	Outros	78	Outros	21			Outros	26

SNC= Sistema Nervoso Central; CEC= Carcinoma de Células Escamosas; Ca= Carcinoma

Entre os homens, as lesões ocorreram, principalmente, na sétima década, e o adenocarcinoma foi o diagnóstico mais frequente (TAB.13). Entre as mulheres, a sexta década foi a mais acometida, sendo o bócio nodular e o carcinoma papilífero da tireoide as lesões mais diagnosticadas (TAB. 14).

TABELA 13 Distribuição dos diagnósticos em homens na faixa etária de 60 a 69 anos por ordem de frequência.

Diagnósticos Histopatológicos	N	%
Adenocarcinoma Metastático	20	12,0
Adenocarcinoma	12	7,2
Linfoma Não Hodgkin	11	6,6
Bócio Nodular	10	6,0
Carcinoma de Células Renais	8	4,8
Glioblastoma	7	4,2
Carcinoma de Células Escamosas	6	3,6
Carcinoma Pouco Diferenciado	5	3,0
Processo Inflamatório Crônico Granulomatoso	5	3,0
Melanoma Metastático	4	2,4
Linfoadenopatia Reacional	4	2,4
Outros tumores*	74	44,8
Total	166	100,0

*inclui cinquenta e oito tipos de diagnósticos com frequência máxima de três casos.

TABELA 14 Distribuição dos diagnósticos em mulheres na faixa etária de 50 a 59 anos por ordem de frequência.

Diagnósticos Histopatológicos	N	%
Bócio Nodular	54	19,7
Carcinoma Papilífero da Tireóide	21	7,6
Carcinoma Ductal Infiltrante	19	6,9
Adenocarcinoma	17	6,2
Adenocarcinoma Metastático	13	4,7
Processo Inflamatório Crônico Granulomatoso	13	4,7
Tireoidite de Hashimoto	8	2,9
Alterações Fibrocísticas da Mama	5	1,8
Linfoadenopatia Reacional	5	1,8
Adenoma Folicular	5	1,8
Carcinoma de Células Escamosas	4	1,4
Carcinoma de Células Renais	4	1,4
Outros tumores (*)	108	39,1
Total	276	100,0

(*) – inclui oitenta e um tipos de lesões com frequência máxima de três casos

Evidenciou-se, na casuística avaliada, uma associação entre mulheres em duas lesões tireoidianas: tireoidite de Hashimoto (TAB.15) e carcinoma papilífero (TAB. 16).

TABELA 15 Distribuição dos casos de tireoidite de Hashimoto por sexo

Sexo*	Número de casos	Percentual
Feminino	27	84,4
Masculino	5	15,6
Total	32	100,0

*Razão de sexo: número de casos masculinos ÷ números de casos femininos = 5 / 27 = 0,185 (um homem para cada 5,4 mulheres)

TABELA 16 Distribuição dos casos de Carcinoma Papilífero de tireoide por sexo

Sexo*	Número de casos	Percentual
Feminino	88	78,6
Masculino	24	21,4
Total	112	100,0

*Razão de sexo: número de casos masculinos ÷ números de casos femininos = 24 / 88 = 0,273 (um homem para cada 3,7 mulheres)

O raspado ("scrape") foi a técnica de coleta de material mais utilizada (87,3%) (GRAF.6). Este procedimento apresentou uma diferença estatística altamente significativa em relação às demais ($\chi^2 = 1113,032$; gl = 1; valor-p = 0).

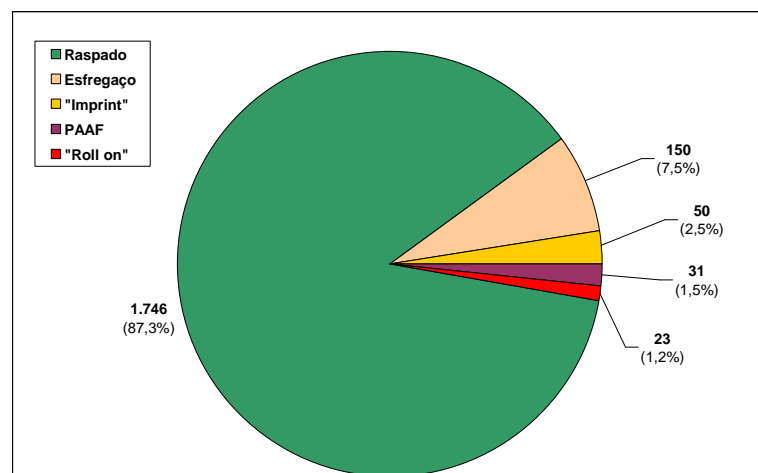


GRÁFICO 6 Distribuição da frequência e percentual do tipo de coleta

A análise da distribuição dos métodos de coleta por órgão (TAB.17) revelou que o raspado foi o método de coleta mais utilizado na tireoide (29,8%); o esfregaço (“squash”), no SNC (66,7%); a citoimpressão (“imprint”), nos linfonodos (62,0%); a PAAF, nos tumores renais (19,4%) e o rolamento (“roll on”), no fígado e na mama (21,7% para cada um desses órgãos).

TABELA 17 Frequência e percentual dos principais órgãos por tipo de coleta

Tipo de coleta	Número de casos (%)	Principal utilização		
		Órgão	Frequência	Percentual
Raspado	1.746 (87,3%)	Tireoide	521	29,8%
Esfregaço	152 (7,6%)	Sistema nervoso central (*)	100	66,7%
Citoimpressão	50 (2,5%)	Linfonodo	31	62,0%
PAAF	31 (1,5%)	Rim	6	19,4%
Rolamento	23 (1,2%)	Fígado	5	21,7%
		Mama	5	21,7%

(*) Encéfalo: 91 casos; cerebelo: 5 casos; hipófise: 4 casos

Objetivo específico 4. Avaliar a sensibilidade e a especificidade da Citopatologia Intraoperatória e do Exame por Congelação, considerando o Exame Histopatológico como padrão-ouro.

Objetivo específico 5. Avaliar a sensibilidade e a especificidade da Citopatologia Intraoperatória considerando o Exame por Congelação como padrão-ouro.

5.4 SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Nos resultados que se seguem, com vistas à verificação da capacidade de identificação dos casos analisados, foram desconsideradas as lesões para as quais os resultados foram inconclusivos ou limítrofes, a fim de possibilitar a comparação dos métodos diagnósticos por meio de resultados conclusivos: malignos ou benignos.

Considerando-se a conclusão diagnóstica das lesões analisadas apenas como benigna, maligna, inconclusiva e limítrofe (“borderline”), a tabela 18 resume o perfil da amostra em relação aos três métodos diagnósticos considerados no estudo (TAB. 18).

TABELA 18 Distribuição do perfil da amostra segundo os métodos diagnósticos

Conclusão diagnóstica	Métodos Diagnósticos		
	Citopatologia intraoperatória	Exame por congelação	Exame histopatológico
Benigna	761 (38,0%)	748 (37,4%)	829 (41,4%)
Maligna	1.060 (53,0%)	1.039 (52,0%)	1.150 (57,5%)
Exames inconclusivos	179 (9,0%)	213 (10,7%)	6 (0,3%)
Casos limítrofes	0 (0%)	0 (0%)	15 (0,8%)
Total	2.000 (100%)	2.000 (100%)	2.000 (100%)

Considerando-se o exame histopatológico como padrão-ouro para o diagnóstico das lesões tumorais, a tabela 19 resume os dados que permitem avaliar a capacidade da Citopatologia Intraoperatória como método diagnóstico (TAB. 19).

TABELA 19 Distribuição dos diagnósticos benignos e malignos alcançados pela Citopatologia Intraoperatória e pelo Exame Histopatológico

		Diagnósticos histopatológicos		
		Maligno	Benigno	Total
Diagnósticos citopatológicos	Maligno	1.049	11	1.060
	Benigno	19	731	750
	Total	1.068	742	1.810

A proporção de diagnósticos malignos obtidos pela CI ($1.060 \div 1.810 = 0,586 \rightarrow 58,6\%$) e a proporção obtida pelo EH ($1.068 \div 1.810 = 0,590 \rightarrow 59,0\%$) são estatisticamente equivalentes ($p > 0,05$) (teste de McNemar: valor- $p=0,200$).

Considerando as duas categorias diagnósticas, a concordância diagnóstica exata (1.049 casos malignos e 731 casos benignos) foi de $(1.049 + 731) \div 1.810 = 0,983 \rightarrow 98,3\%$. A diferença para a concordância total alcança a proporção de 1,7% que corresponde aos diagnósticos discordantes. O teste binomial indica alta evidência estatística ($p < 0,01$) de diferença entre essas duas proporções.

Conforme categorização apresentada em ALTMAN (1991)¹² (pág. 404), o coeficiente *kappa* de Cohen indica uma concordância muito boa ($\kappa = 0,966$), altamente significativa ($p < 0,01$) entre os métodos diagnósticos CI e EH, afastando a possibilidade de que a concordância tenha sido casual.

Em decorrência, conclui-se que CI e EH diagnosticam proporções semelhantes de casos malignos ou benignos, tendentes à totalidade dos casos e sem interferência do acaso, o que evidencia uma equivalência diagnóstica bastante satisfatória entre os métodos.

A acurácia da CI, como método para detectar casos de malignidade, em relação ao EH, é resumida pelos seguintes parâmetros:

- Sensibilidade da CI em relação ao EH: $1.049 / 1.068 \rightarrow 98,2\%$
- Especificidade da CI em relação ao EH: $731 / 742 \rightarrow 98,5\%$
- Valor preditivo positivo da CI para o EH: $1.049 / 1.060 \rightarrow 99,0\%$

¹² ALTMAN, Douglas C. *Practical Statistics for Medical Research*. London: Chapman & Hall, 1991

- Valor preditivo negativo da CI para o EH: 731 / 750 → 97,5%

Considerando-se o exame histopatológico como padrão-ouro para o diagnóstico das lesões tumorais, a Tabela 20 resume os dados que permitem avaliar a capacidade do Exame por Congelação como método diagnóstico (TAB. 20).

TABELA 20 Distribuição dos diagnósticos benignos e malignos alcançados pelo Exame de Congelação e pelo Exame Histopatológico

		Diagnósticos histopatológicos		
		Maligno	Benigno	Total
Diagnósticos por exame de congelação	Maligno	1.030	9	1.039
	Benigno	24	718	742
	Total	1.054	727	1.781

A proporção de diagnósticos malignos obtidos pela EC ($1.039 / 1.781 = 0,583 \rightarrow 58,3\%$) e a proporção obtida pelo EH ($1.054 \div 1.781 = 0,592 \rightarrow 59,2\%$) apresentam diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) (teste de McNemar: valor- $p=0,014$).

Considerando as duas categorias diagnósticas, a concordância diagnóstica exata (1.030 casos malignos e 718 casos benignos) foi de $(1.030 + 718) \div 1.781 = 0,981 \rightarrow 98,1\%$. A diferença para a concordância total alcança a proporção de 1,9% que corresponde aos diagnósticos discordantes. O teste binomial indica alta evidência estatística ($p < 0,01$) de diferença entre essas duas proporções.

O coeficiente *kappa* de Cohen (ALTMAN, 1991) indica uma concordância muito boa ($\kappa = 0,962$), altamente significativa ($p < 0,01$), entre os métodos diagnósticos EC e EH, afastando a possibilidade de que a concordância tenha sido casual.

Em decorrência, conclui-se que EC e EH, embora diagnostiquem proporções que apresentem diferença estatisticamente significativa de casos malignos ou benignos, essas proporções tendem à totalidade dos casos diagnosticados, o que faz a diferença estatisticamente significativa tender a deixar de ser clinicamente importante para a comparação do poder diagnóstico dos métodos. Outro argumento a favor da pouca relevância clínica para a diferença estatisticamente significativa observada é o fato do tamanho da amostra influenciar a precisão do resultado. Por outro lado, a não interferência do acaso é uma característica que contribui para evidenciar com bastante satisfatoriedade a equivalência diagnóstica entre os métodos.

A acurácia do EC para detecção de malignidade, em relação ao EH, pode ser resumida em:

- Sensibilidade do EC em relação ao EH: $1.030 / 1.054 \rightarrow 97,7\%$
- Especificidade do EC em relação ao EH: $718 / 727 \rightarrow 98,8\%$
- Valor preditivo positivo do EC para o EH: $1.030 / 1.039 \rightarrow 99,1\%$
- Valor preditivo negativo do EC para o EH: $718 / 742 \rightarrow 96,8\%$

Considerando-se o exame por congelação como padrão-ouro para o diagnóstico das lesões tumorais, a tabela 21 resume os dados que permitem avaliar a capacidade da Citopatologia Intraoperatória como método diagnóstico (TAB. 21).

TABELA 21 Distribuição dos diagnósticos benignos e malignos alcançados pelo Exame por Congelação e pela Citopatologia Intraoperatória

		Diagnósticos por exame de congelação		
		Maligno	Benigno	Total
Diagnósticos citopatológicos	Maligno	995	7	1.001
	Benigno	6	691	698
	Total	1.002	697	1.699

A proporção de diagnósticos malignos obtidos pela CI ($1.001 \div 1.699 = 0,589 \rightarrow 58,9\%$) e a proporção obtida pelo EC ($1.002 \div 1.699 = 0,590 \rightarrow 59,0\%$) são estatisticamente equivalentes ($p > 0,05$) (teste de McNemar: valor- $p=1,000$).

Considerando as duas categorias diagnósticas, a concordância diagnóstica exata (995 casos malignos e 691 casos benignos) foi de $(995 + 691) \div 1.699 = 0,992 \rightarrow 99,2\%$. A diferença para a concordância total alcança a proporção de 0,8% que corresponde aos diagnósticos discordantes. O teste binomial indica alta evidência estatística ($p < 0,01$) de diferença entre essas duas proporções.

O coeficiente *kappa* de Cohen (ALTMAN, 1991) indica uma concordância muito boa ($\kappa = 0,984$), altamente significativa ($p < 0,01$), entre os métodos

diagnósticos CI e EC, afastando a possibilidade de que a concordância tenha sido casual.

Em decorrência, conclui-se que CI e EC diagnosticam proporções semelhantes de casos malignos ou benignos, tendentes à totalidade dos casos e sem interferência do acaso, o que evidencia uma equivalência diagnóstica bastante satisfatória entre os métodos.

A acurácia do CI, como método para detectar casos de malignidade, em relação à EC é resumida pelos seguintes parâmetros:

- Sensibilidade da CI em relação ao EC: $995 / 1.002 \rightarrow 99,3\%$
- Especificidade da CI em relação ao EC: $691 / 697 \rightarrow 99,1\%$
- Valor preditivo positivo da CI em relação ao EC: $995 / 1.001 \rightarrow 99,4\%$
- Valor preditivo negativo da CI em relação ao EC: $691 / 698 \rightarrow 99,0\%$

Objetivo específico 6. Avaliar a concordância e discordância diagnóstica entre: a) a Citopatologia Intraoperatória e o Exame por Congelação; b) a Citopatologia Intraoperatória e o Exame Histopatológico; c) o Exame por Congelação e o Exame Histopatológico; d) a Citopatologia Intraoperatória, o Exame por Congelação e o Exame Histopatológico, entre si.

5.5 CONCORDÂNCIA E DISCORDÂNCIA ENTRE MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Em 2.000 casos, a citopatologia intraoperatória e o exame por congelação apresentaram concordância em 1.777 (88,8%) e discordância em 223 casos (11,2%) (TAB. 22). Em 2.000 casos, a citopatologia intraoperatória e o exame histopatológico apresentaram concordância em 1.783 (89,2%) e discordância em 217 casos (10,8%) (GRAF. 7). No mesmo número de casos, o exame por congelação e o exame

histopatológico apresentaram concordância diagnóstica em 1.752 (87,6%) e discordância em 248 casos (12,4%) (TAB.23).

TABELA 22 Concordância e discordância diagnósticas entre a citopatologia intraoperatória e o exame de congelação

Concordância/Discordância entre a CI e o EC	Número de casos	Percentual
Discordância entre a CI e o EC	223	11,2%
Concordância entre a CI e o EC	1.777	88,8%
Total	2.000	100,0%

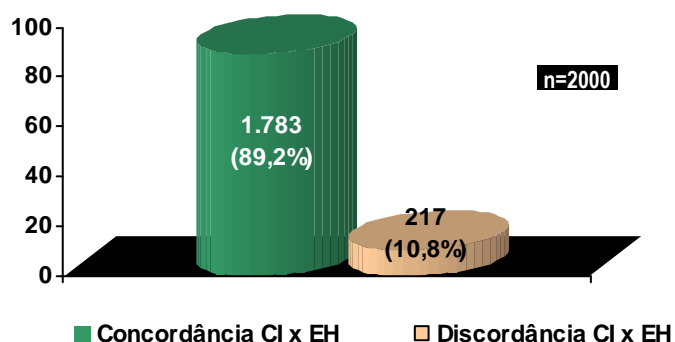


GRÁFICO 7 Concordância e discordância diagnósticas entre a citopatologia intraoperatória e o exame histopatológico.

TABELA 23 Concordância e discordância diagnósticas entre o exame de congelação e o exame histopatológico

Concordância/Discordância entre o EC e o EH	Número de casos	Percentual
Discordância entre o EC e o EH	248	12,4%
Concordância entre o EC e o EH	1.752	87,6%
Total	2.000	100,0%

Na tabela 24, pode-se observar a concordância e a discordância diagnósticas entre os três métodos diagnósticos, dois a dois e os três simultaneamente. A concordância total, simultânea entre os três métodos, foi de 77,3% (em 1.545 de 2.000 casos). A ausência de concordância entre os três métodos foi de 2,3% (somente 45 casos).

TABELA 24 Concordância e discordância entre os três métodos diagnósticos

Concordância e Discordância entre os três métodos diagnósticos	Número de casos	Percentual
Ausência de concordância entre os três métodos	45	2,3%
Concordância apenas entre o EC e o EH (CI discordou do EC e do EH)	106	5,3%
Concordância apenas entre a CI e o EH (EC discordou da CI e do EH)	123	6,2%
Concordância apenas entre a CI e o EC (EH discordou da CI e do EC)	181	9,1%
Concordância simultânea entre o EH e a CI e o EC (discordância entre a CI e o EC)	0	0,0%
Concordância simultânea entre o EC e a CI e o EH (discordância entre a CI e o EH)	0	0,0%
Concordância simultânea entre a CI e o EC e o EH (discordância entre o EC e o EH)	0	0,0%
Concordância simultânea entre os três métodos	1.545	77,3%
Total	2.000	100,0%

Nas tabelas 25 e 26, pode-se observar as lesões mais frequentemente diagnosticadas como inconclusivas na CI e no EC, respectivamente. O adenoma folicular foi responsável por diagnóstico inconclusivo em 24 casos na CI e em 28 casos no EC, sendo a lesão mais frequentemente diagnosticada como inconclusiva pelas duas técnicas.

TABELA 25 Patologias com diagnósticos inconclusivos pela citopatologia intraoperatória

Diagnóstico histopatológico	Número de casos	Percentual
Adenoma Folicular	24	13,4
Bócio Nodular	12	6,7
Linfoma Não Hodgkin	9	5,0
Carcinoma Folicular	7	3,9
Adenocarcinoma	5	2,8
Carcinoma Papilífero	4	2,2
Carcinoma de Células Renais	4	2,2
Linfoadenopatia Reacional	4	2,2
Tumor Estromal Gastrointestinal	4	2,2
Carcinoma Ductal Infiltrante	4	2,2
Oncocitoma	4	2,2
Outros tumores (*)	98	45,2
Total	179	100,0

(*) – inclui setenta e nove tipos de patologias com frequência máxima de três casos

TABELA 26 Patologias com diagnósticos inconclusivos pelo exame de congelação

Diagnóstico histopatológico	Número de casos	Percentual
Adenoma Folicular	28	13,2
Linfoma Não Hodgkin	17	8,0
Bócio Nodular	16	7,5
Linfoadenopatia Reacional	8	3,8
Carcinoma Folicular	7	3,3
Adenocarcinoma	7	3,3
Adenocarcinoma Metastático	6	2,8
Linfoma Hodgkin	5	2,3
Tumor Estromal Gastrointestinal	4	1,9
Microcarcinoma Papilífero	4	1,9
Outros tumores (*)	111	52,1
Total	213	100,0

(*) – inclui noventa e três tipos de patologias com frequência máxima de três casos

Objetivo específico 7. Relacionar os casos em que os diagnósticos da citopatologia Intraoperatória e do exame histopatológico foram discordantes (malignos *versus* benignos).

5.6 CASOS DISCORDANTES ENTRE A CITOPATOLOGIA INTRAOPERATÓRIA E O EXAME HISTOPATOLÓGICO

Entre os 2.000 casos avaliados, em apenas 30 (1,5%), observou-se discordância entre os diagnósticos “malignos *versus* benignos” da citopatologia intraoperatória e do exame histopatológico (TAB. 27).

TABELA 27 Discordância entre o exame histopatológico e a citopatologia intraoperatória

Diagnósticos histopatológicos	Diagnósticos citopatológicos	Número de casos (%)
Linfoma não Hodgkin	Hiperplasia reacional	3 (10%)
Microcarcinoma papilífero	Benigno	3 (10%)
Adenocarcinoma	Pancreatite / Inflamatório / Benigno	3 (10%)
Carcinoma ductal infiltrante	Alterações fibrocísticas	2 (7%)
Meningioma atípico	Meningioma	2 (7%)
Tumor sólido pseudopapilar benigno de pâncreas	Neoplasia endócrina maligna	2 (7%)
Neurilemoma	Neoplasia maligna de células fusiformes	2 (7%)
Angiomiolipoma	Maligno	2 (7%)
Carcinoma ex-adenoma pleomórfico	Tumor de Warthin / Adenoma pleomórfico	2 (7%)
Carcinoma de células escamosas	Benigno	2 (7%)
Carcinoma folicular	Bócio nodular	2 (7%)
Lipossarcoma mixoide	Lipoma	1 (3%)
Mesotelioma benigno	Adenocarcinoma	1 (3%)
Granuloma sarcoide	Maligno	1 (3%)
Subependimoma	Maligno	1 (3%)
Bronquiolite obliterante com pneumonia organizada (BOOP)	Maligno	1 (3%)
Total		30 (100%)

6 DISCUSSÃO

6.1 USO DA CITOPATOLOGIA INTRAOPERATÓRIA NO BRASIL

Embora sabendo que vários patologistas praticam a CI no dia a dia, não se tinha noção aproximada de quantos deles usavam a citopatologia como meio diagnóstico intraoperatório. A tentativa de se obter esta resposta só seria possível através de uma pesquisa de campo. Mesmo com a ajuda da Sociedade Brasileira de Patologia, que enviou um questionário, por duas vezes, disponibilizando seu correio eletrônico aos seus membros, a aderência à enquete (12%) não foi representativa da população de patologistas brasileiros. Talvez, nem todos os patologistas possuam *e-mail* e/ou não tenham simpatia, tempo ou interesse de participar de uma pesquisa científica. Com um número pequeno de participantes, considerou-se o resultado da amostra tendencioso. Entretanto, dos resultados negativos, também se pode extrair informações.

O pequeno número de profissionais (n=119) que participou da enquete mostrou sentir confiança no método citológico e, além dos tumores cerebrais e dos

linfonodos sentinelas, usam-no, com mais frequência, nos casos de consulta intraoperatória de tumores nos seguintes órgãos: mama, pulmão, pâncreas, glândulas salivares, cabeça e pescoço, ovário, testículo, rim, partes moles e pele, destacando-se, ainda, nas citações, lesões da tireoide, dos linfonodos, do mediastino e do osso, além do estudo das margens cirúrgicas. Cerca de 20% iniciam a consulta intraoperatória pela citopatologia, para se orientar quanto à histogênese da lesão em curso e, só então, partem para o congelamento. Alguns admitem utilizar somente a técnica citológica como único método diagnóstico durante cirurgia nos tumores da tireoide. Na opinião dos participantes, a técnica diagnóstica da CI é rápida, de fácil execução, confiável, eficaz, prática, fornecendo excelentes detalhes morfológicos, o que permite caracterizar, rapidamente, a lesão, além de preservar os fragmentos dos artefatos e do esgotamento dos mesmos. Todos os participantes admitem que o uso combinado da CI e do EC diminui a percentagem de erro, sendo, todavia, necessário treinamento prévio em citopatologia, para o sucesso do diagnóstico correto.

Resumindo, a CI é usada no Brasil, não se sabendo, ainda, com certeza, o percentual correto de aceitação. Sabe-se, também, que, informalmente, de acordo com diálogos com os colegas de trabalho, que sua aceitação, hoje, entre nós, patologistas, é maior. Ela crescerá, à medida que os residentes participem mais das atividades citopatológicas, da mesma maneira como fazem na patologia cirúrgica. Quem sabe, um dia, num futuro próximo, a CI venha a ter uma importância semelhante àquela observada na George Washington University, onde as técnicas citológicas estão inseridas, rotineiramente, nas atividades do centro cirúrgico e usada mais frequentemente que os cortes de congelação (WEIDNER *et al.*, 2009).

6.2 O BANCO DE DADOS E A PROPOSTA DE SUA IMPLANTAÇÃO INSTITUCIONALMENTE

De maneira geral, na maioria das grandes séries publicadas, não há referência sobre a base de dados que contém os casos representantes da amostra estudada e nem as variáveis relacionadas com o tema escolhido. A casuística utilizada neste estudo iniciou-se durante a consulta intraoperatória e tinha o objetivo de facilitar o EC. Progressivamente, a confiança na sua aplicação foi aumentando e observou-se que, em alguns casos, a técnica do congelamento podia ser dispensada. A aplicação da CI foi se tornando uma constante indispensável. Entretanto, toda a coleção de 2.000 casos estava alocada em vários setores, sem a qualidade de informação necessária para consultas ou pesquisa científica. Um método só se transforma em ferramenta eficiente quando cumpre os passos necessários para permitir a reprodutibilidade. Assim, a construção de um banco de dados e imagens foi, neste estudo, mais que uma metodologia útil para se obter resultados. Foi um objetivo a ser alcançado através de metodologia desenvolvida a partir de outras experiências de criação de um banco de dados e, sobretudo, da laboriosa tarefa de coletar dados, buscar lâminas arquivadas, organizar as informações de forma padronizada e dar qualidade suficiente para que o banco pudesse ser útil institucionalmente.

Assim, este vasto estudo com tantas informações importantes terá alcançado seu objetivo intrínseco – modificar os novos patologistas em relação à CITOPATOLOGIA. Será possível comparar-se os achados citomorfológicos obtidos do material a fresco trazido para o centro cirúrgico com aqueles do EC e, posteriormente, com as lâminas definitivas de parafina correspondentes. Talvez,

esta seja uma maneira suave, mais interessante de se aprender esta ciência, às vezes, tão subjetiva.

De acordo com FRABLE (2008), a construção organizada de um arquivo de referência, com inúmeros detalhes morfológicos à disposição é necessária, pois este será sempre um facilitador no desenvolvimento do raciocínio diagnóstico. Entretanto, a importância de uma visão metódica na interpretação do material citopatológico não deve ser superestimada. Ela não é meramente um algoritmo matemático ao qual valores numéricos são adicionados. Na maioria dos casos citológicos, o total é superior à soma das partes: a interpretação dos aspectos morfológicos é complexa. Não há dúvida de que é necessária uma cuidadosa observação da morfologia e, também, crucialmente, esta terá que estar inserida no contexto clínico. Sem as informações clínicas, a morfologia somente pode falhar (KOCJAN, 2006).

Acreditando-se na teoria dos grandes mestres da Patologia, de que, quanto mais se impregna o cérebro com as imagens cito e histomorfológicas, principalmente, de maneira repetida, o processo de aprendizagem, inevitavelmente, acontece, justificando-se, facilmente, a importância da inclusão deste banco de dados (NATHWANI *et al.*, 2007).

Uma das análises mais interessantes do banco de dados foram as informações do aspecto citomorfológico encontrado nos esfregaços. A celularidade, o primeiro item a ser estudado, indica a possível etiologia da lesão, pois, ao se observar a celularidade, percebe-se, também, a linhagem celular. Embora não se

possa estimar o número de células necessárias para um diagnóstico, a tentativa de diagnosticar com uma pequena quantidade de células pode levar ao erro (KOCJAN, 2006). Em nossa casuística, a celularidade foi classificada como leve em um pequeno número de casos. (GRAF. 1-3) O diagnóstico, entretanto, foi alcançado, pois as células possuíam uma citomorfologia que permitiu o diagnóstico. Observou-se que os esfregaços das lesões malignas demonstraram celularidade de moderada a acentuada. (GRAF. 2) Justifica-se este achado porque, nas lesões malignas, a perda de coesão celular é maior; conseqüentemente, nos casos positivos, a celularidade do esfregaço aumenta (KOSS, 2006). A celularidade também foi baixa em 34 casos inconclusivos desta série, dificultando o diagnóstico (GRAF. 3). Na série de 25 casos de tumores malignos de LEE (1982), sete foram diagnosticados erradamente devido à paucicelularidade. As outras causas foram a falta de clareza das estruturas celulares e as características morfológicas claras de malignidade.

Após a observação da celularidade do esfregaço e dos diferentes tipos de arranjos celulares, o patologista observa a célula-alvo e as atipias nucleares. A atipia nuclear é um dos achados morfológicos mais significativos, pois, além, de informar sobre a lesão, se benigna ou maligna, ainda mostra se ela pertence àquela localização anatômica. (KOCJAN, 2006). Na presente série, as atipias nucleares estavam presentes em quase todos os esfregaços dos tumores malignos. Dos casos malignos (1.060), uma grande parte apresentou atipias de intensidade moderada ou acentuada e, entre os casos benignos (761), não se observou atipia nuclear importante (TAB. 8). PICKREN & BURKE (1963) e BURGER (1985) declararam que os aspectos citomorfológicos do núcleo evidenciam finos detalhes que o caracterizam como benigno ou maligno.

O fundo dos esfregaços é outra característica informativa, aproximando ou afastando diagnósticos. Por exemplo, em uma neoplasia maligna pouco diferenciada de células pequenas com grande celularidade, o fundo rico em necrose, certamente, afastará o diagnóstico de linfoma e induzirá, dependendo de outras características, ao diagnóstico de carcinoma indiferenciado de pequenas células (DEMAY, 1996). KOCJAN (2006) destaca que o fundo do esfregaço reflete o ambiente no qual a célula estava inserida, podendo ser uma parte integrante da lesão ou ser uma alteração secundária. Nesta casuística o fundo necrótico ou hemorrágico foi encontrado em 785 casos de lesões malignas (74%) (TAB. 9).

6.3 PERFIL DA AMOSTRA

6.3.1 Dados epidemiológicos descritivos

Em relação ao sexo e à idade, esta população é constituída, em seus 2/3 (63%), por pacientes do sexo feminino, e os demais (37%), do masculino, estando a classe modal em uma faixa etária entre 55 e 59 anos, quando a distribuição desta foi avaliada com uma amplitude de 5 anos, concentrando-se a grande maioria dos pacientes entre as quinta e oitava décadas. Nas grandes séries, com tema semelhante a este (LEE, 1982; KRISHNAN *et al.*, 2003), abrangendo diferentes órgãos, não se observou informações referentes ao sexo ou à idade dos pacientes, para que uma comparação pudesse ser elaborada. Talvez, a justificativa para este fato seja a preocupação da maioria dos autores com a citomorfologia observada ou com a sensibilidade deste ou daquele método diagnóstico utilizado (SUEN *et al.*, 1978; SHIDHAM *et al.*, 1984; GUARDA, 1990; KONTOZOGLOU & CRAMER, 1991).

Nem mesmo WILKERSON & BONNIN (1987), ao transformar sua monografia em um compêndio prático – INTRAOPERATIVE CYTOLOGY. An Adjunct to Frozen Sections –, fizeram referências a tais dados epidemiológicos, que, à primeira vista, não parecem tão importantes, quando comparados aos sinais e sintomas que os livros de semiologia médica tanto exaltam (RAMOS JR, 1986). Entretanto, aos olhos do patologista, as informações do sexo e da idade são muito importantes. Elas fazem parte do raciocínio diagnóstico deste, ao se inteirar inicialmente do caso. E isto é facilmente compreensível, porque cada grupo etário tem sua própria predileção por determinadas patologias, acontecendo de maneira semelhante com o sexo (COTRAN *et al.*, 2000). Para BURGER & NELSON (1997), a idade do paciente seria o ponto inicial no estudo de qualquer espécime cirúrgico, mas, nas patologias do SNC, esta informação tem peso crucial, pois, num paciente da quinta ou mais décadas, a presença de um tumor infiltrante levaria o diagnóstico a um glioblastoma e não a um astrocitoma fibrilar bem diferenciado. No caso dos tumores cerebrais em crianças, principalmente nas menores de três anos, as hipóteses mais prováveis seriam meduloblastoma, astrocitoma pilocítico, ependimoma e outros mais raros. (MOSS, *et al.*, 1977).

Justifica-se o predomínio das mulheres nesta série com a afirmação de PEREIRA (1995), de que a morbidade é aparentemente maior neste sexo. Destaca, ainda, o autor que, no cômputo geral, a mulher aparenta adoecer mais do que o homem.

No estudo internacional sobre morbidade e usos de serviços de saúde, de

Oxford, Inglaterra, em 1976, realizado em sete países, a taxa de morbidade foi 20% maior nas mulheres (PEREIRA, 1995).

Nesta casuística, observou-se uma maior frequência de lesão em órgãos, como a tireoide (34,5%) e a mama (14,7%), contribuem para compreender o predomínio do sexo feminino, pois sabe-se que as patologias tireoideanas são mais frequentes nas mulheres (FERLAY *et al.*, 2001)..

NIKIFOROV *et al.*, (2009), destacam que a doença de Graves (hiperplasia difusa) afeta, três a oito vezes mais comumente, as mulheres do que os homens. Os bóciós nodulares (hiperplasia nodular), uma condição comum caracterizada, clinicamente, pelo aumento da tireoide, vêm sendo estudados pelo Whickham Survey desde 1975, revelando uma prevalência de 23% nas mulheres e 5%, nos homens. Os bóciós multinodulares são também cerca de cinco a 10 vezes mais frequentes entre as mulheres (VANDERPUMP *et al.*, 1995). Também, as tireoidites, principalmente a tireoidite de Hashimoto ou tireoidite linfocítica crônica , são mais frequentes entre as mulheres com uma taxa relativa F:M igual a 5 a 20:1 (NIKIFOROV *et al.*, 2009). Nesta casuística, verificaram-se 32 casos de tireoidite de Hashimoto com uma taxa relativa F:M igual a 5,4:1.

Os tumores malignos da tireoide são as neoplasias endócrinas malignas mais comuns, constituindo cerca de 1,5% de todos os novos casos de câncer nos EUA e em outros países (IARC, 2003). A incidência do câncer de tireoide, nos EUA, entre 2000 a 2004, foi de 4,3 por 100.000 homens e 12,5 por 100.000 mulheres (IARC, 2003). Neste estudo, registraram-se 112 pacientes com carcinoma papilífero

e a relação F:M igual a 3,7:1. A taxa de mortalidade das neoplasias malignas de tireóide, no ano de 2000, foi de 0,3 para o sexo masculino e 0,6 para o sexo feminino por 100.000 habitantes. (FERLAY *et al.*, 2001).

A outra justificativa para o predomínio do número das pacientes do sexo feminino nesta série, está relacionada às patologias mamárias: 185 casos (9,4%) em mulheres contra somente 7 casos (0,9%) no sexo masculino. É sabido que o câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum nas mulheres, com mais de um milhão de casos novos, ocorrendo universalmente, por ano (IARC, 2003). As estimativas de incidência para os países em desenvolvimento são de 470.000 novos casos/ano (FERLAY. *et al.*, 2001). O grande número de pacientes do sexo feminino com patologia mamária encontrado nesta série, está relacionado ao fato de que, em nossos dias, é cada vez mais comum o acesso destas mulheres aos exames mamográficos e, conseqüentemente, ao refinamento das técnicas estereotáxicas, aumentando a frequência de lesões mais precoces, informações estas veiculadas na mídia, atualmente, em horários nobres (CANGIARELLA *et al.*, 2003).

Nos homens, as patologias da mama são raras: entre as benignas, estão a ginecomastia, o miofibroblastoma e o papiloma intraductal. O câncer mamário é 100 vezes menos frequente no homem do que nas mulheres. O carcinoma metastático mais comum para mama, é também muito raro, originando-se na próstata pós-estrogenioterapia, sendo, em geral, bilateral (ROSAI, 2004).

No sexo masculino, com a maior concentração etária registrada entre 60 e 69 anos, observou-se que os adenocarcinomas primários e metastáticos (de pulmão,

cólon, próstata, rim, pâncreas), os linfomas não Hodgkin, os glioblastomas e os melanomas metastáticos foram as patologias neoplásicas malignas mais frequentes. Entre as patologias não-neoplásicas, destacaram-se o bócio nodular e o processo inflamatório crônico granulomatoso.

No sexo feminino, a maior concentração etária ficou entre 50 e 59 anos, e o adenocarcinoma primário (carcinoma papilífero da tireoide e o carcinoma ductal infiltrante) e metastático, ao lado do carcinoma de células escamosas (cavidade oral, pulmão, útero), foram as patologias neoplásicas malignas mais frequentes (TAB. 13). Em relação às patologias benignas, destacaram-se: bócio nodular, processo inflamatório crônico granulomatoso, tireoidite de Hashimoto, alterações fibrocísticas da mama linfadenopatia reacional e adenoma folicular.

Nos EUA, no período entre 2002 e 2006, observou-se que as localizações das neoplasias malignas mais frequentes no sexo masculino na faixa etária mais populosa deste estudo 60 e 69 anos, foram: próstata (35,6%), pulmão e brônquios (32,1%), cólon (26,8%), rim (24,3%), linfoma (22,2%) e trato digestivo em geral (24,9%). No sexo feminino, para a faixa etária de 50 a 59 anos as localizações mais frequentes foram: corpo uterino (30,2%), mama (23,7%), pulmão e brônquios (20%), melanoma (19,8%) e linfoma não Hodgkin (19,0%) (SEER, Câncer Statistic Review 1975-2006)

As neoplasias do SNC são relativamente raras, correspondendo a somente 2% de todas as neoplasias malignas (175.000 novos casos/anualmente). O glioblastoma, em nosso estudo, foi a neoplasia do SNC mais prevalente no sexo

masculino (4,2%). De acordo com a literatura, sua incidência é maior nos homens e, a incidência deste tumor no paciente idoso vem aumentando na última década (1-2% por ano). Neste estudo, também, os carcinomas de mama e pulmão foram as neoplasias que mais frequentemente metastatizaram para o cérebro (IARC, 2003).

É importante chamar a atenção para o perfil desta série. A maioria dos nossos casos foi proveniente do Laboratório Diagnose (67%), de patologia cirúrgica e citopatologia. O laboratório, por característica, concentra, em torno de si, um número importante de cirurgiões especialistas de cabeça e pescoço. As outras especialidades cirúrgicas mais frequentes são a cirurgia torácica, a mamária e a neurocirurgia. Os patologistas do laboratório têm por hábito coletar lâminas, geralmente, pela técnica do raspado em todas as consultas intraoperatórias das quais participam. Este hábito tem modificado a percepção destes, em relação ao método diagnóstico da citopatologia. Todos se mostram interessados em rever seus esfregaços citológicos que acompanham as lâminas definitivas de histopatologia, obedecendo protocolo interno. Com as lâminas coletadas durante o ato cirúrgico, o patologista, ao chegar ao laboratório, ainda tem chances de trocar opinião com os demais sobre o diagnóstico que trouxe dúvidas na hora do procedimento.

Somente 660 casos (33%) foram provenientes do INCA, que possui também um Serviço de Cabeça e Pescoço, com um grande número de cirurgias semanais, além de ter uma unidade exclusiva dirigida à mama. Se o maior número de pacientes desta série fosse do INCA, a quantidade de crianças e adultos jovens seria, certamente, diferente. Nota-se, também, entre o grupo de patologistas do hospital, que o interesse pela CI tem se modificado. Esta mudança de

comportamento deve-se à aplicação frequente da citopatologia no diagnóstico dos tumores cerebrais e do linfonodo sentinela. Portanto, o perfil da amostra estudada é atendimento e população dependentes.

6.3.2 Técnicas de Coleta

Em relação à técnica de coleta do material para a confecção das lâminas a serem examinadas, o raspado (raspado) foi a mais utilizada (87,3%), tendo as demais, esfregaço, citoimpressão, e deslizamento, com um percentual de 7,6%, 2,5%, 1,5% e 1,2%, respectivamente. Antes de se justificar o porquê da preferência pelo raspado, é importante lembrar que, segundo NOCHOMOVITZ (2001), não há nenhum propósito em preparar o material citológico, a menos que ele seja examinado com a seriedade e intenção semelhantes àquela dispensada às lâminas do exame por congelação. O mesmo autor ainda afirma que as lâminas citopatológicas seriam documentos e deveriam fazer parte do arquivo médico e do controle de qualidade do próprio exame por congelação (GRAF. 7).

RASPADO (“SCRAPE”)

A escolha pela técnica de coleta foi muito intuitiva. Com a prática diária, a preferência foi se definindo por observação e comparação entre lâminas e espécimes cirúrgicos. O raspado da superfície de corte da lesão, indubitavelmente, fornece uma excelente quantidade de células para serem estudadas. Certamente, a consistência do tecido é um definidor da escolha da técnica. Entretanto, diversas peças cirúrgicas, como, por exemplo, os linfonodos, podem aceitar mais de um tipo

de técnica coletora. Além da consistência, a dimensão dos espécimes cirúrgicos também define esta escolha.

O raspado foi, também, a técnica de escolha de DUDGEON & PATRICK (1927), os pioneiros da CI, a qual eles denominaram de “wet film”. Eles usaram esta técnica, pela primeira vez, em 200 casos, com patologias diversas, neoplásicas e inflamatórias, considerando-a simples, com detalhes celulares nítidos que facilitavam o diagnóstico, ressaltando ser necessário adquirir experiência antes de ser utilizado.

A técnica do raspado, embora, aparentemente, menos popular que a citoimpressão, devido ao advento dos linfonodos sentinelas, foi vastamente empregada, há muitos anos, na teoria da patologia celular, pelas mãos de Malpighi e Virchow ao estudarem as células (MELCHER *et al.*, 1981).

SHIDHAM *et al.*, (1984) revelaram, em seu estudo, sua preferência pelo raspado, o qual produz lâminas bastante celulares, recomendando a técnica por ser rápida, simples, econômica e confiável, de fácil uso rotineiro para o diagnóstico intraoperatório dos tumores malignos, podendo ser usada sozinha ou associada ao EC. Os autores avaliaram o potencial da acurácia diagnóstica em 249 espécimes a fresco e correlacionaram os diagnósticos citológicos com o seu correspondente histológico, obtendo uma acurácia de 98,4% segundo estes autores. O melhor emprego do raspado foi em tumores localizados em órgãos parenquimatosos, como o rim e o fígado, em tumores sólidos, como na mama, no trato gastrointestinal, partes moles e gônadas. A limitação do método foi reconhecida e incluiu a sua impossibilidade em detectar invasão e em definir malignidade nas lesões bem

diferenciadas, além dos tumores prostáticos e da tireoide.

GUARDA (1990), após o espécime ser recebido no laboratório e examinado macroscopicamente, confeccionava os esfregaços citológicos das lesões por diferentes técnicas. Entretanto, ele também mostrou preferência pelo raspado, usando-o na maioria dos espécimes, com exceção daqueles do SNC e dos linfonodos nos quais usaram, respectivamente, o esfregaço e a citoimpressão.

YANG & HODA (1997) usaram o raspado-esfregaço, uma variação da técnica do raspado, em 262 casos, utilizando a coloração do Ultrafast Papanicolaou. Eles concluíram que esta é uma alternativa econômica, de alta qualidade técnica, de rápido preparo, oferecida ao patologista cirúrgico, podendo ser usada associada ao EC. Acrescentam, ainda, que, por vezes, esta técnica permite observar aspectos citológicos não evidenciados nem pela coloração do HE empregada na congelação e nem observada na citoimpressão. Eles destacaram, ainda, que a técnica do raspado pode fornecer diminutos fragmentos de tecido intacto com eixo fibrovascular compostos por elementos epiteliais e estromais, também observado neste material, os quais retratam a arquitetura histopatológica e estando ausentes nas citoimpressões.

Na CI, diferentes colorações podem ser usadas, não importando a técnica de coleta, dependendo somente da experiência de cada patologista. Desde Dudgeon, que, como já se mencionou, usava a coloração de Schaudinn, nunca se estabeleceu uma coloração fixa. O importante é que esta seja familiar e, principalmente, rápida. A bateria escolhida para este estudo foi a de Papanicolaou

modificada, gastando-se somente dois minutos na coloração de uma ou duas lâminas. Outras técnicas de coloração têm sido usadas, sendo tão rápidas quanto as citadas acima e, entre elas, podem-se destacar a preparação do Diff-Quick, a do Giemsa, a de H&E (NOCHOMOVITZ, 2001). Outros autores fazem uso do azul de Toluidina, como se observou na enquete realizada e comentada na nossa revisão de literatura.

SHIDHAM *et al.*, (2000) usaram a técnica do raspado em 446 espécimes. Após a clivagem da lesão, a superfície de corte era, sistematicamente, enxugada, para evitar o excesso de exsudato, o que poderia prejudicar a visualização e, conseqüentemente, a interpretação morfológica. Eles também alternavam a técnica de coleta como nós, dependendo da natureza do espécime. Quando os autores compararam a CI e o EC, isoladamente, 96,9% das lesões benignas e 91,2% das lesões malignas, puderam ser corretamente diagnosticadas. Usada, isoladamente, a CI diagnosticou, corretamente, 93,7% dos casos, evitando artefatos de congelamento. Na era dos marcadores imuno-histoquímicos, esta é uma das mais importantes vantagens da CI sobre o EC: evitar os indesejáveis artefatos causados pelo congelamento do tecido. Os autores comentam, ainda, que a maior contribuição do EC e o padrão arquitetural mantido pelo EC, o qual, entretanto, não passa de uma fraca contribuição para o diagnóstico de malignidade.

SAVARGAONRAR & FARMER (2001) revisaram 103 casos de lesões do SNC, concluindo que a técnica da CI era mais útil do que o EC, comentando, principalmente, que o tecido cerebral, por sua natureza macia, podia ser, facilmente, alterado em sua arquitetura pelos artefatos causados pelos cristais de gelo. Para

estes autores, a técnica citológica era superior à histológica, pois aquela era capaz de identificar a lesão, diferenciar as lesões neoplásicas das reacionais, diferenciar as neoplasias metastáticas das primárias, estimar o grau de malignidade, informar sobre as margens cirúrgicas e, ainda, evitar a contaminação do criostato no caso de doenças infecciosas, principalmente, nos casos de AIDS. Os autores, também, sentiram dificuldades, no preparo técnico dos meningiomas e das lesões vasculares, as quais também são de difícil interpretação pelo EC. Baseados nas vantagens e desvantagens das duas técnicas, os autores concluíram pela utilização de ambas.

ESFREGAÇO (“SQUASH”)

Em 150 casos (7,5%) usou-se, neste estudo a técnica do esfregaço, sendo a maioria deles (66,7%), em espécimes do SNC (TAB. 16) O material recebido era ora do tipo amostras maiores, obtidas em cirurgias abertas, ora amostras diminutas, obtidas por estereotaxia. Em ambos os tipos, foi usada a técnica do esfregaço. O EC só era realizado, se houvesse quantidade segura para o exame definitivo de parafina. A grande preocupação foi sempre com os artefatos do congelamento no delicado tecido cerebral.

Os esfregaços citológicos forneceram, neste material, excelentes detalhes morfológicos nos tumores primitivos e, principalmente, nos metastáticos.

BURGER & NELSON (1997), observaram que os detalhes citológicos em seu material foram menos claros quando eles usaram formol em lugar do álcool para fixação. Neste estudo, pôde-se, também, constatar essa observação, nos casos em que se confeccionaram células em bloco de parafina (“cell block”). Esses autores

também destacaram o fundo fibrilar dos esfregaços nos casos de gliomas. Esse detalhe morfológico, também constatado neste estudo, permitia, principalmente, fazer o diagnóstico diferencial entre os gliomas e os processos reacionais, como a gliose. Embora o autor comentasse sobre a superioridade da citopatologia em destacar os macrófagos, esta não foi a experiência deste estudo.

SIDAWAY & JANNOTTA (1997) estudaram a morfologia de vários tipos de lesões do SNC através dos esfregaços citológicos, reconhecendo a importância destes no diagnóstico. Destacaram, entretanto, a necessidade do patologista se tornar familiar com a aparência citológica das diferentes áreas do tecido cerebral normal. Embora, na maioria dos estudos, a técnica do esfregaço seja a mais utilizada pelos estudos consultados, estes autores ressaltam o uso das outras técnicas.

DI STEFANO *et al.*, (1998) compararam os achados dos esfregaços citológicos com os cortes de congelação em 85 casos de lesões do SNC e SN periférico, reconhecendo a superioridade dos esfregaços citológicos sobre a outra técnica, no que se refere à clareza dos detalhes celulares, ficando livres de hemorragia, necrose e calcificações. Entretanto, para eles, as lâminas do EC permitiam melhor avaliação quanto à celularidade e arquitetura da lesão. Devido a esta heterogeneidade entre as técnicas e a complexidade da neuropatologia, os autores foram da opinião de que as técnicas deveriam ser colaborativas e não competitivas. Há concordância, em parte, com estes autores, divergindo-se, entretanto, no que diz respeito à celularidade, a qual se mostrou, nos casos desta série, sempre mais rica nos esfregaços citológicos. Naturalmente, a celularidade foi

sempre muito superior, principalmente nos gliomas de alto grau.

FUKUOKA *et al.*, (2000), estudaram um caso de meningioma microcístico diagnosticado por esta técnica de coleta, confeccionando bons esfregaços, provavelmente, devido à consistência menos borrachosa desta variante. Nesta casuística, 13 casos de meningiomas foram examinados, e a técnica de coleta escolhida foi o raspado citológico.

BLEGGI-TORRES *et al.*, (2001), estudando 650 casos de lesões do SNC, destacaram que a técnica dos esfregaços citológicos pode ser aplicada em lesões neoplásicas e não-neoplásicas, ressaltando o valor da CI, principalmente no que se refere ao tamanho dos fragmentos enviados para estudo. Os autores optaram pela coloração do azul de Toluidina em seu material, destacando que outras colorações podem também ser usadas no tecido cerebral, como Papanicolaou, May-Grünwald-Giemsa e HE. No material deste estudo, a coloração mais usada foi a de Papanicolaou “modificada”, por vezes, associada à da HE. GOEL *et al.*,(2007) estudaram, retrospectivamente, 3.057 amostras pela técnica do esfregaço citológico e, também, usaram a coloração do azul de Toluidina, destacando que, por ser esta uma coloração metacromática, ajudava no diagnóstico do cordoma e do ependimoma mixopapilar. Essa técnica de coloração foi, ainda, usada por outros grupos (ADAMS *et al.*,1981; TORRES & COLLAÇO,1993).

ROESSLER *et al.*, (2002), revisaram, retrospectivamente, 3.541 esfregaços obtidos pela técnica do esfregaço citológico e concluíram que esta técnica é de fácil execução, não dispendiosa para o paciente, poupando o tecido

para o diagnóstico final histológico.

IQBAL *et al.*, (2006) estudaram 151 casos pela técnica do esfregaço citológico, afirmando que a acurácia desta técnica, quando comparada com os cortes de parafina, foi de 90 a 95%. Destacaram que o sucesso depende da familiaridade do patologista com a história clínica, localização do tumor e seus diagnósticos diferenciais, além de conhecer o aspecto citomorfológico das lesões do SNC.

CITOIMPRESSÃO (“IMPRINT”)

A técnica da citoimpressão foi usada em somente 50 casos (2,5%) nesta série, sendo o linfonodo o material eleito para sua aplicação (31 casos/ 62%). (TAB. 16)

HELPAP & TSCHUBEL (1978) estudaram 700 casos de citoimpressão mamária e concluíram, que em 95% deles, houve uma boa concordância entre os diagnósticos cito e histopatológicos. Uma de suas dificuldades foi também a celularidade baixa, associada a atipias nucleares em tumores como o carcinoma cirroso da mama, proliferações epiteliais ductulares e outros. Corroboram com esta opinião KONTOZOGLOU & CRAMER (1991), complementando que a hipocelularidade pode resultar em diagnósticos falso-negativos. SUEN *et al.*, (1978), atribuíram à baixa celularidade (6%), os seus casos falso-negativos.

LEE (1982), estudando 522 casos por este método, concluiu que ele é

confiável no diagnóstico de tumores, histologicamente, comprovados e conseguiu alta acurácia, tanto em tumores benignos quanto nos malignos. Mesmo com resultados falso-negativos, o autor afirmou que a aplicabilidade da técnica entre os tumores seria válida. Discute, ainda, no seu estudo, o porquê dos erros diagnósticos e um deles foi a celularidade escassa em 7 casos. A dificuldade na aplicação da citoimpressão nesta série, foi a baixa celularidade (18,9%) observada em casos inconclusivos.

Também, em relação à coloração escolhida para a citoimpressão, WILKERSON & BONIN (1987) comentaram, em seu estudo, a riqueza de detalhes que os preparados citológicos corados pelo Giemsa fornecem, devido à fina camada que este tipo de técnica de coleta pode fornecer.

GUPTA & BALOCH (2002) aconselharam o uso desta técnica nas lesões linfoproliferativas, pois os detalhes morfológicos são excelentes e permanecem íntegros, quando as lâminas são preparadas com delicadeza. Ressaltam os autores que certas lesões, especialmente as mesenquimais e alguns tumores epiteliais, podem não liberar uma quantidade suficiente de células, prejudicando o diagnóstico.

PAAF (PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA)

A técnica da PAAF foi realizada em 31 casos neste estudo, (1,5%), sendo aplicada, com maior frequência, (19,4%) em lesões do rim, devido à presença de massas volumosa (com diagnóstico de carcinoma de células renais e angiomiolipoma). O raspado, foi usado concomitantemente (GRAF. 7 e TAB.16).

KONTOZOGLU & CRAMER (1991) estudaram 215 espécimes cirúrgicos consecutivos, usando as diversas técnicas de coleta e diferentes tipos de colorações. Aconselharam, entretanto, o uso da PAAF, quando o propósito fosse educacional. Segue-se o pensamento dos autores, não só devido a este argumento, mas, principalmente, pela experiência que a PAAF traz aos profissionais, que, como no INCA, precisam estar presentes nos exames guiados por tomografia, participando das punções aspirativas e fornecendo diagnósticos em pacientes que já apresentam tumorações volumosas e serão encaminhados, após o exame, para o serviço de oncologia, onde irão começar, imediatamente, o tratamento. Logo, este treinamento é altamente benéfico ao patologista, que irá diminuir o estresse do diagnóstico seguro, tranquilo, com a experiência adquirida.

DESLIZAMENTO (“ROLL ON”)

Em somente 23 casos (1,2%), usou-se a técnica do deslizamento, que, como já foi referido anteriormente, é uma variação da citoimpressão, com a diferença de que, além da compressão do fragmento, em geral cilíndrico, o patologista desliza o mesmo, delicadamente, ao longo da lâmina (GRAF.7). Este método foi usado no material deste estudos em casos de core-biópsias da mama (5 casos), fígado (5 casos), pâncreas (3 casos), pulmão (4 casos) e outras localizações (6 casos). Em 5 casos (21,7%), o resultado foi inconclusivo, sendo 3 deles processos inflamatórios (TAB.16).

HAHN *et al.*, (1995), estudaram 28 casos de biópsias de massas abdominais, realizando o deslizamento do fragmento e comparando os achados com

o material da PAAF e os cortes histológicos. Concluíram que ambas as técnicas apresentavam celularidade satisfatória, preservando o pequeno fragmento dos artefatos de congelação.

Vários autores estudaram a aplicação desta técnica de coleta nas core-biopsias realizadas durante as mamografias, concluindo que a citopatologia orienta o radiologista durante esse procedimento (GREEN & MATHEW, 2001; KASS *et al.*, 2003; KULKARNI *et al.*, 2009).

Resumindo, ainda não se estabeleceu qual a técnica de coleta que melhor preserva o padrão arquitetural da lesão, sendo o raspado a que mais se aproxima deste importante aspecto microscópico. Concorda-se com KONTOZOGLOU & CRAMER (1991), que favorecem a citoimpressão, especialmente no diagnóstico dos linfomas. Entretanto, todas as demais técnicas usadas na confecção dos esfregaços citológicos são úteis, e empregar mais de uma delas é possível e bastante proveitoso.

6.4 SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DA CITOPATOLOGIA COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO NAS CONSULTAS INTRAOPERATÓRIAS E CONCORDÂNCIA ENTRE OS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Numa primeira análise, durante a consulta intraoperatória, o patologista investiga se a lesão é maligna ou benigna. Essa amostra foi classificada, ao primeiro diagnóstico, em casos benignos, malignos, inconclusivos e limítrofes (TAB.17).

A primeira avaliação, feita ao se receber a peça cirúrgica, ou mesmo um

fragmento, é o EM, o qual participa sempre da primeira impressão diagnóstica. Por vezes, 50% ou mais da decisão diagnóstica acontece no momento em que se realiza o exame macroscópico cuidadoso de um espécime cirúrgico enviado a fresco. Este exame macroscópico detalhado é imperativo. Nesta primeira inspeção, o patologista se intera do espécime, observando se a lesão é sólida ou cística, sua consistência, cor, se circunscrita ou não, presença de cistos, áreas hemorrágicas, formato espiculado, componente fibroso, necrose e outros detalhes importantes. Portanto, muitas vezes, a ideia de benignidade ou malignidade nasce nesse momento. Nessa casuística, com quase 600 nódulos tireoideanos, várias orientações foram obtidas ao se examinar cada um deles. Por exemplo, um nódulo único bem delimitado e sólido com cápsula poderia ser consistente com adenoma folicular e, se, na clivagem da peça, fosse observada coloração castanho-alaranjada, com fibrose central ou não, o diagnóstico de tumor de células de Hürthle (variante do tumor folicular), era incluído entre as hipóteses diagnósticas (TAXY *et al.*, 2010).

A suposição de lesão benigna ou maligna pode ser feita no EM, entretanto é a microscopia que define se uma lesão é inconclusiva ou limítrofe. A lesão inconclusiva é aquela cujos aspectos microscópicos não são suficientes para definir sua etiologia. Cerca de 10% dos resultados deste estudo pela CI e pelo EC foram considerados inconclusivos e foi necessário o “aguardar parafina”.

As tabelas 24 e 25 apresentam, os diagnósticos considerados inconclusivos por esse estudo, na CI e no EC, respectivamente. O mais freqüentes na CI, foram: adenoma folicular (13,4%), bócio nodular (6,7%), LNH (5,0%), carcinoma folicular (3,9%), adenocarcinoma (2,8%), carcinoma papilífero, carcinoma

de células renais, linfadenopatia reacional, GIST e oncocitoma (2,2% cada um deles) (TAB. 24). Os mais freqüentes no EC, foram: adenoma folicular (11,3%), LNH (8,0%), bócio nodular (7,5%), linfadenopatia reacional (3,8%), carcinoma folicular e adenocarcinoma (3,3%), adenocarcinoma metastático (2,8%), LH (2,3%), GIST e microcarcinoma papilífero (1,9% cada um deles) (TAB. 25).

Há inúmeros estudos na literatura que observaram uma maior eficiência da CI sobre o EC, devido a resultados falso-negativos, corretamente diagnosticados pela CI, originando-se na mama, nos testículos e bexiga, linfonodos e pâncreas (PICKREN & BURKE, 1963; SAKAI & LAUSLAHTI, 1969; HELPAP & TSCHUBEL, 1978).

Concorda-se com TRIBE (1965), em relação às dificuldades diagnósticas nas lesões benignas da mama. Os tumores malignos da mama, com raras exceções, são, morfológicamente, mais fáceis de serem diagnosticados do que os benignos. Nos casos de mama deste estudo (192 casos), registrou-se em um caso, “presença de células ductais atípicas” que resultou em “fibroadenoma” no exame histopatológico, além de um caso de carcinoma ductal infiltrante falso-negativo pela CI. TRIBE (1973) ainda chamou atenção para a importância da macroscopia nas lesões da mama, a fim de melhorar a acurácia. Ele destacou também, que, se a aparência macroscópica da lesão for incomum, o patologista deve prestar atenção ao caso e ficar alerta para achados citomorfológicos não esperados.

O adenoma folicular foi o diagnóstico histopatológico mais comum entre os exames inconclusivos na CI e no EC com 24 e 28 casos, respectivamente. Embora a PAAF tenha mudado bastante o perfil do procedimento cirúrgico em

relação às doenças tireoideanas, a utilidade diagnóstica do EC é limitada pelas lesões foliculares celulares. O EC não consegue, na maioria das vezes, assegurar que aquele nódulo solitário, encapsulado, é um adenoma e não um carcinoma folicular. Ao receber o lobo tireoideano, a peça é clivada, notando-se, imediatamente, a presença ou não de cápsula bem definida, se o nódulo é sólido ou cístico, com presença ou não de coloide. Com esta primeira avaliação feita, pode-se supor a possibilidade de uma neoplasia folicular ou não. É necessário uma boa representatividade da neoplasia folicular e sua cápsula, a fim de afastar infiltração desta e do parênquima adjacente pelo tumor. Logo, esta decisão, frequentemente, não pode ser definida durante o ato cirúrgico.

Os diagnósticos limítrofes estão relacionados, principalmente, com o comportamento biológico das neoplasias. Nesta casuística, foram 15 casos limítrofes este é um diagnóstico, geralmente, relacionado com o laudo histopatológico final (TAB.17). Não houve características microscópicas suficientes para que a lesão fosse classificada como maligna. Os tumores serosos e mucinosos do ovário e do pâncreas são os melhores e mais frequentes exemplos desta classificação, sendo a maior fonte de discrepância, em geral, no exame intraoperatório dos espécimes pélvico- -abdominais (ROSAI, 2004).

Segundo ROSE *et al.*, (1994), o valor preditivo do diagnóstico do EC é de 95% para os casos benignos, de 99% para os malignos e de 65% para os tumores mucinosos “boderline”. Em geral, o resultado da CI e do EC, nestes casos, é inconclusivo, aguardando cortes de parafina. Os diagnósticos “limítrofes” necessitam de ser bem conduzidos pelos patologistas e cirurgiões, a fim de que sejam evitadas as repercussões emocionais do paciente. É preciso que o próprio cirurgião saiba que

os tumores ovarianos “borderline” fazem parte de um grupo de tumores enigmáticos e controversos e são 15% do grupo de tumores serosos ovarianos. Eles são de baixo potencial de malignidade, e devem ser amplamente representados, para que se avalie a possibilidade de microinvasão e grau de malignidade. Os cortes do EC não são capazes de fornecer tais dados durante o procedimento cirúrgico, assim como também os esfregaços citológicos, exibindo grupamentos papilíferos, por vezes, bem coesos e com atipia nuclear branda. Mesmo ao lado de corpos psamomatosos, são incapazes de fazer o diagnóstico diferencial com um adenocarcinoma seroso bem diferenciado. Da mesma forma como é importante saber a idade da paciente, é também necessário estar ciente da conduta do cirurgião em relação ao diagnóstico intraoperatório, a fim de evitar uma morbidade desnecessária (NUCCI & OLIVA, 2009).

6.5 CONCORDÂNCIA E DISCORDÂNCIA ENTRE OS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Analisando os três métodos diagnósticos usados neste estudo e não incluindo as categorias diagnósticas inconclusivas e limítrofes, considerando-se somente benignidade e malignidade, observa-se, estatisticamente, que a concordância diagnóstica pode ser considerada altamente significativa (1.545/2.000 casos ou 77,3%) (TAB.22/23/24).

Neste estudo, a CI concordou com o EH, tomado como padrão-ouro, em 98,3% dos 1.810 casos examinados (1.049 malignos e 731 benignos). Ao se observar todos os casos (1049 malignos + 731 benignos + 3 inconclusivos), a concordância diagnóstica foi de 89,2% (GRAF.7).

KONTOZOGLU & CRAMER (1991), conseguiram uma acurácia, na CI, de cerca de 95%, com 3% a 5% de casos falso-negativos e menos de 0,5%, de falso-positivos.

Comparando-se o EC com o EH (1.030 casos malignos e 718 benignos) a concordância diagnóstica entre estes dois métodos ficou em 98,1%, também considerada, estatisticamente, significativa. Verificando-se a concordância diagnóstica em todos os casos (1.030 malignos + 718 benignos + 4 inconclusivos), nota-se que esta é de 87,6% (TAB.20).

Comparando-se, ainda, a CI com o EC, sendo este considerado padrão-ouro, os cálculos estatísticos revelaram 99,2%, de concordância diagnóstica; inserindo, entretanto, os casos inconclusivos, o índice fica em 88,8% (TAB.21).

Enfim, as altas sensibilidades e especificidades, e altos valores preditivos positivos e negativos da CI, ao serem confrontados com o EC e o EH, considerados padrão-ouro, indicam que esta técnica é uma ferramenta diagnóstica confiável. A CI está à disposição do patologista, desde que ele saiba usá-la. Há exigências a serem cumpridas, e uma delas, talvez a mais importante, seja o conhecimento da citomorfologia praticada no dia a dia e, em segundo lugar, a familiaridade com a técnica em si, conhecendo seus limites. Necessita-se, ainda, conhecer as condições que podem ser fontes de erro ou de discrepâncias na consulta intraoperatória. De acordo com TAXY *et al.*, (2010), nas séries do College of American Pathologists Q-

Probes (CAP Q-Probes¹³), as localizações anatômicas que são fontes de erros no EC podem também trazer as mesmas discordâncias na CI e são eles: pele (17,1%), mama (16%), espécimes ginecológicos (10,2%), linfonodos metastáticos (10,0%), tireoide (6,1%), pulmão/mediastino (5,3%) e trato gastrointestinal (5,2%). De acordo com a fonte de dados acima citada, o mais comum foi o diagnóstico falso-negativo de tumor (67,8%), comparado com os diagnósticos falso-positivos (11,0%).

Nesta casuística, houve uma ausência de concordância entre os três métodos em 45 casos (2,3%) e uma concordância simultânea em 1.545 casos (77,3%). O EH discordou da CI e do EC em 181 casos, isto é, (9,1%). A CI registrou 179 casos inconclusivos (9,0%).

6.6 CASOS DISCORDANTES ENTRE A CITOPATOLOGIA INTRAOPERATÓRIA E O EXAME HISTOPATOLÓGICO

Em 30 casos houve discordância diagnóstica entre a CI e o EH. Os órgãos em que se registrou o maior número de discordâncias foram os linfonodos, a tireoide e a mama. Os diagnósticos histopatológicos mais conflitantes foram o linfoma não Hodgkin *versus* hiperplasia reacional; o microcarcinoma papilífero de tireoide *versus* lesão benigna SOE; adenocarcinoma *versus* lesão benigna, SOE e CDI mama *versus* alterações fibrocísticas. (TAB.27).

KONTOZOGLOU & CRAMER (1991) apontaram que as maiores fontes de dificuldades diagnósticas e, por conseguinte, de erros, em seu estudo, foram as lesões da tireoide, da próstata e dos linfonodos.

¹³ CAP Q-Probes é um programa de controle de qualidade desenvolvido desde 1989, com participação de vários países, a fim de reduzir os erros médicos. (Arch Pathol Lab Med - vol 125, October 2001)

SUEN *et al.*, (1978), enfatizaram que seus resultados falso-negativos poderiam ser, em parte, atribuídos a erros de interpretação, principalmente nas neoplasias bem diferenciadas e nas de baixo grau de malignidade ou “borderline”.

Linfoma Não Hodgkin *versus* hiperplasia linfóide reacional (HLR)

De acordo com CIBAS & DUCATAM (2009), o maior desafio no estudo da citopatologia dos linfonodos é o diagnóstico diferencial entre as hiperplasias linfóides reacionais e os linfomas e isto é devido, principalmente, a perda do padrão arquitetural que se observa nos esfregaços tanto da PAAF quanto da CI. Uma das maiores dificuldades na interpretação dos achados citológicos dos linfonodos é o fato de que algumas linfadenopatias reacionais podem se assemelhar aos linfomas e vice versa (VICANDI *et al.*,1999). Nos três casos de LNH considerados como Hiperplasia Linfóide Reacional, os diagnósticos eram de Linfomas Foliculares (2 casos) e Linfoma MALT (1 caso).

Microcarcinoma papilífero da tireóide *versus* lesão benigna

Segundo a OMS, os microcarcinomas papilíferos de tireóide são definidos como uma variante de carcinoma papilífero, achado incidentalmente, medindo 1,0cm ou menos de diâmetro. O microcarcinoma papilífero, desde que identificado na macroscopia, pode ser facilmente diagnosticado pela CI. Nos três casos falsos-negativos desta série, a paucicelularidade dos esfregaços e a presença de fibrose, foram os principais responsáveis pelos erros diagnósticos (IARC/ 2004).

Adenocarcinoma versus pancreatite/inflamatório/lesão benigna

De acordo com CIBAS & DUCATAM (2009), a pancreatite crônica é um dos diagnósticos diferenciais mais importantes que se pode fazer com o adenocarcinoma ductal do pâncreas devido a presença de cariomegalia, nucléolo proeminente e presença de mitoses. Nos três casos falsos-negativos desta série, estas alterações foram identificadas somente em dois casos. No terceiro caso, a baixa celularidade foi a causa do erro. SUEN *et al.*,(1978) conseguiram concordância em 93,6% com 6% de falsos-negativos devido a baixa celularidade dos “imprints”.

Carcinoma ductal infiltrante versus alterações fibrocísticas

Os carcinomas ductais bem diferenciados são uma importante causa de resultados falsos-negativos segundo CIBAS & DUCATAM (2009), fazendo diagnóstico diferencial com alterações fibrocísticas como em nossos dois casos; outros diagnósticos diferenciais são: fibroadenoma e tumor filóides.

Meningioma atípico versus meningioma

De acordo com MOSS *et al.*,(1997), o que define o meningioma atípico é sua pouca diferenciação, a relação núcleo/citoplasma elevada a favor do núcleo, a celularidade aumentada e a presença de mitoses atípicas e necrose tumoral. Nos dois casos falsos-negativos observados neste série, não foram identificados mitoses atípicas nem pleomorfismo celular, como seria habitual.

Tumor sólido pseudopapilar benigno do pâncreas versus neoplasia endócrina maligna

O tumor sólido pseudopapilar do pâncreas é uma neoplasia incomum, de baixo potencial de malignidade que ocorre, principalmente, em mulheres jovens e fazem diagnóstico diferencial com: neoplasias císticas mucinosas, tumores endócrinos pancreáticos císticos, carcinoma de células acinares e adenocarcinoma. (CENTENO & PITMAN, 1999) Os dois diagnósticos falso-positivos deste estudo foram devido à interpretação errônea do padrão cromatínico tipo ("salt and pepper") dos tumores endócrinos em esfregaços muito celulares.

Neurilemoma versus neoplasia maligna de células fusiformes

Segundo MOSS *et al.*, (1997) a hiper celularidade devido a infiltração linfocítica e pleomorfismo das células tumorais pode ser proeminente nos neurilemomas, levando a suspeita de neoplasia maligna. Nos dois casos falso-positivos desta série, a presença de pleomorfismo celular associada a não identificação de áreas Antoni A, levaram ao diagnóstico errôneo. HENKLE *et al.*, (1999) descreveram um caso de neurilemoma celular, histologicamente comprovado, em uma paciente de 50 anos com uma massa tumoral infratemporal, parafaríngea à esquerda envolvendo o forame oval e a dura mater no aspecto inferior do lobo temporal o qual foi diagnosticado de neoplasia mesenquimal maligna pela citopatologia. Segundo estes autores, os esfregaços citopatológicos eram celulares, compostos de fragmentos tissulares múltiplos com bordas irregulares, células fusiformes e pleomórficas além de núcleos desnudos. O neurilemoma celular é uma variante benigna, bem definida e bem descrita nos vários compêndios de patologia

cirúrgica (ROSAI, 2004; WEIDNER,2009). DODD et al.,(1999) demonstraram cinco casos de neurilemoma com alterações degenerativas (“ancient schwannoma”), três delas foram confundidas com sarcomas, devido às atipias nucleares acentuadas.

Angiomiolipoma Renal versus Neoplasia Maligna

Os dois casos de angiomiolipoma renal, falso-positivos, revelaram a presença de numerosas células fusiformes com atipias nucleares e escasso tecido adiposo. A apresentação incomum de algumas lesões e sua raridade (0,7%-2% dos tumores renais) são fatores importantes e podem contribuir para o erro diagnóstico. CIBAS & DUCATAM (2009)

Carcinoma ex-adenoma pleomórfico versus Tumor de Warthin/Adenoma Pleomórfico

Nos espécimes cirúrgicos das glândulas salivares, foram observados dois casos falso-negativos. A presença focal de atipias nucleares pode acontecer em 20% dos casos de AP segundo CIBAS & DUCATAM (2009), entretanto nestes casos o diagnóstico falso-negativo de AP foi baseado na presença de matriz condromixóide e de raras células atípicas. Não havia informação prévia, em nenhum dos dois casos, de tumor (AP) pré-existente.

Tipicamente, a citomorfologia do tumor de Warthin não deixa dúvida quanto sua benignidade. Diagnósticos diferenciais devem ser feitos com: carcinoma de células escamosas, carcinoma muco-epidermóide, carcinoma de células acinares, além do carcinoma renal metastático (GRAY & McKEE, 2003).. Nesta

série, o caso em questão, diagnosticado erroneamente como tumor de Warthin, apresentou necrose, degeneração cística e raros grupamentos de metaplasia oncocítica.

Carcinoma de células escamosas versus lesão benigna

Em dois casos de carcinoma de células escamosas bem diferenciados um da pálpebra e outro da língua diagnosticados erroneamente como lesões benignas, foram observadas poucas células escamosas com atipias nucleares brandas, citoplasma amplo e levemente eosinofílico ou orangeofílico, ao lado de algumas escamas ceratinizadas e de infiltrado inflamatório de mono e polimorfonucleares neutrófilos e não se identificando necrose.

Carcinoma Folicular versus Bócio Nodular

O carcinoma folicular faz diagnóstico diferencial com: adenoma folicular, nódulos hiperplásicos celulares (bócio nodular), carcinoma papilífero variante folicular, carcinoma pouco diferenciado, carcinoma medular e os tumores metastáticos (NIKIFOROV *et al.*, 2009). Revisando os dois casos falso-negativos pôde-se concluir que as causas que levaram ao erro foram: (1) grande celularidade presente nos esfregaços; (2) grupamentos esferóides intactos ou fragmentos em monocamadas; (3) raros microfolículos; (4) a presença de pequena quantidade de colóide.

Segundo KINI (2008), é importante lembrar que a ausência de colóide não afasta o diagnóstico de bócio nodular, assim como a hiper celularidade não é

sinônimo de neoplasia. Nos casos de neoplasias foliculares, a CI informa somente que a lesão possui padrão folicular, mas não informa a ausência ou a presença de invasão capsular ou vascular. Logo na CI (e geralmente no EC), o diagnóstico é sempre inconclusivo: “sugestivo de neoplasia folicular ”. Cerca de 1/3 a 1/4 dessas lesões serão malignas no EH (NIKIFOROV & OHORI,2009). CALLCUT *et al.*(2004) discutiram a consulta intraoperatória de lesões foliculares da tireóide de (benigno *versus* maligno): 32% dos casos= benigno; 4%= maligno; 2%= indeterminado; 62%= “aguardar parafina”.

Lipossarcoma Mixoide *versus* Lipoma

Nesta série foi identificado um caso falso-negativo de tumor de partes moles da coxa em um paciente adulto do sexo masculino, diagnosticado como lipoma (variante lipoma pleomórfico). O diagnóstico final foi de lipossarcoma mixoide. GRAY & McKEE (2003) destaca a presença de células gigantes com moderada quantidade de citoplasma, múltiplos núcleos, hipercromáticos e cromatina indistinta (“floret cells”) nos lipomas pleomórficos. No caso em questão, a localização do tumor, a celularidade escassa, não citomorfologicamente representativa ao lado de pequena quantidade de vasos, foram fatores não levados em consideração, culminando no diagnóstico errôneo.

Mesotelioma benigno *versus* adenocarcinoma

Uma lesão em peritônio foi diagnosticada como adenocarcinoma ao invés de mesotelioma benigno bem diferenciado, papilífero (falso-positivo). Segundo

GRAY & McKEE (2003), este tumor benigno é raro, ocorrendo principalmente no peritônio e os diagnósticos diferenciais são: mesotélio reacional benigno e diversos tipos de adenocarcinomas, sendo desta maneira passível de erros.

Granuloma sarcóide versus lesão maligna

As formações granulomatosas podem fazer diagnóstico diferencial com neoplasias malignas tanto radiológica, quanto citomorfologicamente (GRAY & McKEE, 2003). Um caso falso-positivo foi observado nesta série devido a presença de metaplasia atípica, núcleos desnudos de linfócitos degenerados, necrose e fibrose que simulou um quadro de linfoma anaplásico.

Subependimoma versus lesão maligna

O subependimoma é um tumor de baixo grau de malignidade com bom comportamento biológico e bom prognóstico (MOSS et al., 1997), o diagnóstico falso-positivo aconteceu devido a baixa celularidade causada pela consistência do tecido tumoral denso, firme-elástico, que não permitiu a confecção de bons esfregaços. A presença de alterações degenerativas como calcificação e fibrina associada a células com núcleos redondos, irregulares, formando pseudorosetas levou ao diagnóstico errôneo de adenocarcinoma metastático. JOSEPH (2007) alerta para os subependimomas exibindo atipias nucleares degenerativas associadas a exame de imagens suspeito os quais podem induzir a um diagnóstico de glioma de alto grau.

Bronquiolite obliterante/pneumonia em organização versus Lesão Maligna

A bronquiolite obliterante/pneumonia em organização (BOOP) é uma condição associada a fibrose pulmonar, podendo-se observar atipias em células epiteliais brônquicas e alveolares identificadas em meio a exsudato inflamatório misto (GRAY & McKEE, 2003). Neste caso falso-positivo, a presença de pneumócitos tipo II aumentados de tamanho, atípicos associados com células epiteliais brônquicas hiperplásicas e reacionais, núcleos hipercromáticos, por vezes com nucléolos proeminentes dispostas isoladamente e em grupamentos foram observadas ao lado de células multinucleadas.

7 CONCLUSÃO

Após análise e discussão dos resultados, concluiu-se que a hipótese (A CI é um método diagnóstico tão eficiente quanto o EC) levantada, foi confirmada, assim como formulou-se as seguintes conclusões:

Objetivo específico 1. Investigar o uso da Citopatologia Intraoperatória entre os Patologistas sócios da Sociedade Brasileira de Patologia.

7.1 O baixo percentual de respostas à pesquisa realizada impede concluir o quanto a citopatologia intraoperatória é utilizada entre os patologistas brasileiros. Entretanto, na opinião dos que participaram, uma das maiores qualidades deste método diagnóstico foram os excelentes detalhes citomorfológicos observados, facilitando a caracterização da lesão, além de preservar o tecido dos artefatos da congelação e impedir o esgotamento dos fragmentos cada vez menores.

Objetivo específico 2. Construir um banco de dados, contendo as amostras selecionadas com todas as informações necessárias para o estudo, disponibilizando a sua utilização institucionalmente.

Conclusão

7.2 O banco de dados construído e, agora, disponibilizado à Divisão de Patologia (DIPAT) do Instituto Nacional de Câncer poderá servir de fonte de estudos e, dos dados selecionados, numerosos artigos científicos poderão ser publicados.

Objetivo específico 3. Estabelecer o perfil da amostra do ponto de vista epidemiológico, das técnicas de coleta de material e dos métodos diagnósticos.

7.3 O perfil da amostra foi desenhado com 2.000 casos, constituído por pacientes dos sexos feminino (63%), masculino (37%) e com faixa etária concentrada entre as quinta e oitava décadas. A técnica de coleta de material para estudo mais empregada foi o raspado em 87,3% dos casos. Os órgãos e sistemas mais estudados foram a glândula tireoide, os órgãos linfoides, o trato respiratório e o SNC. As faixas etárias com maior concentração foram as sexta e sétima décadas entre as mulheres e os homens, respectivamente. Em relação aos diagnósticos histopatológicos mais frequentemente observados, o bócio nodular e o carcinoma papilífero destacaram-se no sexo feminino, e o adenocarcinoma, primário ou metastático, no sexo masculino.

Objetivo específico 4. Avaliar a sensibilidade e a especificidade da citopatologia intraoperatória e do exame por congelação, considerando o exame histopatológico como padrão-ouro;

7.4 Observando-se a sensibilidade e a especificidade da citopatologia intraoperatória e do exame por congelação, (S=98,2% e E=98,5%) e (S=97,7% e E=98,8%), respectivamente, pôde-se concluir que ambas possuem alta acurácia, equivalendo-se como métodos diagnósticos, quando comparadas ao exame histopatológico.

Objetivo específico 5. Avaliar a sensibilidade e a especificidade da citopatologia intraoperatória, considerando o exame por congelação como padrão-ouro;

7.5 As altas sensibilidades e especificidade (S=99,3% e E=99,1%) da citopatologia intraoperatória, tendo como referência o exame por congelação, permitem afirmar

Conclusão

que estas possuem igualmente alta acurácia e são eficientes como meios diagnósticos intraoperatórios..

Objetivo específico 6a. Avaliar a concordância e discordância diagnósticas entre a citopatologia intraoperatória e o exame por congelação;

7.6.a A concordância e a discordância diagnósticas de 88,8% e 11,2%, respectivamente, entre a citopatologia intraoperatória e o exame por congelação indicam que as duas técnicas se equivalem como métodos diagnósticos.

Objetivo específico 6b. Avaliar a concordância e discordância entre a citopatologia intraoperatória e o exame histopatológico;

7.6.b A concordância diagnóstica (89,2%) e a baixa discordância (10,8%) observadas entre a citopatologia intraoperatória e o exame histopatológico, mostram que estas duas técnicas se equivalem como técnicas diagnósticas.

Objetivo específico 6c. Avaliar a concordância e discordância entre o exame por congelação e o exame histopatológico;

7.6.c A concordância e a discordância diagnósticas de 87,6% e 12,4%, respectivamente, entre o exame por congelação e o exame histopatológico indicam que há uma equivalência entre estes dois métodos diagnósticos.

Objetivo específico 6d. Avaliar a concordância e discordância entre a citopatologia Intraoperatória, o exame por congelação e o exame histopatológico entre si.

7.6.d A concordância diagnóstica total e simultânea de 77,3% e discordância de 2,3% entre a citopatologia intraoperatória, o exame por congelação e o exame histopatológico, entre si, indicam que os três métodos são equivalente como métodos diagnósticos.

Conclusão

Objetivo específico 7. Relacionar os casos em que os diagnósticos da citopatologia intraoperatória e do exame histopatológico foram discordantes (maligno versus benignos).

7.7 As discordâncias entre o exame histopatológico e a citopatologia intraoperatória foram observadas em 30 casos, e os três diagnósticos mais conflitantes foram: a) linfoma não Hodgkin *versus* hiperplasia reacional; b) microcarcinoma papilífero de tiróide *versus* lesão benigna (SOE); c) adenocarcinoma *versus* lesão benigna (inflamatória 2x e SOE) .

Diante dos resultados e conclusões deste estudo, conclui-se que a citopatologia intraoperatória pode ser usada isoladamente como um método diagnóstico confiável, e, em muitas situações, substituir o exame por congelação.

Resumindo, a citopatologia, como método intraoperatório, possui numerosas vantagens e, entre elas, destacam-se a simplicidade do método; a confiabilidade, como demonstrado acima; a rapidez na execução; a eficiência técnica nos fragmentos pequenos e delicados, poupando-os dos danos, por vezes, irreversíveis, causados pelas baixas temperaturas do congelamento. Evita, ainda, que a aparelhagem usada no exame por congelação se contamine no diagnóstico de doenças infecciosas. Nas lesões dos materiais friáveis ou com grande quantidade de necrose, o seu desempenho é superior ao exame por congelação, pois permite a confecção de excelentes esfregaços, levando ao diagnóstico. Há, ainda, a possibilidade do uso de diversas técnicas de coleta de material que se adequam aos diversos tipos e consistência dos espécimes. O patologista ainda tem a possibilidade de optar por diversas técnicas de coloração, seguindo aquela que lhe seja mais familiar.

Conclusão

O raspado, uma das técnicas de coleta mais eficientes, fornece a possibilidade de se apreciar o componente estromal arquitetural da lesão em muitos casos, permitindo a apreciação de detalhes morfológicos superiores aos vistos nas lâminas de congelação, enriquecendo a capacidade diagnóstica do patologista.

Para se usufruir destas vantagens, é necessário praticá-la, no início, concomitantemente com o exame por congelação, até a confiança completa se instalar, reconhecendo seus limites.

Espera-se que a CITOPATOLOGIA venha a ser reconhecida, em um futuro próximo, como um eficiente método diagnóstico, somando-se ao exame por congelação, nas consultas intraoperatórias.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABRAHAMS, C. The 'Scrimp' technique – a method for the rapid diagnosis of surgical pathology specimens. **Histopathology**, 2(4): 255-266, 1978.
2. ACS, G.; BALOCH, Z. W.; LIVOLSI, V. A. Intraoperative consultation: An Historical Perspective. **Semin Diagn Pathol**, 19(4): 190-191, 2002.
3. ADAMS, J.H.; GRAHAM, D.I.; DOYLE, D. **Brain Biopsy. The smear technique for neurosurgical biopsies**. London: Chapman and Hall, 1981.
4. AGARWAL, P. K. et al. Study of imprint smears of lymph nodes. **Indian J Cancer**, 14(2): 157-163, 1977.
5. AGUILAR-DIOSDADO, M. et al. Thyroid Nodules. Role of Fine Needle Aspiration and Intraoperative Frozen Section Examination. **Acta Cytologica**, 41(3): 677-682, 1997.
6. ALAPATT, J. P. et al. Middle and posterior fossa aspergilloma. **Surg Neurol**, 66(1): 75-78, 2006.
7. ALTMAN, Douglas C. **Practical Statistics for Medical Research**. London: Chapman & Hall, 1991
8. ANURADHA, S.; PARTHASARATHY, V. Usefulness of imprint and fine needle aspiration cytology (FNAC) in lymphadenopathies and other tumours. **Indian J Pathol Microbiol**, 32(4): 291-296, 1989.

Referências Bibliográficas

9. ARGANINI, L.; DI LOLLO, S. The lymphocyte behaviour in Hodgkin's disease. A quantitative study with imprint technique. **Arch De Vecchi Anat Pathol**, 65(1):1-8, 1982.
10. ASHA, T. et al. Role of squash-smear technique for rapid diagnosis of neurosurgical biopsies—a cytomorphological evaluation. **Indian J Pathol Microbiol**, 32(3): 152-160, 1989.
11. AUST, R.; STAHL, J.; STENKVIST, B. The imprint method for the cytodiagnosis of lymphadenopathies and of tumors of the head and neck. **Acta Cytol**, 15(2): 123-127, 1971.
12. BAMFORTH, J.; OSBORN, G. R. A. Symposium in Honour of the Centenary of Virchow's "cellular Pathology" (1858-1958): Diagnosis from cells. **J Clin Pathol**, 11: 473-482, 1958.
13. BASOLO, F. et al. Usefulness of Ultrafast Papanicolaou-stained scrape preparations in intraoperative management of thyroid lesions. **Mod Pathol**, 12(6): 653-657, 1999.
14. BASTACKY, S.; SILVER, S. A.; EPSTEIN, J. I. Composite cytological smears of pelvic lymph nodes at the time of radical prostatectomy to identify nodal metastases. **Hum. Pathol**, 25(12): 1352-1359, 1994.
15. BATOROEV, Y K; NGUYEN, G K. Esophageal rhabdomyosarcoma: report of a case diagnosed by imprint cytology. **Acta Cytol**, 50(2): 213-216, 2006.
16. BEALE, L. S. The Microscope and its Application to Clinical Medicine. Highley. London. 1854. SPRIGGS, A. I. History of Cytodiagnosis. **J. of Clin. Pathol.**, 30: 1091-1102, 1977.
17. BHABRA, K.; GOULDEN, R. G.; PEEL, K. R. Intra-operative diagnosis of lymph node metastases in gynecological practice using imprint cytology. **Eur J Gynaecol Oncol**, 10(2): 117-124, 1989.
18. BIBBO, M.; WILBUR, D.C. . **Comprehensive Cytopathology**. 3rd ed. China. Elsevier Health Sciences. 2008. 1119 p.

Referências Bibliográficas

19. BLAND-SUTTON, J. Tumours Innocent and Malignant: Their Clinical Characters and Appropriate Treatment. *J Am Med Assoc*, 72(6): 445, 1919 apud BAMFORTH, J.; OSBORN, G. R. A Symposium in Honour of the Centenary of Virchow's "cellular Pathology" (1858-1958): Diagnosis from cells. **J Clin Pathol**, 11: 473-482, 1958.
20. BLANDAMURA, S. et al. Intraoperative Cytology of Pancreatic Masses. A 10-Year Experience. **Acta Cytologica**, 39(1): 23-27, 1995.
21. BLEGGI-TORRES, L. F. et al. Accuracy of the smear technique in the cytological diagnosis of 650 lesions of the central nervous system. **Diagn Cytopathol**, 24(4): 293-295, 2001.
22. _____. et al. Pleomorphic xanthoastrocytoma: report of a case diagnosed by intraoperative cytopathological examination. **Diagn Cytopathol**, 24(2): 120-122, 2001.
23. _____. et al. Dysembrioplastic Neuroepithelial Tumor: Cytological Diagnosis by Intraoperative Smear Preparation. **Diagn Cytopathol**, 26(2): 92-94, 2002.
24. BLOUSTEIN, P. A.; SILVERBERG, S. G. Rapid cytologic examination of surgical specimens. **Pathol Annu** 12(2): 251-278, 1977.
25. BOCHNER, M. A. et al. Intraoperative imprint cytologic assessment of the sentinel node for early breast cancer. **World J Surg**, 27(4): 430-432, 2003.
26. BOKUN, R. Correlation of imprint cytology and histopathologic findings in bone tumors. **J BUON**, 7(3): 257-260, 2002.
27. BRUNER, J. M. Oligodendroglioma: diagnosis and prognosis. **Semin Diagn Pathol**, 4(3): 251-261, 1987.
28. BURGER, P. C. Use of cytological preparations in the frozen section diagnosis of nervous central system neoplasms. **Am J Surg Pathol**, 9(5): 344-354, 1985.
29. BURGER, P. C.; NELSON, J. S. Stereotactic Brain Biopsies. Specimen Preparation and Evaluation. **Arch Pathol Lab Med**, 121(5): 477-480, 1997.

Referências Bibliográficas

30. CABANAS, R. M. An approach for the treatment of penile carcinoma. **Cancer**, 39(2): 456-466, 1977.
31. CAMPOS, I.S.; CHIMELLI, L.M.C. ASPECTO CITOLÓGICO DE TUMORES INTRACRANIANOS E DO CANAL VERTEBRAL. **Arq. Neuropsiquiatr**, 51(2):196-204, 1993.
32. CANGIARELLA, J.; WAISMAN, J.; SIMSIR, A. Cytologic findings with histologic correlation in 43 cases of mammary intraductal adenocarcinoma diagnosed by aspiration biopsy. **Acta Cytol**, 47(6): 965-972, 2003.
33. CARAWAY, N. P.; SNEIGE, N.; SAMAN, N. A. Diagnostic Pitfalls in Thyroid Fine Needle Aspiration: A Review of 394 Cases. **Diagnostic Cytopathol**, 9: 345-350, 1993.
34. CARTWRIGHT, D. M.; HOWELL, L. P. Intraoperative Cytology as an Elective Surgical Procedure. Analysis of 57 Cases. **Acta Cytologica**, 37(3): 280-286, 1993.
35. CASTELAIN, G.; CASTELAIN, C. Possibilités et limites du cytodiagnostics extemporané (considerations sur 1,000 confrontations cyto-histologiques) Presse Med, 61: 1020-1022, 1953 apud WILKERSON, J A.; BONNIN, J.M. **Intraoperative Cytology - An Adjunct to Frozen Sections**. 1st ed. New York. Igaku-Shoin, 1987, 92 p.
36. _____. Importance and relative value of the various cytological characteristics of cell malignancy; 3000 cytohistological and clinical examinations. Presse Med, 63: 764, 1955 apud WILKERSON, J A.; BONNIN, J.M. **Intraoperative Cytology - An Adjunct to Frozen Sections**. 1st ed. New York. Igaku-Shoin, 1987, 92 p.
37. _____. Extemporaneous cytodiagnostics and cytoprognosis of breast tumors. Press Med, 94: 2204-2206, 1956. WILKERSON, J A.; BONNIN, J.M. **Intraoperative Cytology - An Adjunct to Frozen Sections**. 1st ed. New York. Igaku-Shoin, 1987, 92 p.

Referências Bibliográficas

38. CENTENO, B.A.; PITMAN, M.B. **Fine Needle Aspiration Biopsy of the Pancreas**. 1st ed. China. Butterworth Heinemann. 1999. 181p.
39. CHAMPAKAM, N. S. et al. Imprint cytology in the diagnosis of breast tumor. **Int Surg**, 67(4): 425-426, 1982.
40. CHEN, K. T. Crush Cytology of Rosai Dorfman Disease of the Central Nervous System. A Report of 2 Cases. **Acta Cytol**, 47(6): 1111-1115, 2003
41. CHIMELLI, L.M.C.; CAMPOS, I. S. VALOR DO ESFREGAÇO NO DIAGNÓSTICO PER-OPERATÓRIO DOS TUMORES PROVENIENTES DE NEUROCIRURGIAS. **Arq. Neuropsiquiatr**, 51(2):190-195, 1993.
42. CHOWDHURY, N.; PAI, R. R.; LOBO, F. D. Cytomorphological features of combined myxoid and round cell liposarcoma – a case report. **Indian J Pathol Microbiol**, 48(3): 396-398, 2005.
43. CHRIST, M. L.; FRY, W. A. Intraoperative fine-needle aspiration and rapid diagnosis of thoracic lesions. **Appl Pathol**, 4(3): 125-131, 1986.
44. CIBAS, E.S. & DUCATMAN, B.S. **Cytology: Diagnostic Principles and Clinical Correlates**. 3rd ed. Saunders Elsevier. China. 2009. 537 p.
45. COLLINS, V. P. Monoclonal antibodies to glial fibrillary acidic protein in the cytologic diagnosis of brain tumors. **Acta Cytol** 28(4): 401-406, 1984.
46. CORREIA, A. H. P. et al. The value of per-operative cytological exam in neurosurgeries. **J Bras Patol Med Lab**, 41(3): 209-214, 2005.
47. CORTI, A. C. R. Acad. Sci (Paris), 3: 385, 1836 apud BAMFORTH, J.; OSBORN, G. R. A Symposium in Honour of the Centenary of Virchow's "cellular Pathology" (1858-1958): Diagnosis from cells. **J Clin Pathol**, 11: 473-482, 1958.
48. COSTA, M. J.; SIDAWY, M.K. Follicular lesions of the thyroid: intraoperative cytology. **Mod Pathol**, 2(5): 521-525, 1989.

Referências Bibliográficas

49. COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. **Patologia Estrutural e Funcional**. 6th ed. Philadelphia. Guanabara Kogan. 2000. 1251 p.
50. CREAGER, A. J. et al. Intraoperative Evaluation of Sentinel Lymph Nodes for Metastatic Melanoma by Imprint Cytology. **Cancer**, 94(11): 3016-3022, 2004..
51. De CARO, L. F. et al. Intraoperative cytodiagnosis of lung tumors by needle aspiration. **J Thorac Cardiovasc Surg**, 85(3): 404-408, 1983
52. DeLELLIS, R.A.; LLOYD,R.V.; HEITZ, P.U., ENG, C. **World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs**. IARC Press.Lyon. 2004.
53. De ROSA, G. et al. Intraoperative cytology in breast cancer diagnosis: 0comparison between cytologic and frozen section techniques. **Diagn Cytopathol**, 9(6): 623-631, 1993.
54. DeMAY, R. M. **The Art & Science of Cytophatology. Exfoliative Cytology**. vol1. 1st ed. Chicago. ASCP Press. 1996. 457 p.
55. DI STEFANO, D. et al. Intraoperative Diagnosis of Nervous System Lesions. **Acta Cytologica**, 42(2): 346-356, 1998.
56. DOMSON, K. K.; WAKELY, P. E. Aspiration and Imprint Cytopathology of Salivary Duct Carcinoma. **Cancer**, 81(5): 281-286, 1997.
57. DOOD, L.G. et al. Fine-Needle Aspiration Cytology of “Ancient” Schwannoma .**Diagn Cytopathol**, 20(5):307-311;1999.
58. DRACOPOULOU, I. et al. The value of rapid imprint smears in the surgery of skin cancer. **Acta Cytologica**, 20(6): 553-555, 1976.
59. DUDGEON, L. S.; PATRICK, C. V. A. New Method for The Rapíd Microscopical Diagnosis of Tumours: with an Account of 200 Cases so Examined. **Br J Surg.**, 15: 250-261, 1927.

Referências Bibliográficas

60. _____. BARRET, N. R. The Examination of Fresh Tissues by the Wet-Film Method. **The British Journal of Surgery**, 22: 4-22, 1934.
61. _____. WRIGLEY C.J. On the Demonstration of Particles of Malignant Growth in the Sputum by Means of the Wet-Film Method. **J Laryngol**, 50: 752-763, 1935.
62. DÜRCK, H. Atlas and Epítome of General Pathologic Histology. W. B. Saunders. Philadelphia, New York, London. apud BAMFORTH, J.; ORBORN, G. R. **J Clin Path**, 11: 473-482, 1958.
63. EDOUTE, Y.; LEMBERG, S.; MALBERGER, E. Preoperative and intraoperative fine needle aspiration cytology of pancreatic lesions. **Am J Gastroenterol**, 86(8): 1015-1009, 1991.
64. ELLIOT, B. et al. Successful live cell harvest from bisected sentinel lymph nodes research report. **J Immunol Methods**, 291(1-2): 71-78, 2004.
65. ESTEBAN, J. M.; ZALOUDEK, C.; SILVERBERG, S. G. Intraoperative Diagnosis of Breast Lesions. Comparison of Cytologic with Frozen Section Technics., **A J C P** , 88(6): 681-688, 1987.
66. FEINBERG, M. R.; BHASKAR, A. G.; BOURNE, P. Differential diagnosis of malignant lymphomas by imprint cytology. **Acta Cytol**, 24(1): 16-25, 1980.
67. FERLAY, J. et al. **Globocam 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide**. IARC No 5, Lyon. IARC Press. 2001.
68. FLORELL, S. R.; LAYFIELD, L. J.; GERWELS, J. W. A comparison of touch imprint cytology and Mohs frozen-section histology in the evaluation of Mohs micrographic surgical margins. **J Am Acad Dermatol**, 44(4), 660-664, 2001.
69. FIRLIK, K. S.; MARTINEZ, J. A.; LUNSFORD, L. D. Use of cytological preparations for the intraoperative diagnosis of stereotactically obtained brain biopsies: a 19-year experience and survey of neuropathologists. **J Neurosurg**, 91: 454-458, 1999.

Referências Bibliográficas

70. FISHER, B.; KLEIN, D. L. Metastasizing plasma cell tumor of small bowel. **Am J Gastroenterol**, 64(5): 371-375, 1975.
71. FRABLE, W. J. Screening for endometrial cancer? **Cancer Cytopathology**, 114(4): 219-221, 2008.
72. FUJISHIMA, M. et al. Touch imprint cytology with cytokeratin immunostaining versus Papanicolaou staining for intraoperative evaluation of sentinel lymph node metastasis in clinically node-negative breast cancer. **Eur J Surg Oncol**, 35(4): 398-402, 2009.
73. FUKUOKA, K. et al. Cytology of Microcystic Meningioma in Crush Preparation. **Diag Cytopathology**, 23(4): 275-278, 2000.
74. GALLEGOS-HERNÁNDEZ, J. F. Lymphatic mapping and biopsy of sentinel lymph node in patients with breast cancer. Results of the first phase of a study. [Article in Spanish]. **Cir Cir**, 72(5):357-360, 2004.
75. GANDOLFI, A. The cytology of cerebral neuroblastoma. **Acta Cytol**, 24(4): 344-346, 1980.
76. _____.; TEDESCHI, F.; BRIZZI, R. The squash-smear technique in the diagnosis of spinal cord neurinomas. Report of three cases. **Acta Cytol**, 27(3): 273-276, 1983.
77. GRAY, W. & MCKEE, G.T. **Diagnostic Cytopathology**. 2nd ed. Elsevier Science. China. 2003. 1042 p.
78. GRUNZE, H.; SPRIGGS, A. I. **History of Clinical Cytology – A Selection of Documents**. 1st ed. West-Germany. Verlag Ernst Giebeler. 1980. 185 p.
79. GHANDUR-MNAYMNEH, L.; PAZ, J. The Use of Touch Preparations (Tissue Imprints) in Rapid Intraoperative Diagnosis of Metastatic Lymph Node Disease in Cancer Staging Procedures. **Cancer**, 56(2): 339-344, 1985.
80. GEELHOED, G. W.; SILVERBERG, S. G. Intraoperative imprints for the identification of parathyroid tissue. **Surgery**, 96(6): 1124-1131, 1984.

Referências Bibliográficas

81. GENTRY, J. F. Pelvic Lymph Node Metastases in Prostatic Carcinoma. The Value of Touch Imprint Cytology. **Am J Surg Pathol**, 10(10): 718-727, 1986.
82. GERLACH, J. Mikroskopische Studien aus dem Gebiete der menschlichen morphologie. Enke, Erlangen. 1858. apud BAMFORTH, J.; OSBORN, G. R. A Symposium in Honour of the Centenary of Virchow's "cellular Pathology" (1858-1958): Diagnosis from cells. **J Clin Pathol**, 11: 473-482, 1958.
83. GOEL, D. et al. Intraoperative cytology (squash smear) in neurosurgical practice – pitfalls in diagnosis experience based on 3057 samples from a single institution. **Cytopathology**, 18(5): 300-308, 2007.
84. GOEPPERT, H. R.; COHN, F. Bot. Ztg., 7: 665-673, 681-691, 697-705, 713-719, 1849 apud BAMFORTH, J.; OSBORN, G. R. A Symposium in Honour of the Centenary of Virchow's "cellular Pathology" (1858-1958): Diagnosis from cells. **J Clin Pathol**, 11: 473-482, 1958.
85. GREEN, R. S.; MATHEW, S. The Contribution of Cytologic Imprints of Stereotactically Guided Core Needle Biopsies of the Breast in the Management of Patients with Mammographic Abnormalities. **The Breast Journal**, 7(4): 214-218, 2001.
86. GREENBERG, R.S. et al. **Medical Epidemiology**. 3rd ed USA. Lange medical book/McGraw-Hill.2001. 215p.
87. GUARDA, L. A. Intraoperative Cytologic Diagnosis: Evaluation of 370 Consecutive Intraoperative Cytologies. **Diagnostic Cytopathology**, 6(4): 235-242, 1990.
88. GUPTA, P. K.; BALOCH, Z. W. Intraoperative and On-site Cytopathology Consultation: Utilization, Limitations, and Value. **Diagnostic Pathology**, 19(4): 227-236, 2002.
89. GUPTA, R. K.; ALANSARI, A. G. Needle aspiration cytology in the diagnosis of mucinous cystadenocarcinoma of pancreas. A study of five cases with an emphasis of utility and differential diagnosis. **Int J Pancreatol**, 15(2): 149-153, 1994.

Referências Bibliográficas

90. HAHN, P. F. et al. Cytopathologic Touch Preparations (Imprints) from Core Needle Biopsies: Accuracy Compared with That of Fine-Needle Aspirates. **American Journal of Roentgenology**, 165: 1277-1279, 1995.
91. HAJDU, S. I.; HAJDU, E. O. **CYTOPATHOLOGY OF SARCOMAS and Other Nonepithelial Malignant Tumors**. 1st ed. England. W. B. Saunders. 1976. 416 p.
92. HAUPTMANN, E. The cytologic features of carcinomas as studied by direct smears. **A J Pathol**, 24(6): 1199-1233, 1948.
93. HARTIG, T. Ibid., 12: 553, 1854a apud BAMFORTH, J.; OSBORN, G. R. A Symposium in Honour of the Centenary of Virchow's "cellular Pathology" (1858-1958): Diagnosis from cells. **J Clin Pathol**, 11: 473-482, 1958.
94. HASENBURG, A. et al. Evaluation of lymph nodes in squamous cell carcinoma of the cervix: touch imprint cytology versus frozen section histology. **Int J Gynecol Cancer**, 9(4): 337-341, 1999.
95. HELPAP, B.; TSCHUBEL, K. The significance of the imprint cytology in breast biopsy diagnosis. **Acta Cytol**, 22(3): 133-137, 1978.
96. HENKE, A.C.; SALOMÃO, D.R.; HUGHES, J.H. Cellular Schwannoma Mimics a Sarcoma: An Example of a Potential Pitfall in Aspiration Cytodiagnosis. **Diagnostic Cytopathol**. 1999;20:312-316.
97. HENRY-TILLMAN, R. S. et al. Intraoperative touch preparation for sentinel lymph node biopsy: a 4-year. **Ann Surg Oncol**, 9(4): 321-323, 2002.
98. HILL, J. The construction of Timber from its early growth; explained by microscope, and proved from Experiments in a great variety of kinds. London. Biotech. Publication, USA, 1948 apud BAMFORTH, J.; OSBORN, G. R. A Symposium in Honour of the Centenary of Virchow's "cellular Pathology" (1858-1958): Diagnosis from cells. **J Clin Pathol**, 11: 473-482, 1958.
99. HINTON, D.R.; KOVACS, K.; CHANDRASOMA, P.T. Cytologic features of secretory meningioma. **Acta Cytol**, 43(2): 121-125, 1999.

Referências Bibliográficas

100. HIRANO, A.; KOSS, L. Harry M. Zimmerman-OBITUARY. **Acta Neuropathol**, 90: 545-546, 1995.
101. HITCHCOCK, E. et al. Comparison of Smear and Imprint Techniques for Rapid Diagnosis in Neuro-oncology. **Surg Neurol**, 26: 176-182, 1986.
102. HOWANITZ, P. J.; HOFFMAN, G. G.; ZARBO, R. J. The Accuracy of Frozen Section Diagnoses in 34 Hospitals. **Arch Pathol Lab Med**, 113: 355-359, 1990.
103. IHSE, I.; TOREGARD, B. M.; AKERMAN, M. Intraoperative fine needle aspiration cytology in pancreatic lesions. **Ann Surg**, 190(6): 732-734, 1979.
104. IQBAL, M. et al. Cytopathology of the central nervous system. Part I. Utility of crush smear cytology intraoperative diagnosis of central nervous lesions. **Acta Cythol**, 50(6): 608-616, 2006.
105. JAKOWSKI, J. D.; WAKELY, P. E. Jr. Cytopathology of extraskeletal myxoid chondrosarcoma: report of 8 cases. **Cancer**, 111(5): 298-305, 2007.
106. JENNINGS, E. R., LANDERS, J. W. The use of frozen section in cancer diagnosis. **Surg Gynecol Obstet**, 104: 60-62, 1957.
107. JOSEPH, J. T. **Diagnostic Neuropathology Smears**. 1st ed Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2007. 245 p.
108. KANAHARA, T. et al. Imprint cytology an intrapulmonary lymph node. **Acta Cytol**, 44(1): 107-108, 2000.
109. KASS, R. et al. Touch preparation of breast core needle specimens is a new method for same-day diagnosis. **The American Journal of Surgery**, 186: 737-742, 2003.
110. KEENEY, G.; LESLIE, K. Preparing Fresh Tissues for the Microscope. **JAMA**, 300: 1074-1076, 2008.

Referências Bibliográficas

111. KELLER, M. P.; CRABBE, M. M. NORWOOD, S. H. Accuracy and significance of fine-needle aspiration and frozen section in determining the extent of thyroid resection. **Surgery**, 101(5): 632-635, 1987.
112. KHANNA, A. K. et al. Fine needle aspiration cytology, imprint cytology and tru-cut needle biopsy in breast lumps: a comparison evaluation. **J Indian Med Assoc**, 89(7): 192-195, 1991.
113. KINI, S.R. **Thyroid Cytopathology**. 1st ed., 1 vol. EUA: Lippincott & Wilkins, 2008, 513p.
114. KLYSIK, M. et al. Intraoperative Imprint Cytology of Central Neurocytoma: The Great Oligodendroglioma Mimicker. **Diagnostic Cytopathology**, 38(3): 202-207, 2009.
115. KOBAYASHI, S. et al. Cytology and immunohistochemistry of anaplastic meningiomas in squash preparations. A report of two cases. **Acta Cytol**, 39(1): 118-124, 1995.
116. _____. et al. Meningeal rhabdomyosarcoma. Report of a case with cytologic, immunohistologic and ultrastructural studies. **Acta Cytol**, 39(3): 428-434, 1995.
117. _____. HIRAKAWA, E.; HABA, R. Squash cytology of pleomorphic xanthoastrocytoma mimicking glioblastoma. A case report. **Acta Cytol**, 43(4): 652-658, 1999.
118. KOCJAN, G. **Fine Needle Aspiration Cytology Diagnosis Principles and Dilemmas**. 1st ed., 1 vol. Germany: Springer, 2006. 239 p.
119. KONTOZOGLOU, T. E.; CRAMER, H. M. The Advantages of Intraoperative Cytology. Analysis of 215 Smears and Review of the Literature. **Acta Cytologica**, 35(2): 154-164, 1991.
120. KOSS, L. G.; MELAMED, M. R. **Koss' Diagnostic Cytology and its Histopathologic Bases**. 5 ed., 2 vol. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2006. 1792.

Referências Bibliográficas

121. KRISHNAMURTHY, S. C. et al. Intraoperative fine needle aspiration cytology of pancreas: a study of 97 cases. **Indian J Gastroenterol**, 12(1): 14-15, 1993.
122. KRISHNAN, B. et al. Intraoperative Consultation for Renal Lesions. Implications and Diagnostic Pitfalls in 324 Cases. **Am J Clin Pathol.**, 120(4): 528-535, 2003.
123. KU, N. N. et al. Cytology of lumpectomy specimens. **Acta Cytol**, 35(4): 417-421, 1991.
124. KULKARNI, D.; IRVINE, T.; REYES, R. J. The use of core biopsy imprint cytology in the 'one-stop' breast clinic. **EJSO**, 35: 1037-1040, 2009.
125. KUMAR, P. V. Nuclear grooves in ependymoma. Cytologic study of 21 cases. **Acta Cytol**, 41(6): 1726-1731, 1997.
126. _____.; HOSSEINZADEH, M.; BEDAYAT, G .R. Cytologic findings of medulloblastoma in crush smears. **Acta cytological**, 45(4): 542-546, 2001.
127. LAKSHMINARAYANAN, K.; SHRIKHANDE, S. S.; TALVALKAR, G. V. Role of imprint cytology in the diagnosis of lymphoproliferative disorders. **Indian J Med Res**, 88: 434-442, 1988.
128. LEBERT, H. *Traité Pratique dès Maladies Concèreusers* Baillière. Paris.1851 apud SPRIGGS, A. I. History of Cytodiagnosis. **J. of Clin. Pathol.**, 30: 1091-1102,1977.
129. LEE, T. K. The value of imprint cytology in tumor diagnosis: a retrospective study of 522 cases in northern China. **Acta Cytol**, 26(2): 169-171, 1982.
130. LEIDENIUS, M. H. et al. The feasibility of intraoperative diagnosis of sentinel lymph node metastases in breast cancer. **J Surg Oncol**, 8(2): 68-73, 2003.
131. LEMOS, L. B. et al. Ultrafast Papanicolaou Stain: One Year´s Experience in a Fine Needle Aspiration Service. **Acta Cytologica**, 41(5): 1630-1631, 1997.

Referências Bibliográficas

132. LESTER, S. C. **Manual of Surgical Pathology**. New York: Churchill Livingstone. A Harcourt Health Sciences Company, 2001. 336 p.
133. LIMBERIS, V. et al. Intraoperative estimation of sentinel lymph nodes in breast cancer by imprint cytology. **Eur J Gynaecol Oncol**, 30(1): 85-87, 2008.
134. LIWNICZ, B. H. et al. Needle aspiration cytology of intracranial lesions. A review of 84 cases. **Acta Cytol**, 26(6): 779-786, 1982.
135. LOESEL, L. S. Fine Needle aspiration cytology of a cerebral ganglioglioma. Report of a case. **Acta Cytol**, 32(3): 391-394, 1988.
136. LONG, S. R.; COHEN, M. B. Classics in Cytology VI: The Early Cytologic Discoveries of Lionel S. Beale. **Diagnostic Cytopathology**, 9(5): 595-598, 1993.
137. LUKÁCS, G. L. et al. The validity of some morphologic methods in the diagnosis of thyroid malignancy. **Acta Chir Scand**, 149(8): 759-766, 1983.
138. MAHMOOD, S.; CONWAY, D.; RAMESAR, K. C. Use of the intraoperative cytologic assessment of mandibular marrow scrapings to predict resection margin status in patients with squamous cell carcinoma. **J Oral Maxillofac Surg**, 59(10): 1138-1141, 2001.
139. MAIR, S. et al. Intraoperative Surgical Specimen Evaluation: Frozen Section Analysis, Cytologic Examination, or Both? A Comparative Study of 206 Cases. **A J C P**, 96(1): 8-14, 1991.
140. MALBERGER, E.; LEMBERG, S.; EDOUTE, Y. Intraoperative fine needle aspiration cytology of pancreatic lesions. **J Surg Oncol**, 46(4): 241-245, 1991.
141. MARCH, D. E. et al. Touch-preparation cytologic examination of breast core biopsy specimens: accuracy in predicting benign or malignant core histologic results. **Acad Radiol**, 6(6): 333-338, 1999.
142. MARSHALL, L. F.; JENNETT, B. Smear Biopsy in Neurosurgical Diagnosis. **Arch Neurol**, 29(2): 124-126, 1973.

Referências Bibliográficas

143. _____. et al. Needle Biopsy for the Diagnosis of Malignant Glioma. **JAMA**, 228(11): 1417-1418, 1974.
144. MASUDA, T. et al. Intraoperative imprint cytology of the thyroid gland with computer-assisted morphometric analysis of cell clusters. **Anal Quant Cytol Histol**, 10(4): 294-298, 1988.
145. MASOOD, S.; JOHNSON, H. Jr. The value of imprint cytology in cytochemical detection of steroid hormone receptors in breast cancer. **Am J Clin Pathol**, 87(1): 30-36, 1987.
146. MARTINEZ, A. J. et al. Touch Preparations in the Rapid Intraoperative Diagnosis of Central Nervous System Lesions. A Comparison with Frozen Sections and Paraffin-embedded Sections. **Modern Pathology**, 1(5): 378-384, 1988.
147. MAVEC, P. Cytologic diagnosis from tumor tissue using the "quick method" during operation. **Acta Cytol**, 11: 229-230, 1967.
148. MC CARTHY, W. J.; CHRIST, M. L., FRY, W. A. Intraoperative fine needle aspiration biopsy of thoracic lesions. **Ann Thorac Surg**, 30(1): 24-29, 1980.
149. MELCHER, D. H.; LINEHAN, J. J.; SMITH, R. S. Fine needle aspiration cytology. **Recent Adv Histopathol**, 11: 263, 1981.
150. MOORE, R. D.; REAGAN, J. W. A cellular study of lymph node imprints. **Cancer**, 6: 606-618, 1953.
151. MONABATI, A.; KUMAR, P.V.; KAMKARPOUR, A. Intraoperative cytodiagnosis of metastatic brain tumours confused clinically with brain abscess. A report of three cases. **Acta Cytol.**, 44(3): 437-441, 2000.
152. MOSS, T. H.; NICOLL, J. A. R.; IRONSIDE, J. W. **Intra-Operative Diagnosis of CNS Tumors**. 1st ed. London. Arnold Oxford University Press Inc. New York. 1997. 193 p

Referências Bibliográficas

153. MOURIQUAND, C.; BENABID, A. L.; BREYTON, M. Stereotaxic Cytology of Brain Tumors. Review of an Eight-Year Experience. **Acta Cytologica**, 31(6): 756-764, 1987.
154. MÜLLER, J. On the Nature and the Structural Characterist of Cancer and of those Morbid Growths which maybe Confounded with it, translated by C. West Sherwood, Gilbert an Pipper, London, 1840 apud SPRIGGS, A. I. History of Cytodiagnosis. **J. of Clin. Pathol.**, 30: 1091-1102,1977.
155. NAGASHIMA, T. et al. Intraoperative cytologic diagnosis of sentinel node metastases in breast cancer. **Acta Cytol**, 47(6): 1028-1032, 2003.
156. NAKAIZUMI, A. et al. Effectiveness of the cytologic examination of pure pancreatic juice in the diagnosis of early neoplasia of the pancreas. **Cancer**, 76(5): 750-757, 1995.
157. NAKAZAWA, H. et al. Frozen Section Experience in 3000 Cases. Accuracy, Limitations, and Value in Residency Training. **A.J.C.P.**, 49(1): 41-50, 1968.
158. NATHWANI, B. N. et al. The Critical Role of Histology in an Era of Geomics and Proteomics: A Commentary and Reflection. **Adv. Anat. Pathol.**, 14(6): 375-400, 2007.
159. NG, H. K. Cytologic Diagnosis of Intracranial Germinomas in Smear Preparations. **Acta Cytologica**, 39(4): 693-697, 1995.
160. _____. Smears in the diagnosis of pituitary adenomas. **Acta Cytol**, 42(3): 614-618, 1998.
161. NIKIFOROV, Y. E.; BIDDINGER, P. W.; THOMPSON, L. D. R. **Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid. A comprehensive guide for practicing thyroid pathology**. 1 ed. Philadelphia. LWW, 2009. 381 p.
162. NOCHOMOVITZ, L. E. Techniques and Diverse Applications of Intraoperative Cytology. **Pathology Case Reviews**, 6(5) 187-190, 2001.

Referências Bibliográficas

163. NOGUCHI, M. et al. Staging efficacy of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. **Breast Cancer Res Treat**, 57(2):221-229, 1999.
164. NUCCI, M. J.; OLIVA, M. R. **Gynecologic Pathology**. Boston. Churchill Livingstone Elsevier. 2009. 710 p.
165. ONESON, R. H.; MINKE, J. A.; SILVERBERG, S. G. Intraoperative Pathologic Consultation. **The American Journal of Surgical Pathology**, 13(3): 237-243, 1989.
166. OSTERTAG, C. B.; MENNEL, H. D.; KIESSLING, M. Stereotactic biopsy of brain tumors. **Surg Neurol**, 14(4): 275-283, 1980.
167. OWINGS, R. M. Rapid Cytologic Examination of Surgical Specimens: A Valuable Technique in the Surgical Pathology Laboratory. **Human Pathology**, 15(7): 605-614, 1984.
168. _____; OYAMA, A. A. Imprint cytology in the rapid diagnosis of Burkitt's lymphoma: a case report. **Acta Cytol**, 26(3): 331-334, 1982.
169. PAPIC, Z.; KATONA, G.; SKRABALO, Z. The cytologic identification and quantification of testicular cells subtypes. Reproducibility and relation to histologic findings in the diagnosis of male infertility. **Acta Cytol**, 32(5): 697-706, 1988.
170. PAPO, I.; COLOMBO, F. Possibilities and limitations of the extemporaneous examination by imprint and smear in the preoperative diagnosis of intracranial tumors. Article in Italian. **Minerva Neurochir**, 3: 134-147, 1959.
171. PARK, J. Y.; SUH, Y. L.; HAN, J. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor. Features distinguishing it from oligodendroglioma on cytologic squash preparations. **Acta Cytol**, 47(4): 624-629, 2003.
172. PATEL, A. et al. Cytologic Features of Adult Spindle Cell Variant of Rhabdomyosarcoma: A report of two cases. **Diagnostic Cytopathology**, 17(12): 932-934, 2009.

Referências Bibliográficas

173. PENDAS, S. et al. Sentinel node biopsy and cytokeratin staining for the accurate staging of 478 breast cancer patients. **Am Surg**, 65(6): 500-505, 1999.
174. PEREIRA, M. G. **Epidemiologia Teoria e Prática**. 1st ed. Rio de Janeiro. Guanabara Kogan, 1995. 583 p.
175. PICKREN, J. W.; BURKE, E. M. Adjuvant cytology to frozen sections. **Acta Cytol**, 7: 164-167, 1963.
176. POMAR, J. M. R. Una apologia del diagnóstico citológico sobre material em fresco. **Rev Esp Patol**, 36(1): 45-52, 2003.
177. PUGLIESE, M. S. et al. Accuracy of Intraoperative imprint cytology of sentinel lymph nodes in breast cancer. **Am J Surg**, 192(4): 516-519, 2006.
178. QUILL, D. S. et al. Lymph node imprint cytology for the rapid assessment of auxiliary node metastases in breast cancer. **Br J Surg**, 71(6): 454-455, 1984.
179. RAMOS, J. Jr. **Semiotécnica da Observação Clínica**. 7^a ed. São Paulo. Sarvier. 1986. 868 p.
180. RAMZY, I. **Clinical Cytopathology and Aspiration Biopsy. Fundamental Principles and Practice**. 2nd ed, 1 vol. Hong Kong: McGraw-Hill. 2001. 619 p.
181. RATANAWINCHITRASIN, A. et al. Touch imprint cytological analysis of sentinel lymph nodes for detecting axillary metastases in patients with breast cancer. **Br J Surg**, 86(10): 1346-1348, 1999.
182. REYES, M. G. et al. Imprints, smears, and frozen sections of brain tumors. **Neurosurgery**, 29(4): 575-579, 1991.
183. RIAZMONTAZER, N.; BEDAYAT, G. Cytodiagnosis of meningioma with atypical cytologic features. **Acta Cytol.**, 35(5): 501-504, 1991.
184. ROBBINS, P. D. et al. Stereotastic biopsy of 100 intracerebral lesions at Sir Charles Gairdner Hospital. **Pathology**, 26(4): 410-413, 1994.

Referências Bibliográficas

185. ROESSLER, K.; DIETRICH, W.; KITZ, K. High diagnostic accuracy of cytologic smears of central nervous system tumors. A 15-year experience based on 4,172 patients. **Acta Cytol**, 46(4): 667-674, 2002.
186. ROSAI, J. **Guiding the Surgeon's Hand. The History of American Surgical Pathology**. 1st. Washington. Armed Force of Institute of Pathology. 1997. 295 p.
187. ROSAI, J. **ROSAI AND ACKERMAN'S Surgical Pathology**. 9th ed. vol.1 e 2. Philadelphia. Mosby, 2004. 2911 p.
188. ROSE, P. G. et al. Accuracy of frozen section (intraoperative consultation) diagnosis of ovarian tumours. **Am J Obstet Gynecol**, 171(3): 823-826, 1994.
189. SAEZ, A. et al. Intraoperative fine needle aspiration cytologic of pancreatic lesions. A study of 90 cases. **Acta Cytol**, 39(3): 485-488, 1995.
190. SAHU, K. K. et al. Imprint Cytology of Pancreatoblastoma: A Case Report and Review of the Literature. **Diagnostic Cytopathology**, 37(4): 290-292, 2009.
191. SAKAI, Y.; LAUSLAHTI, K. Comparison and analysis of the results of cytodiagnosis and frozen sections during operation. **Acta Cytol**, 13: 359-368, 1969.
192. SALEM, A. A. et al. Intraoperative evaluation of axillary sentinel lymph nodes using touch imprint cytology and immunohistochemistry. Part II. Results. **Eur J Surg Oncol**, 32(5): 484-487, 2006.
193. SAVARGAONRAR, P.; FARMER, P. M. Utility of intra-operative consultations for the diagnosis of central nervous system lesions. **Ann. Clin. Lab. Sci.**, 31(2): 133-139, 2001.
194. SCHADT, M. E. et al. Intraoperative pancreatic fine needle aspiration biopsy. Results in 166 patients. **Am Surg**, 57(2): 73-75, 1991.
195. SCHNADIG, V. J. et al. Cytodiagnosis in the Autopsy Suite. **Arch Pathol Lab Med**, 131: 1056-1062, 2007.

Referências Bibliográficas

196. SCHRICKER, K. T.; HERMANEK, P. Intraoperative Histology and Cytology? **Virchows Arch A Path Anat and Histol**, 362: 247-258, 1974.
197. SCUCCHI, L. F. et al. Value of Cytology as an Adjunctive Intraoperative Diagnostic Method. An Audit of 2,250 Consecutive Cases. **Acta Cytologica**, 41(5): 1489-1496, 1997.
198. SIDAWY, M. K ; JANNOTTA, F. S. Intraoperative Cytologic Diagnosis of Lesions of the Central Nervous System. **A.J.C.P.**, 108(4): S56-S66, 1997.
199. SIDAWY, M. K. et al. The spectrum of cytologic features in nonproliferative breast lesions. **Cancer**, 93(2): 140 – 145; 2001.
200. SHIDHAM, V. B. et al. Role of Scrape Cytology in Rapid Intraoperative Diagnosis. Value and Limitations. **Acta Cytologica**, 28(4): 477-482, 1984.
201. _____. Intraoperative Scrape Cytology: Comparison with Frozen Sections, Using Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve. **Diagnostic Cytopathology**, 23(2): 134-139, 2000.
202. SHIMIZU, H. et al. Cytological interface of diffusely infiltrating astrocytoma and its marginal tissue. **Brain Tumor Pathol**, 22(2): 59-74, 2005.
203. SHIVER, S. A. et al. Intraoperative analysis of sentinel lymph nodes by imprint cytology for cancer of the breast. **Am J Surg**, 184(5): 424-427, 2002.
204. SINGH, A.; NAGPAL, B. L.; SURKHDEV, S. A. Evaluation of cytodiagnosis by imprint method in breast tumours. **Indian J Pathol Microbiol**, 25(1): 29-33, 1982.
205. SHUKLA, K. et al. Accuracy of cytologic diagnosis of central nervous system tumours in crush preparation. **Indian. J. Pathol. Microbiol.**, 49(4): 483-486, 2006.
206. SILVERMAN, J. F. et al. The triage role of fine needle aspiration biopsy of palpable breast masses. **Acta Cytologica**, 31(6): 731-736, 1987.

Referências Bibliográficas

207. _____. Diagnostic accuracy and role of immediate interpretation of fine needle aspiration biopsy specimens from various sites. **Acta Cytologica**, 33(6): 791-796, 1989.
208. SLOWINSKI, J.; HARABIN-SLOWINSKA, M.; MROWKA, R. Smear technique in the intra-operative brain tumor diagnosis: its advantages and limitations. **Neurol. Res.**, 21(1): 121-124, 1999.
209. SMITH, A. R.; ELSHEIKH, T. M.; SILVERMAN, J. F. Intraoperative cytologic diagnosis of suprasellar and sellar cystic lesions. **Diagn. Cytopathol.**, 20(3): 137-147, 1999.
210. SNEIGE, N.; TULBAH, A. Accuracy of cytologic diagnoses made from touch imprints of image-guided needle biopsy specimens of nonpalpable breast abnormalities. **Diagnostic Cytopathology**, 23(1): 29-34, 2000.
211. SOLANKI, R. L.; RAMDEO, I. N.; SACHDEV, K. N. Imprint cytodiagnosis in rapid diagnosis of breast tumours. **Indian J Cancer**, 14(3): 195-199, 1977.
212. SOLOMON, D.; NAYAR, R. **Sistema Bethesda para Citopatologia Cervicovaginal. Definições, Critérios e Notas Explicativas**. 2ª ed. Rio de Janeiro. Revinter. 2005. 192 p.
213. SPRIGGS, A. I. History of Cytodiagnosis. **J. of Clin. Pathol.**, 30: 1091-1102, 1977.
214. STEWART, B. W.; KLEIHUES, P. **World Cancer Report**. Lyon. IARC Press. 2003. 351 p.
215. SUEN, K. C. et al. Role of imprint cytology in intraoperative diagnosis: value and limitations. **Journal of Clinical Pathology**, 31: 328-337, 1978.
216. SUNDARAM, C. Diagnostic utility of squash (smear) technique in the inflammatory lesions of central nervous system. **Indian J Pathol Microbiol**, 46(4): 569-572, 2003.

Referências Bibliográficas

217. TAKEI, H.; BHATTACHARJEE, M. B.; ADESINA, A. M. Chordoid glioma of the third ventricle: Report of a case with cytologic features. **Acta Cytol**, 50(6): 691-696, 2006.
218. TANBOON, J. et al. Squash cytology of Rosai-Dorfman disease in the sellar region. **Acta Cytol**, 47(6): 1143-1144, 2003.
219. TANIS, P. J. et al. History of sentinel node and validation of the technique. **Breast Cancer Research**, 3(2): 109-112, 2001.
220. TAXY, J.; HUSAIN, A.; MONTAG, A. **Biopsy Interpretation: The Frozen Section**. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2010. 2911 p.
221. TILGNER, J. et al. Validation of Intraoperative diagnoses using smear preparations from stereotactic brain biopsies: intraoperative versus final diagnosis – influence of clinical factors. **Neurosurgery**, 56(2): 257-265, 2005.
222. TOHNOSU, N. et al. Rapid Intraoperative Scrape Cytology Assessment of Surgical Margins in Breast Conservation Surgery. **Breast Cancer**, 5(2): 165-169, 1998.
223. TORRES, L. F.; COLLAÇO, L. M. Smear technique for the intraoperative examination of nervous system lesions. **Acta Cytol**, 37(1): 34-39, 1993.
224. TRIBE, C. R. Cytological diagnosis of breast tumours by the imprint method. **J. Clin. Pathol.**, 18: 31-39, 1965.
225. _____. A comparison of rapid methods including imprint cytodiagnosis for the diagnosis of breast tumors. **J Clin Pathol.**, 26(4): 273-7, 1973.
226. ULTMANN, J. E.; KOPROWSKA, I.; ENGLE, R. L. Jr. A cytological study of lymph node imprints. **Cancer**, 2: 507-524, 1958.
227. USMAN, T.; ROWLANDS, D. C.; ENGLAND, D. W. Rapid preoperative assessment of axillary lymph node status using imprint cytology. **Breast**, 8(3): 101-103, 1999.

Referências Bibliográficas

228. VAN DIEST, P. J. et al. Reliability of Intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer. **Histopathology**, 35(1): 14-18, 1999.
229. _____. et al. Pathologic analysis of sentinel lymph nodes. **Semin Surg Oncol**, 20(3): 238-245, 2001.
230. VANDERPUMP, M. P. et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. **Clin Endocrinol (Oxf)**, 43(1): 55-68, 1995.
231. VENETI, S. et al. Imprint cytology. A rapid, reliable method of diagnosing breast malignancy. **Acta Cytol**, 40(4): 649-652, 1996.
232. VICANDI, B et al. Hodgkin's Disease Mimicking Suppurative Lymphadenitis: A Fine-Needle Aspiration Report of Five Cases. **Diagn Cytopathol**. 1999;20:302-306.
233. VRBIN, C. M. et al. Variability in cytologic-histologic correlation practices and implications for patient safety. **Arch Pathol Lab Med**, 129: 893-898, 2005.
234. WEIDNER, N. et al. **Modern Surgical Pathology**. Vol 1. 2nd ed. Philadelphia. Saunders Elsevier. 2009. 976 p.
235. WEINBERG, E. S. et al. Cytokeratin staining for intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes in patients with invasive lobular carcinoma. **Am J Surg**, 188(4): 419-422, 2004.
236. _____. et al. Local recurrence in lumpectomy patients after imprint cytology margin evaluation. **Am J Surg**, 188(4): 349-354, 2004.
237. WICK, M. R. Intraoperative Consultations in Pathology. **A.J.C.P.**, 104(3): 239-242, 1995.
238. WILCZYNSKI, S. P.; VALENTE, P. T.; ATKINSON, B. F. Cytodiagnosis of adenosquamous carcinoma of the pancreas. Use of intraoperative fine needle aspiration. **Acta Cytol**, 28(6): 733-736, 1984.

Referências Bibliográficas

239. WILLEMS, J. G. M. S.; WILLEMS, J. M. A. Accuracy of Cytologic Diagnosis of Central Nervous System Neoplasms in Stereotactic Biopsies. **Acta Cytol**, 28(3): 243-248, 1984.
240. WILKERSON, J. A.; BONNIN, J. M. **Intraoperative Cytology - An Adjunct to Frozen Sections**. 1st ed. New York. Igaku-Shoin. 1987. 92 p.
241. _____.; CROWELL, W. T. Intraoperative cytology of osseous lesions. **Diagn Cytopathol**, 2(1): 5-12, 1986.
242. YACHNIS, A. T. Intraoperative Consultation for Nervous System Lesions. **Seminars Diagnostic Pathology**, 19(4): 192-206, 2002.
243. YANG, G. C. H.; HODA, S. A. Combined Use of the "Scratch and Smear" Sampling Technique and Ultrafast Papanicolaou Stain for Intraoperative Cytology. **Acta Cytologica**, 41(5): 1513-1518, 1997.
244. YU, G. H. et al. Cytomorphology of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML): review of sixteen cases occurring in HIV-positive patients. **Diagn Cytopathol**, 14(1): 4-9, 1996.

APÊNDICE 2

Aplicação da Técnica do Raspado “scrape”

CASO DE CITOPATOLOGIA INTRAOPERATÓRIA

Identificação:

- a. Sexo feminino, 52anos lesão em corpo vertebral de D6. Sem informação clínicas.
- b. Macroscopia da lesão:
Vários fragmentos irregulares de tecido pardo-acastanhados e firme elásticos, medindo em conjunto 25x20x04mm.
- c. Resultado do exame por congelação. Sugestivo de TCG. Aguardar exame por parafina.
- d. Confeccionados esfregaços citopatológicos intraoperatórios pela técnica da raspagem. (“scrape”)

Importância da Citopatologia nas LESÕES ÓSSEAS:

- 1- Não só indica se a lesão é benigna ou maligna, mas pode presumir o subtipo histológico ao se combinar os dados clínicos e os radiográficos.
- 2- Útil nos tumores ósseos metastáticos.
- 3- Os tumores ósseos primários e as lesões semelhantes a tumor (tumor –like vão exigir do citopatologista experiência na patologia dos tumores ósseos e nos aspectos clínicos citológicos.
- 4- Os esfregaços citopatológicos confeccionados através core-biopsia aumentam a acurácia diagnóstica. Durante o exame por congelação dos tumores ósseos a citopatologia também auxilia o diagnóstico, pois bons esfregaços podem ser confeccionados quando os cortes no micrótomo se tornam difíceis ou por vezes impossível.
- 5- Em geral, o primeiro passo na interpretação dos esfregaços é determinar se a lesão está bem representada, citologicamente. O segundo passo é definir se o caso é benigno ou maligno. Em seguida definir se as células representam um tumor primário ou metastático. Por fim se há possibilidade de definir o subtipo histológico.
- 6- Para avaliação de um caso de lesão óssea, é necessário que se verifique sempre:
Os aspectos citomorfológicos das células principais

Matriz cartilaginosa? Presença de osteóide ou osso? Matriz fibrosa?

Ausência de matriz?

Outros achados específicos

Citomorfolgia dos TCG do osso: .

-celularidade variada, células mononucleadas e grande numero de células multinucleadas.

- numerosas células gigantes multinucleadas com abundante citoplasma

-núcleos uniformes; há cerca de 50 ou mais núcleos em algumas células

- células estromais(fusiformes, ovais, ou redondas) com bordas celulares pouco distintas

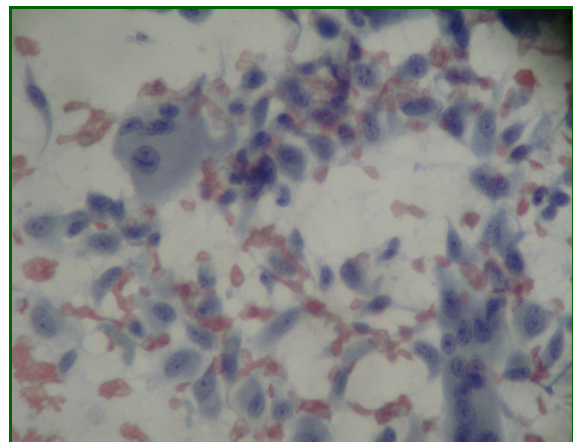
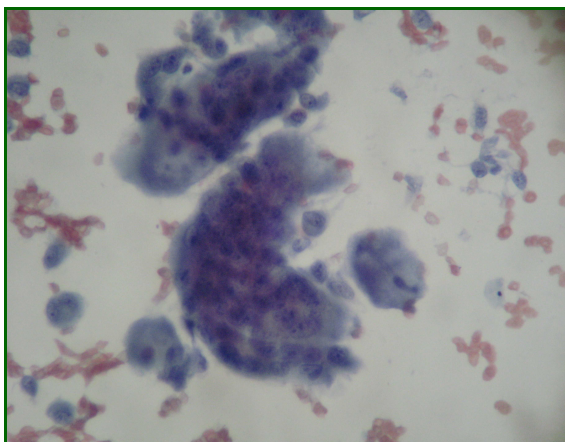
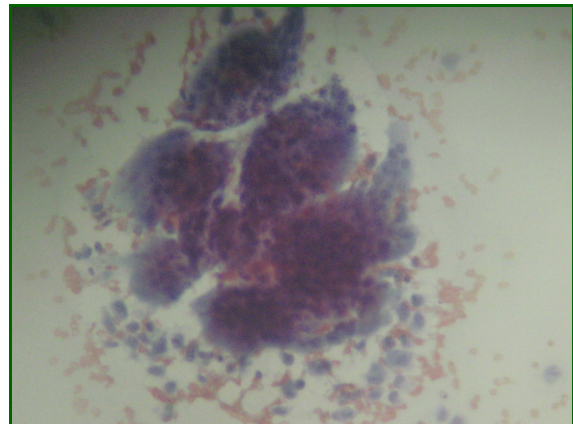
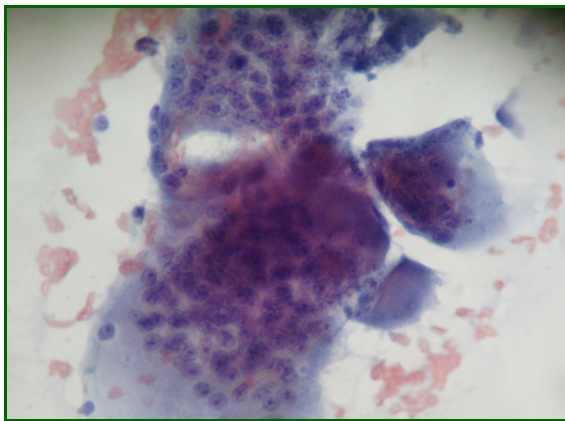
-núcleos redondos e uniformes com cromatina vesicular delicada e nucléolo pequeno ou inconspícuo

-histiócitos e macrófagos carregados de hemossiderina

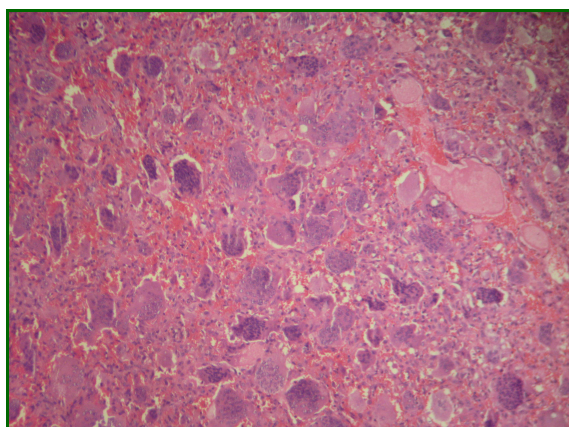
-as células neoplásicas mononucleadas variam de redondas a fusiformes ou estreladas

- o núcleo é semelhante aquele das células gigantes.

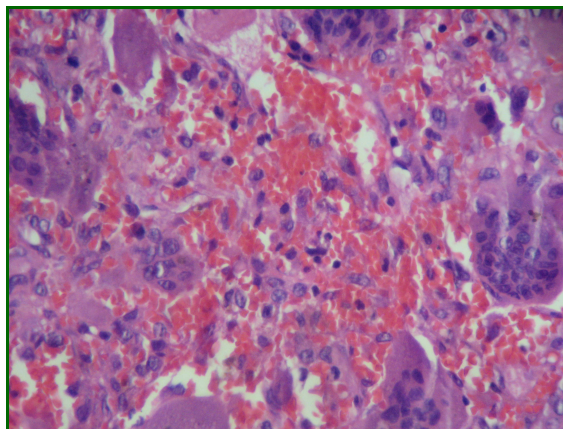
-matrix fibrosa ou osteóide (rara)



Esfregaços preparados durante o ato cirúrgico. Coloração de Papanicolaou “modificada”.(40X)



(HE; 10X)



(HE; 40X)

Resultado do exame histopatológico:

Tumor de Células Gigantes com escassa formação de osteóide.
Ausência de malignidade.

Diagnósticos diferenciais

- 1- Tumor Marrom do Hiperparatireoidismo.
- 2- Condroblastoma
- 3- Fibroma não ossificante
- 4- Osteossarcoma rico em células gigantes
- 5- Condrossarcoma de células claras
- 6- Lesões inflamatórias granulomatosas.

Bibliografia:

1-Modern cytopathology
Kimgersing, Michael W Stanley, Stephen S.Raab, Jan F. Silverman, Andréia Abati
Churchil Livingstone 2004 Elsevier Science (USA)
Printed in China (pág.862)



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Instituto Nacional de Câncer
Comitê de Ética em Pesquisa-INCA

Memo 149/06-CEP-INCA

Rio de Janeiro, 6 de novembro de 2006.

A: Dra. Marilene Figueira do Nascimento
Pesquisadora Principal

Registro CEP nº 071/06: (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)
Título do Projeto: "CITOPATOLOGIA INTRAOPERATÓRIA: Estudo transversal. Comparação entre os achados citopatológicos e histopatológicos por exame de congelação e parafina"

Prezada Doutora

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer após re-análise, decidiu **aprovar** o Protocolo intitulado: CITOPATOLOGIA INTRAOPERATÓRIA: Estudo transversal. Comparação entre os achados citopatológicos e histopatológicos por exame de congelação e parafina, em 31 de outubro de 2006.

Estamos encaminhando a documentação pertinente para o CONEP, com vistas a registro e arquivamento.

Atenciosamente

Dra. Adriana Scheliga
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
CEP-INCA