



LAÍS BORGES MUNIZ



**DESEMPENHO DIAGNÓSTICO DA
PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA NO DIAGNÓSTICO DE
TUMORES DE GLÂNDULAS SALIVARES MAIORES:
*ANÁLISE DA CASUÍSTICA DE UM
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE REFERÊNCIA ONCOLÓGICA***

Dissertação apresentada à Faculdade de
Odontologia da Universidade Federal de
Uberlândia, para obtenção do Título de
Mestre em Odontologia na Área de Clínica
Odontológica Integrada.

UBERLÂNDIA – 2013

LAÍS BORGES MUNIZ

**DESEMPENHO DIAGNÓSTICO DA
PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA NO DIAGNÓSTICO DE
TUMORES DE GLÂNDULAS SALIVARES MAIORES:
*ANÁLISE DA CASUÍSTICA DE UM
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE REFERÊNCIA ONCOLÓGICA***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Odontologia da Faculdade de
Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia
como requisito parcial para obtenção do título de
Mestre em Odontologia. Área de concentração:
Clínica Odontológica Integrada.
Linha de pesquisa: Diagnóstico e Patologia Bucal.

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Vitorino Cardoso

Banca examinadora: Prof. Dr. Sérgio Vitorino Cardoso
Prof. Dr. Ricardo Alves de Mesquita
Prof. Dr. João César Guimarães Henriques

UBERLÂNDIA - 2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

M966d Muniz, Laís Borges, 1989-
2013 Desempenho diagnóstico da punção aspirativa por agulha fina no
diagnóstico dos tumores de glândulas salivares maiores: avaliação da
casuística de um centro universitário de referência oncológica / Laís
Borges Muniz. -- 2013.
82 f. : il.

Orientador: Sérgio Vitorino Cardoso.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Programa de Pós-Graduação em Odontologia.
Inclui bibliografia.

1. Odontologia - Teses. 2. Glândulas salivares – Tumores –
Diagnóstico - Teses. I. Cardoso, Sérgio Vitorino. II. Universidade Federal
de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Odontologia. III. Título.

CDU: 616.314



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

ATA DA COMISSÃO JULGADORA DA 245^a DEFESA DE MESTRADO DO (A) CD LAÍS BORGES

MUNIZ DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA.

Ás nove horas do dia vinte e sete de fevereiro do ano de dois mil e treze, reuniu-se a Comissão Julgadora aprovada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia, para o julgamento da Dissertação de Mestrado apresentada pelo aluno (a), **LAÍS BORGES MUNIZ** com o título, *"Desempenho diagnóstico da punção aspirativa por agulha fina no diagnóstico de tumores de glândulas salivares maiores: Análise da casuística de um Centro Universitário de referência oncológica."* O julgamento do trabalho foi realizado em sessão pública compreendendo a exposição, seguida de argüição pelos examinadores. Encerrada a argüição, cada examinador, em sessão secreta, exarou o seu parecer. A Comissão Julgadora, após análise do Trabalho, verificou que o mesmo encontra-se em condições de ser incorporado ao banco de Dissertações e Teses da Biblioteca desta Universidade. Acompanham este relatório os pareceres individuais dos membros da Comissão Julgadora. Esta defesa de Dissertação de Mestrado Acadêmico é parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre. O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, legislação e regulamentação da UFU. Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos às 11 horas e 55 minutos. Foi lavrada á presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.

Uberlândia, 27 de Fevereiro de 2013

Prof. Dr. Sérgio Vitorino Cardoso
Titulação: Doutor
Universidade Federal de Uberlândia – UFU

APROVADA
Aprovado/Reprovado

Prof. Dr. João César Guimarães Henrique
Titulação: Doutor
Universidade Federal de Uberlândia - UFU

Aprovação
Aprovado/Reprovado

Prof. Dr. Ricardo Alves de Mesquita
Titulação: Doutor
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Aprovado
Aprovado/Reprovado

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à Deus, por ser fonte de renovação de forças a cada dia, e à minha família, em especial aos meus pais, pelo amor e carinho incondicional oferecido aos seus filhos, nos estimulando a progredir sempre e com base na humildade, boa índole, paciência e respeito.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e ao meu anjo da guarda por todo o suporte espiritual, toda a força para superar os desafios internos e externos de cada dia, me ajudando para que de alguma forma as melhores escolhas e decisões sejam feitas. Agradeço pela liberdade de ir e vir, por cada erro e acerto, pelas pessoas que estão presentes na minha vida e aqueles que já passaram, pela possibilidade de sonhar e, talvez, algum dia todos realizar.

Há muitas pessoas importantes para agradecer, mas em relação a este trabalho científico, o meu maior agradecimento fica para o professor Sérgio Vitorino Cardoso, meu desorientador. Querido professor, tamanho é o meu carinho por você que é impossível descrever. Que Deus lhe retribua todos os seus feitos, não só a sua ajuda para mim, mas para todas as pessoas que você tira tempo e muita atenção para ajudar. Sérgio, neste tempo de convívio, muito tempo, pude ver quanto exemplo e ajuda você pode oferecer a quem está ao seu redor todos os dias e para aqueles que te procuram aflitos, necessitados de ajuda. Desde o primeiro contato, na sala de aula, percebi que você transmitia os conhecimentos com paciência no ensino, olhar sereno, atenção e sorriso no rosto. Chefe, você é um daqueles anjos que Deus envia a terra para ajudar com exemplos e palavras. Muito te admiro e respeito, irei guardar e repassar tudo o que aprendi com você. Muito obrigada!

Agradeço aos meus pais por me amar, apoiar, confiar e torcer para que tudo de certo, aguardando o momento de comemorar. Vocês são o motivo da minha persistência e sobrevivência, inspiração de viver e exemplo de lar. Exemplo que tudo pode ser melhor, basta usar a paciência, aceitação de que cada um é um, diferente do outro, e que eu também sou um que precisa se melhorar.

Agradeço aos meus irmãos, por serem meus irmãos e amigos, às vezes, tirando de si para me dar, compartilhando comigo o que é deles. Esperando somente que eu alcance meus objetivos.

Agradeço ao Paulo Eduardo, meu amor e amigo, que muito me ensina desde quando o encontrei. Ensina a valorizar as amizades, a tirar um tempo para mim, a respeitar a diversidade de pessoas que nos rodeiam, a ser melhor e melhor independente de outras pessoas, e a amar. Muito obrigada por me acompanhar e dividir sua vida comigo.

Aos meus familiares que desde 1989 estão ao meu lado, me ajudando a caminhar, dividindo todos os sentimentos. Família com compromisso de irmão e sentimento de amigo, vocês são essenciais. Obrigada por estarem ao meu lado, torcendo e aconselhando. Em especial, quero agradecer aqueles da minha segunda casa: Tio Wolmir, Tia Celma, Daniela, Fernando e vovó.

Meus amigos, que belos companheiros são esses, amizades construtivas. Mariana Borges, Juliana Vasconcelos, Carolina Martins, Juliana Martins, Aline Mustafé, Thiago (Titi), Débora Oliveira, Carla Siqueira, Talita Franco, Tamiris Rodrigues, Gabriela Mendes, Natália Alves, Ângela Maria, Adalci dos Anjos, Silas Freitas Filho, João Paulo Servato, Luiz Fernando, Roberta Rosa, Ana Cristina Campos, e a todos aqueles aqui não citados. Bons amigos são vocês porque compartilham os momentos de alegria, as preocupações, dividem os problemas e compartilham as experiências, proporcionando sempre boas conversas e ótimas risadas.

Aos professores Adriano Mota Loyola, João César e Paulo Rogério pelas boas conversas e a valiosa contribuição aos meus passos científicos.

Aos professores Sindeval, Sávio e toda equipe do ambulatório de Cirurgia de Cabeça e Pescoço por terem me recebido em seu local de trabalho, por sanar minhas dúvidas, acrescentar conhecimento e, principalmente, pelo carinho inigualável e a amizade eterna que será guardada.

As secretárias Graça, Aline, Lílian, Thaís, ao técnico Advaldo e a todos aqueles que estão envolvidos no bom funcionamento de uma equipe. Parabéns pelo trabalho!!!

Enfim, ao Prof. Paulo Simamoto, por construir um belo sorriso para que eu possa feliz exibi-lo e assim agradecer a todos, receber bem a todos e conversar sem medo.

MUITO OBRIGADA A TODOS!!

“Embora ninguém possa voltar atrás e fazer
um novo começo, qualquer um pode começar
agora e fazer um novo fim.”

Chico Xavier

SUMÁRIO

Listas de abreviaturas e siglas	12
Resumo	14
Abstract	16
1. Introdução	17
2. Revisão de literatura	20
2.1. Tumores de glândulas salivares	21
2.2. Punção aspirativa por agulha fina	25
2.2.1. Histórico	26
2.2.2. Técnica	26
2.2.3. Processamento técnico citopatológico	28
2.2.4. Aplicabilidade	29
2.3. Punção aspirativa por agulha fina em tumores de glândulas salivares	30
2.3.1. Análise citopatológica dos tumores de glândulas salivares	30
2.3.1.1. Neoplasias epiteliais benignas	31
2.3.1.2. Neoplasias epiteliais malignas	33
2.3.1.3. Neoplasias secundárias	36
2.3.1.4. Tumores hematolinfóides	37
2.3.4. Análise do desempenho diagnóstico	37
3. Proposição	41
4. Materiais e Métodos	43
4.1. Definição dos casos de interesse	44
4.2. Rastreamento e seleção dos casos de interesse	44
4.3. Caracterização da casuística	45
4.4. Análise do desempenho diagnóstico	46
4.5. Análise das lâminas citopatológicas	48
5. Resultados	49

5.1.	Casuística de tumores de glândula parótida avaliados por PAAF	51
5.2.	Casuística de tumores de glândula submandibular avaliados por PAAF	54
5.3.	Desempenho diagnóstico da PAAF no diagnóstico de tumores de glândula parótida e de submandibular	57
5.4.	Observações sobre a execução da PAAF e da análise citopatológica	58
5.5.	Revisão citopatológica	58
6.	Discussão	62
7.	Conclusões	68
8.	Referências bibliográficas	70
9.	Anexos	82

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PAAF – Punção aspirativa por agulha fina

TGS – Tumores de glândulas salivares

TGSM – Tumores de glândulas salivares maiores

HCU – Hospital de Clínicas de Uberlândia

OMS – Organização Mundial da Saúde

INCA – Instituto Nacional de Câncer

SIH – Sistema de informações hospitalares

AP – Adenoma pleomórfico

TW – Tumor de Warthin

ACB – Adenoma de células basais

CM – Carcinoma mucoepidermóide

CAC – Carcinoma adenóide cístico

Ca ex-AP – Carcinoma ex-adenoma pleomórfico

CDS – Carcinoma de ducto salivar

CCP – Carcinoma de células pequenas

CEC – Carcinoma de células escamosas

Adenocarcinoma, NOS – Adenocarcinoma sem outra especificação

RS – Células de Reed Sternberg

VP – Verdadeiro-positivo

FP – Falso-positivo

FN – Falso-negativo

VN – Verdadeiro negativo

S – Sensibilidade

E – Especificidade

VPP – Valor preditivo positivo

VPN – Valor preditivo negativo

A – Acurácia

RC – Resultados corretos

P – Poder diagnóstico

ml – Unidade de volume (mililitro)

\$ - Unidade de valor monetário (dólares)

% - Porcentagem

RESUMO

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) é uma técnica de diagnóstico utilizado nos tumores de glândulas salivares maiores (TGSM) há décadas, em várias instituições de diferentes países. O objetivo deste estudo foi avaliar o desempenho diagnóstico da PAAF em TGSM em um centro universitário de referência oncológica no Brasil e comparar os resultados entre os principais sítios anatômicos das glândulas salivares maiores. O período de análise retrospectiva revisou 32.502 exames citopatológicos, dos quais 1.793 eram da região de cabeça e pescoço e destes 183 das glândulas salivares maiores. Oitenta e um exames de TGSM continham posterior exame histopatológico. Posteriormente, as conclusões cito e histopatológicas provenientes de tais exames foram contrastadas estatisticamente para cálculo de parâmetros de desempenho diagnóstico, considerando a capacidade da PAAF em identificar natureza neoplásica ou maligna desses TGSM. Os resultados quanto a capacidade da PAAF em identificar natureza neoplásica em tumores de parótida para sensibilidade e acurácia foram iguais a 100%, enquanto, para os tumores de submandibular foram de 92,8% e 93,3%, respectivamente, e 100% para especificidade. Para a capacidade da PAAF em identificar natureza maligna em tumores de parótida os resultados obtidos foram de 93,3% para sensibilidade, 90% de especificidade e 92,5% de acurácia, para análise da submandibular os valores foram de 100% para as variáveis em análise. Houve uma frequência elevada de resultados não informativos da PAAF, especialmente na identificação de casos neoplásicos em submandibular. A PAAF apresentou altos valores de desempenho diagnóstico na identificação de lesões neoplásicas e de lesões malignas, tanto para parótida quanto submandibular suportando sua utilidade do diagnóstico de TGSM, e ressalta, em especial, no momento do diagnóstico, deve-se considerar a maior frequência de lesões não neoplásicas em glândula submandibular e de lesões neoplásicas em parótida.

Palavras-chave:

Tumores de glândulas salivares, neoplasias, punção aspirativa por agulha fina, glândula parótida, glândula submandibular, acurácia, desempenho diagnóstico, sensibilidade e especificidade.

ABSTRACT

A fine-needle aspiration (FNA) is a technique used in the diagnosis of salivary glands tumors (SGT) for decades in various institutions in different countries. The aim of this study was to evaluate the diagnostic performance of FNA in SGT in a referral university oncology center in Brazil and compare the results between the anatomical sites of major salivary glands. The retrospective period of analysis reviewed 32.502 cytopathology exams, which 1.793 of head and neck, and of these 183 from major salivary glands. Eighty-one exams of SGT contained subsequent histopathologic exams. Posteriorly, the conclusions cytological and histopathological from these exams were then compared statistically to estimate the ability of FNA in identifying neoplastic or malignant nature of the SGT. The results regarding the ability of FNA in identifying neoplastic nature in parotid tumors for sensitivity and accuracy was 100%, while for submandibular tumors was 92.8% and 93.3% respectively, and 100% for specificity. The ability of FNA in identify the malignant nature in parotid tumors the results was 93.3% for sensitivity, 90% specificity and 92.5% accuracy, and in the submandibular the values was 100% for all variables. There was a high frequency of nondiagnostic FNA, especially in identifying neoplastic nature in submandibular. FNA showed high values of diagnostic performance in identifying neoplastic lesions and malignant lesions for parotid and submandibular, supporting its usefulness in the diagnosis of SGT, and highlights, in special, the importance of consider the greater frequency of non-neoplastic lesions in submandibular gland and neoplastic lesions in parotid.

Keywords:

Salivary gland tumors, neoplasms, fine needle aspiration, parotid gland, submandibular gland, accuracy, performance diagnosis, sensitivity and specificity.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Os tumores de glândula salivar são lesões importantes por sua elevada frequência na região de cabeça e pescoço. Ocorrem com maior frequência nas glândulas salivares maiores, predominantemente na parótida, e a maioria dessas lesões se constitui por neoplasias benignas, especialmente o adenoma pleomórfico (Eveson et al. 2005; Otoh et al. 2005).

A glândula parótida se situa em notável proximidade com a pele, tornando-a mais acessível que outras estruturas mais profundas do organismo. Por outro lado, sua íntima relação com o nervo facial tem sido entendida como uma dificuldade importante para a realização de biópsias incisionais. Frente a tais características, a punção aspirativa por agulha fina (PAAF), procedimento ambulatorial que obtém amostras para exame citopatológico, tem sido amplamente sugerida na literatura e efetivamente utilizada em diversos centros como exame complementar de primeira escolha para o diagnóstico dos tumores parotídeos e, em menor escala, para aqueles que se desenvolvem nas glândulas submandibulares (Carrillo et al. 2009; Dudea, 2010).

Quanto a esse emprego, a PAAF tem sido reconhecida como uma técnica de rápida execução e análise, com baixo custo operacional, além de ser mais segura por apresentar complicações menos frequentes que as biópsias convencionais (Magrin et al. 2006). Ainda, diversos estudos têm mostrado bom desempenho diagnóstico da PAAF na avaliação dos tumores de glândulas salivares maiores (Jayaram et al. 1994; Das et al. 2004). Todavia, estudos similares realizados em instituições brasileiras são ainda escassos (Filho et al. 2001; Buhler et al. 2007; Gonçalves et al. 2007; Stramandinoli et al. 2010)..

Particularmente, a experiência do serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas de Uberlândia (HCU) ainda não foi criteriosamente avaliada, fato importante por ser a principal referência para o diagnóstico de lesões tumorais em grande parte do Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba.

No presente estudo, a casuística recente de TGSM nesse serviço foi avaliada de forma retrospectiva, identificando-se os casos avaliados por PAAF e posteriormente por histopatologia. Em seguida, tomando-se esse último exame como padrão-ouro, o desempenho diagnóstico da PAAF foi avaliado e comparado entre a glândula parótida, submandibular e sublingual.

REVISÃO DE LITERATURA

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Tumores de glândulas salivares

Os tumores de glândulas salivares (TGS) são raros, correspondendo a 0,5% de todos os cânceres e menos de 4% de todas as neoplasias de cabeça e pescoço. A incidência anual varia entre 0,4 a 13,5 casos por 100.000 pessoas em diferentes países (Ellis et al., 1991; Ellis & Auclair, 2008). A incidência dos TGS aumenta com a idade (Ascani et al., 2006). De forma geral, essas lesões são discretamente mais comuns em mulheres (Waldron et al., 1988; Vuhahula, 2004). Adultos de meia idade são também mais frequentemente afetados, com idade média dos pacientes na quinta década de vida. Acima de 80% dos TGS surgem nas glândulas salivares maiores (Ansari, 2007), com até 80% deles afetando a parótida (Pinkston & Cole, 1999; Vuhahula, 2004), seguida pela glândula submandibular (Spiro, 1986; Vuhahula, 2004), e finalmente a glândula sublingual. Os estudos mostram que os tumores de glândulas salivar menores podem ser até mais frequentes que na glândula submandibular, com maior número de casos no palato (Vargas et al., 2002; Vuhahula, 2004; Tian et al., 2010).

São desconhecidos e controversos os fatores etiológicos dos TGS, ainda que diversos fatores de risco tenham sido descritos. A exposição à radiação, provavelmente, é um fator que aumentaria o risco, particularmente, entre aqueles submetidos a tratamentos radioativos da região de cabeça e pescoço (Horn-Ross et al., 1997), particularmente, no desenvolvimento do carcinoma mucoepidermóide (Zheng et al., 2004); fatores ocupacionais diversos poderiam aumentar o risco para os carcinomas, como a exposição a produtos químicos derivados do petróleo, metais, formaldeído e solventes (Horn-Ross et al., 1997; Wilson et al., 2004). O tabaco, bastante conhecido por aumentar o risco de desenvolvimento do carcinoma de células escamosas, está, aparentemente, relacionado apenas ao tumor de Warthin (Cardoso et al., 2008; Sadetzki et al., 2008).

Desde 1972, ano que foi dado o passo inicial para uma classificação internacional dos TGS pela Organização Mundial de Saúde (OMS), a nomenclatura

histológica dos TGS tem sido revista e alterada. A classificação mais atual é de 2005, quando se define cinco categorias gerais de neoplasias de glândula salivar (Eveson et al., 2005). O quadro 1 apresenta a classificação mais atual da OMS.

Quadro 1 – Neoplasias benignas e malignas de glândulas salivares, conforme a referência atual (Eveson et al., 2005) da Organização Mundial da Saúde.

Neoplasias epiteliais benignas	Neoplasias epiteliais malignas
Adenoma pleomórfico Mioepitelioma Adenoma de células basais Tumor de Warthin Oncocitoma Adenoma canalicular Adenoma sebáceo Linfadenoma sebáceo Linfadenoma não sebáceo Papiloma ductal invertido Papiloma intraductal Sialoadenoma papilífero Cistoadenoma	Carcinoma de células acinares Carcinoma mucoepidermóide Carcinoma adenóide cístico Adenocarcinoma polimorfo de baixo-grau Carcinoma epitelial-mioepitelial Carcinoma células claras, sem outra especificação Adenocarcinoma de células basais Carcinoma sebáceo Linfadenocarcinoma sebáceo Cistadenocarcinoma Cistadenocarcinoma cribiforme de baixo-grau Adenocarcinoma mucinoso Carcinoma oncocítico Carcinoma ducto salivar Adenocarcinoma, NOS Carcinoma mioepitelial Carcinoma ex-adenoma pleomórfico Carcinossarcoma Adenoma pleomórfico metastatizante Carcinoma de células escamosas Carcinoma de células pequenas Carcinoma de células grandes Carcinoma linfoepitelial Sialoblastoma
Tumores hematolinfóides	
	Linfoma de Hodgkin Linfoma de grandes células B difuso Linfoma de células B zona marginal extranodal
Tumores mesenquimais	
	Hemangioma
Tumores secundários	

Segundo Ellis & Auclair (1996) 91% dos TGS são de origem epitelial e os outros 9% correspondem a tumores mesenquimais, linfomas e metástases, proporção que se mantém atual (Mejía-Velázquez et al., 2012). De forma geral os TGS mostram grande variedade histopatológica, ainda que cerca de dois terços deles sejam benignos. O adenoma pleomórfico é a neoplasia mais comum, e é caracterizado por uma variação notável de diferenciação celular e estromal, seguido pelo tumor de Warthin, que se apresenta mais monótomo (Eveson et al., 2005). Nas glândulas parótida e submandibular, os tumores malignos correspondem a até um terço ou metade dos casos, respectivamente. De forma geral, os tumores malignos epiteliais glandulares mais comuns são o carcinoma mucoepidermóide, caracterizado por uma combinação de células epidermóides, intermediárias e mucosas, e o carcinoma adenóide cístico, caracterizado por células basalóides (Ito et al., 2005; Otoh et al., 2005; Li et al., 2008).

A maioria dos TGS apresentam crescimento lento e assintomático, tanto aqueles com tumorações benignas quanto aqueles com neoplasias malignas, dificultando a distinção clínica quanto ao potencial de malignidade (Daneshbod et al., 2009). Provavelmente, este problema se deve ao fato de que a maioria das neoplasias malignas de glândulas salivares são carcinomas de baixo-grau, apresentando comportamento biológico semelhante aos tumores benignos. Os sintomas comumente encontrados são dor e fraqueza ou paralisia do nervo facial (Ansari, 2007), menos comuns são os sinais (crescimento rápido, massa fixa, envolvimento de pele, parestesia, rouquidão e linfadenopatia cervical), resultando em apenas 30% dos canceres detectados com base nas características clínicas (Faquin & Powers, 2008).

A história e as informações clínicas devem ser associadas ao uso de métodos diagnósticos complementares para a obtenção de um diagnóstico conclusivo e o estabelecimento de conduta terapêutica apropriada destes pacientes com TGS (Salgarelli et al., 2009). Com relação a exames de imagem, a ultrassonografia, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética são as mais recomendadas

para a avaliação dos TGS. A ultrassonografia não é invasiva, tem execução simples, ausente de complicações, além de baixo custo e a vantagem de visualização da imagem em tempo real, sendo possível realizar punção guiada no mesmo momento (Sharma et al., 2011). É útil na diferenciação entre lesões císticas e sólidas, bem como na distinção entre lesões intrínsecas e extrínsecas à glândula. Sua desvantagem é a limitação em avaliar tumores extensos e massas profundas no interior da glândula (Zaleska-Dorobisz et al., 2005). A ultrassonografia com Doppler é utilizada na avaliação da vascularização das neoplasias de glândula salivar: os tumores benignos mostram menor vascularização quando comparados aos tumores malignos, e o adenoma pleomórfico mostra-se com hiperfluxo na periferia do tumor (Martinoli et al., 1994, Salaffi et al., 2006). A tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética favorecem a avaliação de tumores com achados clínicos sugestivos de malignidade, bem como aqueles localizados no lobo profundo da parótida e espaço parafaríngeo, ou das glândulas submandibular e sublingual. São métodos que permitem uma melhor avaliação da localização e extensão dos tumores, além de sua relação com estruturas neurovasculares adjacentes (Burke et al., 2011).

Com relação à obtenção de amostras pré-cirúrgicas de lesões das glândulas salivares maiores, recomenda-se a PAAF e/ou congelação. A PAAF tem sido bastante utilizada como método de primeira escolha no diagnóstico, principalmente por ser simples e rápido. Os cortes congelados são considerados acurados no diagnóstico entre tumores benignos e malignos das glândulas salivares. O material de exame é obtido através da exploração cirúrgica da lesão, com o intuito de obter análise microscópica rápida do material congelado. Além disso, durante a intervenção cirúrgica é possível avaliar a massa tumoral, por exemplo, com impressões de toque. Chan et al. (1992), comparou a PAAF e congelação obtendo resultados de acurácia geral iguais a 95% e 91%, respectivamente, sendo importante acrescentar que além dos melhores valores da PAAF existe a vantagem de ser um método não invasivo.

Quanto à biópsia convencional, realizada em diversas lesões da cavidade oral, não é recomendada para o diagnóstico inicial para tumores em parótida, pois

pode haver abertura da cápsula tumoral com consequente contaminação do campo e espalhamento de células neoplásicas, além do risco de lesão do nervo facial, ocorrência de reação inflamatória e fibrose que dificultarão o ato operatório definitivo (Magrin et al., 2006).

A maioria dos casos diagnosticados como neoplasias necessitam de terapêutica cirúrgica, associada ou não com radioterapia e quimioterapia, essa menos utilizada. A terapia cirúrgica definida pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) no Brasil, em 2002, requer que os tumores benignos devem ser operados, quando em parótida, com conservação do nervo facial e parotidectomia total ou superficial. Quando em submandibular deve ser realizado a submandibulectomia e quando em outras localizações, busca-se a ressecção da lesão com margem de segurança. Para os tumores malignos, o tratamento é semelhante ao dos tumores benignos, buscando sempre preservar o nervo facial e a remoção total da glândula, indicando a radioterapia complementar nos casos de alto grau de malignidade ou remoção incompleta da neoplasia, e exclusiva em casos de tratamento paliativo, se indicado. Quanto aos linfonodos, se o tumor for de alto grau ou removido incompletamente indica-se radioterapia direta nos linfonodos e esvaziamento cervical, principalmente, nos tumores de submandibular. As glândulas salivares menores com tumorações devem ser operadas com margem de segurança e radioterapia.

As taxas de sobrevida variam de acordo com o estadio clínico da lesão, tipo de tumor e grau microscópico (Jayaram et al., 1994; Salgarelli et al., 2009). A sobrevida em 10 anos é estimada em até 90% dos casos diagnosticados no estadio I, 65% no estadio II e 22% no estadio III/IV (Tran et al., 1986).

2.2. Punção aspirativa por agulha fina

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF), também conhecida por punção biópsia aspirativa ou punção citológica aspirativa por agulha fina, é uma técnica de diagnóstico inicial comumente utilizada em tumores (nódulos e massas) localizados em

diversas partes do corpo, inclusive na região de cabeça e pescoço. Consiste na remoção de células tumorais utilizando uma agulha fina. A análise microscópica do material obtido pode oferecer diagnóstico a partir de informações sobre células individuais ou aglomeradas e micropartículas de tecido, em contraste com a análise histológica, na qual observa-se a arquitetura tumoral a partir de cortes teciduais (Maier et al., 2006).

2.2.1. Histórico

A técnica de PAAF foi primeiramente descrita reportando seu uso em cânceres, no ano de 1847 por Kun, em trabalho chamado “*A new instrument for the diagnosis of tumors*”. No entanto, somente em 1930 foi reintroduzida e desenvolvida como método diagnóstico no “Memorial Hospital of New York”, onde diferentes lesões com suspeita de neoplasia foram avaliadas por essa técnica (Martin & Ellis, 1930). Atualmente, a PAAF é amplamente utilizada, ganhando cada vez mais popularidade no diagnóstico pré-operatório de tumores superficiais e profundos em várias regiões anatômicas. Pode ser realizada por citopatologistas, clínicos ou cirurgiões, de forma manual ou associada a técnicas de imagem (ultrassom ou tomografia computadorizada) para nódulos superficiais ou profundos (Dudea, 2010).

2.2.2. Técnica

Martin e Ellis (1930) especularam que a PAAF seria um método universalmente aplicável, visto que os materiais estariam sempre disponíveis em qualquer clínica ou hospital, permitindo uso imediato e improvisado. Hoje se sabe que esse procedimento fornece resultados importantes com rapidez para planejamento futuro, e é apresentada como segura, relativamente não traumática, com incidência mínima de complicações e sem risco de implantação de células tumorais em outras regiões (Rajawashi et al., 2006).

A PAAF adquire cada vez mais popularidade em todo o mundo. O método mais conhecido atualmente é chamado de “técnica francesa” ou “lápis” devido ao modo de empunhar a seringa no momento da inserção na região a ser puncionada, e consiste apenas no uso de seringa e agulha (Faquin & Powers, 2008). Com a intenção de contornar dificuldades técnicas, principalmente a realização de vácuo durante a punção, Franzen & Zajicek criaram pistolas de apreensão para acoplar a seringa (Franzén e Zajicek, 1968), porém o seu uso é opcional.

A técnica “francesa” utiliza efetivamente materiais simples, baratos e de fácil acesso, quais sejam: gaze embebida em álcool, agulha 25-gauge, com 1” ou 1-1/2” de comprimento, seringa de 10ml, lâminas de vidro, soro fisiológico, tubo próprio para armazenamento de lâminas, álcool 95% e curativos adesivos. Tecnicamente, a primeira etapa da PAAF é a assepsia da pele sobre o nódulo a ser aspirado, com gaze embebida em álcool. A necessidade de se realizar ou não anestesia é definida pelo profissional, levando-se em consideração alguns critérios tais como: existência prévia de dor, pacientes nervosos ou crianças (Faquin & Powers, 2008; Buley & Roskell, 2000). A punção propriamente dita consiste em três passos básicos: 1. Apreensão e fixação do nódulo com uma das mãos do operador; 2. Inserção da agulha no nódulo, com a outra mão, de forma suave e rápida – nessa etapa, a dor pode ser reduzida durante a penetração da agulha pressionando-se firmemente o nódulo; e 3. Tracionamento do êmbolo da seringa, gerando pressão negativa, associada a curtos movimentos de vai e vérm, durante 5 a 10 segundos, sem mudanças significativas de direção da agulha. Essas três manobras são simples se realizadas separadamente; contudo, quando em conjunto, ora a aspiração pode ser maior, ora menor, além de que a tração sobre o êmbolo, por vezes, poderá desviar a atenção do operador, desviando também o direcionamento da agulha. Estes fatos podem diminuir a precisão do método. Além disso, durante a punção, movimento giratório excessivo pode gerar trauma tecidual importante, com consequente artefato de esmagamento da amostra. Após a retirada da agulha, uma gaze umedecida deve ser colocada sobre o local da punção com moderada pressão prevenindo o desenvolvimento de hematomas (Faquin & Powers, 2008).

Para cada punção, comumente, gotas do material contido na agulha são colocadas sobre uma lâmina e suavemente são espalhadas sobre esta usando a interface de outra lâmina, obtendo-se duas lâminas, uma delas sendo fixada em álcool absoluto (99%) e a outra seca ao ar (Buley & Roskell, 2000). Todo o procedimento pode ser realizado de três a quatro vezes, em diferentes áreas do nódulo com a intenção de se obter amostragem ampliada, e até que uma amostra satisfatória seja obtida, visto que o aspecto mais importante de se realizar uma boa PAAF é conseguir uma amostra adequada (Faquin & Powers, 2008). As lâminas obtidas devem ser o mais rapidamente possível encaminhado para coloração e análise pelo patologista, objetivando-se resultados mais rápidos e definição de procedimentos adicionais para a conclusão diagnóstica (Muniz et al., 2012).

Finalmente, é comum a obtenção de amostras acelulares ou compostas basicamente por sangue, Brenan et al. (2010), relata valores iguais a 24%, de forma que um grande número de pacientes podem necessitar de múltiplas PAAF para estabelecer o diagnóstico, em visitas clínicas adicionais (Carr et al., 2010).

2.2.3. Processamento técnico citopatológico

A definição da técnica tintorial a ser utilizada é de grande importância, visto que altera características essenciais na visualização do material amostrado, sendo desejável a análise concomitante de lâminas fixadas em álcool e secas.

Nesse sentido, as colorações de Papanicolau e Panótico (May-Grunwald-Giemsa) são complementares, pois muitos tumores contêm uma variada combinação de células e matriz, e cada uma destas facilita a visualização de um componente amostral. A primeira permite melhor visualização de atipias nucleares, incluindo variações na disposição da cromatina, de irregularidades na membrana nuclear, do nucléolo e de inclusões, sendo ainda capaz de diferenciar células queratinizadas de não queratinizadas, exigindo porém imediata fixação em álcool para que não ocorra comprometimento da morfologia celular. A segunda realça características citológicas,

especialmente as citoplasmáticas (tais como vacúolos citoplasmáticos), propriedades do estroma tumoral presente (fibras e glóbulos hialinos), tipos de células linfóides e é executada em menor tempo de preparo, aproximadamente 15 segundos (Buley & Roskell, 2000; Christensen et al., 2008; Faquin & Powers, 2008).

2.2.4. Aplicabilidade

O emprego da PAAF está aumentando para o diagnóstico inicial de lesões superficiais e profundas, devido aos resultados satisfatórios de análise do teste, além de ser seguro e tecnicamente de fácil execução (Tahoun & Ezzat, 2008), distinguindo com sucesso lesões não neoplásicas de neoplasias, bem como benignas das malignas (Cardillo, 1990). Nesse sentido, seu uso previne significativamente intervenções cirúrgicas desnecessárias para lesões cujo tratamento é o acompanhamento médico ou a terapia medicamentosa (Qizilbash et al., 1985), e, para aqueles pacientes que deverão ser submetidos a cirurgia, fornece diagnóstico pré-operatório rápido e útil no sentido de informar o paciente sobre a origem da sua tumoração e auxiliar o profissional no planejamento cirúrgico, por exemplo, na extensão do procedimento de ressecção (Cardillo, 1990; Young, 1994).

A PAAF pode ser utilizada em várias massas tumorais do corpo, incluindo aquelas localizadas nos pulmões, seios, rins, fígado, pâncreas e aquelas provenientes da região de cabeça e pescoço (Buley & Roskell, 2000). Na região de cabeça e pescoço, a PAAF é principalmente utilizada em linfadenopatias de provável origem reativa, neoplasia primária ou metastática, e doenças infecciosas (Dejmek & Lindholm, 1990; Buley & Roskell, 2000; Layfield, 2007). Além dos linfonodos, também é utilizada na avaliação de massas de tecido mole no pescoço, tireoidianas, intra-orais e de glândulas salivares (Layfield, 2007). Entre as glândulas salivares a glândula parótida é a mais submetida a punção, por ser frequentemente acometida por tumores (Carrilo et al., 2009).

Em geral, contraindicações são incomuns, ocorrendo nos casos de pacientes com diáteses hemorrágicas, infecção na região a ser punctionada e pacientes não cooperativos. A possibilidade de dano ao nervo facial, ainda que seja entendida como uma indicação para a PAAF, pode também ocorrer com esse procedimento (Faquin & Powers, 2008).

2.3. Punção aspirativa por agulha fina em tumores de glândulas salivares

A utilização da PAAF em TGS, segundo estudos, é acurada, simples, rápida, de baixo custo, bem tolerada e inofensiva para o paciente (Qizilbash et al., 1985).

A conveniência de diagnóstico pré-terapêutico rápido dos TGS, associada à inespecificidade diagnóstica dos exames de imagem, às contra-indicações de biópsias convencionais nas tumorações das glândulas salivares maiores, e, por outro lado, à facilidade de acesso superficial dessas glândulas, suportam o uso da PAAF nesses tumores, em especial quando houver dúvida em relação à natureza da lesão, se neoplásica ou não, e, se de caráter benigno ou maligno, tendo em vista que essas informações são extremamente importantes para definir o tratamento para cada caso, além de prover informações valiosas para o prognóstico (Magrin et al., 2006; Colella et al., 2010).

Estudos sobre o valor diagnóstico da PAAF nesses tumores mostram que esse procedimento pode evitar cirurgias em 35% a 43% dos pacientes (Quizilbash et al., 1985; Layfield et al., 2006). Essa questão é também financeiramente importante, considerando-se que Layfield et al. (2006) mostraram que na investigação pré-operatória a PAAF evita o custo de aproximadamente \$69,000 por 100 pacientes.

2.3.1. Análise citopatológica dos tumores de glândulas salivares

A histopatologia dos TGS, devido a grande diversidade morfológica, é uma das mais complexas dos órgãos humanos, fato que, associado à pouca frequência

destes tumores, torna o diagnóstico microscópico interessante e desafiador (Speight & Barrett, 2002). A interpretação citopatológica dos TGS é uma atividade tecnicamente difícil, sendo essencial o conhecimento, a experiência e a familiarização do Patologista com a ampla diversidade citomorfológica dessas lesões e à ausência dos padrões arquiteturais visto nos cortes histológicos (Orell & Nettde, 1988; Kocian et al., 1990). Soma-se à dificuldade de interpretação, a incerteza quanto ao local e tecido realmente aspirado (Young, 1994).

As características citopatológicas mais típicas dos TGS encontrados neste estudo são apresentadas abaixo.

2.3.1.1. Neoplasias epiteliais benignas

ADENOMA PLEOMÓRFICO (AP)

Apresenta uma diversidade citomorfológica característica e, às vezes, complexa. Usualmente, apresenta células com diferenciação mioepitelial, dispostas em fundo com matriz fibrilar metacromática, misturados em proporção variável. As células mioepiteliais apresentam citoplasma eosinofílico hialino homogêneo, na maioria das vezes com núcleo excêntrico, lembrando plasmócitos, ou ainda presentes em padrões epitelióide, poligonal, estrelada, clara ou fusiforme (Klijanienko & Vielh, 1999; Faquin & Powers, 2008).

A evidenciação do estroma tumoral é de grande importância, visto que auxilia na distinção entre alguns tumores comuns da glândula salivar. No AP o estroma pode apresentar estruturas fibrilares (padrão mais comum), mixóides, condróides ou osteóides. Por vezes, o tumor pode apresentar estroma escasso ou ausente (AP sólido), dificultando a distinção diagnóstica entre outros tumores sólidos, como o mioepitelioma e carcinoma adenóide cístico sólido (Klijanienko & Vielh, 1996).

Alterações metaplásicas, como a escamosa e oncocítica, mais comuns, são vistas em 8 a 4% das amostras obtidas por PAAF, respectivamente. Outras alterações,

como as nucleares (inclusões e sulcos), também são encontradas de forma difusa (Handa, 2008).

TUMOR DE WARTHIN (TW)

Este tumor quando aspirado apresenta conteúdo fluido de aspecto granular opaco verde-marrom no êmbolo da seringa, sendo de fácil identificação ao olho nú este conteúdo. Convencionalmente, o diagnóstico citológico apoia-se no encontro de três componentes: células oncocíticas, células linfóides e fundo granular proteináceo. As células oncocíticas apresentam citoplasma moderado a abundante, eosinofílico e granular devido a grande quantidade de mitocôndrias citoplasmáticas, ao centro localiza-se o núcleo grande, arredondado ou oval, usualmente com nucléolos distintos, bordas celulares bem definidas e ligadas de forma bi-dimensional, gerando a aparência de ladrilhos. As células linfóides consistem em um padrão misto de linfócitos, mastócitos e macrófagos. O fundo é characteristicamente granular proteináceo, por vezes contém restos celulares; em casos suspeitos de carcinoma o fundo granular é mais denso e os restos necróticos estão em quantidade significativa. Alterações metaplásicas escamosas podem ser identificadas nas lâminas citológicas do TW (Ballo et al, 1998; Parwani & Ali, 2002; Faquin & Powers, 2008).

MIOEPITELIOMA

À análise citopatológica, é composto exclusivamente por células com diferenciação mioepitelial que podem exibir aparência fusiforme, plasmocitóide, epitelióide ou de citoplasma claro. Estruturas ductais e matriz mixocondróides ou condróide são ausentes (Eveson et al., 2005; Ferri et al., 2006; Rajwanshi et al., 2006; Faquim & Powers, 2008).

ADENOMA DE CÉLULAS BASAIS (ACB)

Para o diagnóstico citopatológico dessa lesão, é importante identificar duas populações de células basalóides: células pequenas e ovais, de citoplasma eosinofílico e escasso, núcleo pequeno redondo a ovóide e hipercromático, com nucléolos indistintos; e células grandes ovais a poligonais com quantidade moderada de citoplasma claro e delicado. As células podem estar agrupadas de forma desorganizada coesa, às vezes, com paliçada periférica e matriz extracelular, tipo membrana basal, lembrando os subtipos membranoso ou tubulotrabecular, depende da arquitetura formada pelo tumor (Hara et al. 2007; Faquin & Powers, 2008).

ONCOCITOMA

O aspecto citopatológico deste tumor é composto por oncócitos, dispostos em um fundo limpo e ausente de células linfóides. As células são agrupadas de forma coesiva, às vezes com aparência de ladrilho semelhante ao TW (Schindler et al., 2001).

2.3.1.2. *Neoplasias epiteliais malignas*

CARCINOMA MUCOEPIDERMOÍDE (CM)

Citologicamente, os aspirados do CM são hipocelulares, caracterizados pela combinação de células epidermóides, intermediárias e mucosas em um fundo de material mucóide com restos celulares, grosseiramente roxo a azul; outros tipos celulares podem ser encontrados, exceto células mioepiteliais. As células epidermóides são ocasionais, porém quando presentes podem ajudar no diagnóstico, apresentam bordos celulares bem definidos e citoplasma denso pálido e estão agrupadas de forma coesa e desorganizada, e não há queratinização. As células intermediárias assemelham-se as células suprabasais da epiderme ou células escamosas metaplásicas do cérvico. Em contraste com as células epidermóides, células intermediárias tem alta proporção núcleo/citoplasma, com núcleo mais escuro e oval, são pequenas e

poligonais e ocorrem em grupos horizontais e, as vezes, alongados. As células mucosas são colunares e apresentam baixa proporção núcleo/citoplasma devido a presença abundante de citoplasma mucóide delicado e claro, o núcleo é localizado de forma excêntrica e possui reentrâncias. Estas células podem formar grupos fracamente ligados ou solitários entre um grupo de células epidermóides (Cohen et al. 2004; Layfield, 2007; Wade et al. 2011).

Linfócitos são encontrados em aproximadamente 20% dos casos, e alguns casos contêm macrófagos cheios de hemossiderina e cristais de colesterol (Faquin & Powers, 2008).

CARCINOMA ADENÓIDE CÍSTICO (CAC)

Aspirados do subtípico cribriforme e tubular mostram células basaloides pequenas e uniformes, com pouco citoplasma claro, núcleo escuro angulado e bordos celulares indistintos, agrupadas de forma coesiva; matriz metacromática acelular é tipicamente presente em forma esférica ou tubular. A variante sólida é de difícil distinção com a variante sólida de outros tumores, como do adenoma de células basais ou do adenoma pleomórfico, por apresentarem células com semelhanças nucleares e citoplasmáticas, e podem ou não conter material extracelular hialino, não fibrilar (Nagel et al., 1999; Schindler et al., 2001; Faquin & Powers, 2008).

CARCINOMA EX-ADENOMA PLEOMÓRFICO (Ca ex-AP)

Evidências citopatológicas de uma neoplasia maligna de alto grau é a principal característica do Ca ex-AP avaliado por PAAF, usualmente adenocarcinoma NOS ou carcinoma de ducto salivar (Klijanienko et al., 1999). Nesses casos, observa-se células grandes, dispostas de forma agrupada ou solitárias, de núcleo pleomórfico e macronucléolos proeminentes, misturados com um fundo de matriz metacromática

fibrilar embebida por células mioepiteliais, típica do AP prévio. Porém na análise citopatológica, por ser uma amostra mínima da lesão, pode conter apenas áreas benignas ou malignas (Heints et al., 1998; Anand & Brockie, 1999).

CARCINOMA DE DUCTOS SALIVARES (CDS)

Os aspirados provenientes de CDS são usualmente ricamente celulares, formando grupos cribriformes, papilares ou sólidos. As células epitelioides são poligonais, com citoplasma abundante e eosinofílico, vacuolado ou granular; o núcleo é grande, hipercromático e pleomórfico; macronucléolos são centrais e proeminentes, e mitoses atípicas podem ser vistas em um fundo necrótico (Elsheikh et al. 1994; Moriki et al. 2001).

CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUENAS

A citologia é composta por células dispersas, com relação alterada N:C, núcleo redondo a oval com cromatina granular dispersa e nucléolos indistintos, e estão dispostas em fundo necrótico. Mitoses e apoptoses são frequentes (Henke et al. 2001; Cameron et al., 1990).

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS (CEC)

Citologicamente, o CEC primário de glândulas salivares, se bem diferenciado, pode apresentar células escamosas isoladas ou agrupadas, com núcleo atípico, perda da relação núcleo:citoplasma e pérolas de queratina. No caso do CEC indiferenciado, as células são ovais, poligonais ou fusiformes queratinizadas ou não. Podem ser anaplásicas, bizarras e com núcleos vesiculares grandes e hipercromáticos. Em ambos, o fundo do esfregaço normalmente é composto por células inflamatórias e necrose (Klijanienko & Vielh, 1998).

2.3.1.3. Neoplasias secundárias

As neoplasias secundárias correspondem a 5% de todas as malignidades da glândula salivar. A glândula parótida é a mais acometida, provavelmente por conter linfonodos em seu interior que drenam a pele da cabeça (Batsakis & Bautina, 1990; Eveson et al., 2005).

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS METASTÁTICO

Na citologia, apresenta células escamosas malignas típicas com núcleo hipercromático alongado, restos de queratina, necrose e número variável de leucócitos. Além da história médica prévia de CEC primário em outro sítio anatômico (Lussier et al., 2000).

MELANOMA METASTÁTICO

Aspirados citológicos de melanomas metastáticos são hipercelulares, com células solitárias dispersas. O padrão citológico é monótono. O citoplasma é amplo e azulado, por conter vários grânulos de pigmentos semelhantes aqueles encontrados em células melânicas, e o núcleo está excentricamente localizado com moderada atipia, inclusões intranucleares e múltiplos nucléolos proeminentes. Células binucleadas são frequentes enquanto que as multinucleadas são raras. O fundo é composto por hemácias e restos necróticos (Lussier et al. 2000; Elshenawy et al. 2011).

2.3.1.4. Tumores hematolinfóides

LINFOMA DE HODGKIN

Citologicamente, ocasionais células de Reed Sternberg (RS) podem ser encontradas como células grandes, binucleadas com macronucléolos, frequentemente rodeadas por um halo claro e moderada quantidade de citoplasma, e células de Hodgkin grandes. O fundo citológico é composto por inflamação, principalmente linfócitos (Cajulis et al. 1997; Chhieng et al. 2000).

2.4. Análise do desempenho diagnóstico

Análises prévias sobre o desempenho diagnóstico da PAAF na investigação de TGS estão disponíveis desde o ano de 1973 (Enroth & Zajicek. 1973). Desde então, estudos têm sido conduzidos em diversos países da Europa, Ásia e Américas, incluindo o Brasil. O número de casos investigados por estudo varia entre 36 e 388 (Jayaram et al. 1994; Postema et al. 2004). A sensibilidade relatada varia entre 53% e 100% (Hernández et al. 2008; Zurruda et al. 1993), com a especificidade variando entre 75% e 100% (Cristallini et al. 1997; Das et al., 2004). A variabilidade do desempenho diagnóstico, como mostrado nas tabelas abaixo, em TGS se deve a vários fatores, incluindo a experiência do executor e do citopatologista, e a qualidade da amostra citológica (Jan et al., 2008). Larga maioria desses estudos foca tumores em parótida, havendo apenas um estudo anterior sobre glândula submandibular, avaliando a capacidade da PAAF em identificar o caráter maligno. Um sumário dos diferentes estudos disponíveis na literatura internacional é apresentado nos Quadros 2 a 7.

Quadro 2 – Desempenho diagnóstico da PAAF na investigação de tumores de glândulas salivares, segundo caráter neoplásico.

	Jayaram et al. 1994	Cajulis et al. 1997	Cristallini et al. 1997	Stewart et al. 2000	Das et al., 2004	Christensen et al. 2009
País	Índia	EUA	Itália	Reino Unido	Kuwait	Dinamarca
Número de casos	36	137	149	341	45	382
Sensibilidade	98%	91%	64,2%	92%	94,6%	83%
Especificidade	87,8%	96%	100%	100%	75,0%	99%

Quadro 3 – Desempenho diagnóstico da PAAF na investigação de tumores de glândulas salivares, segundo caráter maligno.

	Cristallini et al. 1997	Costas et al. 2000	Daneshbod et al. 2009	Ashraf et al. 2010	Singh Nanda et al. 2011	Kechagias et al. 2012
País	Itália	Espanha	Irã	Paquistão	Índia	Grécia
Número de casos	84	112	376	86	127	82
Sensibilidade	97,6%	85%	87%	77,7%	84,6%	90%
Especificidade	98,4%	94%	96%	98,7%	86,4%	98%

Quadro 4 – Desempenho diagnóstico da PAAF na investigação de tumores de parótida, segundo caráter neoplásico.

	Zurrida et al. 1993	Al-khafaji et al. 1998	Bartels et al. 2000	Zbären et al. 2001	Lurie et al. 2002	Piccioni et al. 2011
País	Itália	EUA	EUA	Suíça	Israel	Itália
Número de casos	223	154	48	228	52	176
Sensibilidade	100%	82%	83%	64%	66%	81%
Especificidade	100%	86%	86%	95%	100%	99%

Quadro 5 – Desempenho diagnóstico da PAAF na investigação de tumores de parótida, segundo caráter maligno.

	Berrone et al. 1995	Contucci et al. 2003	Postema et al. 2004	Hernández et al. 2008	Carrillo et al. 2009	Fakhry et al. 2012
País	Itália	Itália	Holanda	Colômbia	México	França
Número de casos	352	146	388	46	135	249
Sensibilidade	95%	57,2%	88%	53,8%	92,3%	80%
Especificidade	90%	100%	99%	90,9%	98,6%	89,5%

Quadro 6 – Desempenho diagnóstico da PAAF na investigação de tumores de glândula submandibular, segundo caráter maligno.

Costas et al. 2000	
País	Espanha
Número de casos	32
Sensibilidade	85%
Especificidade	89%

Quadro 7 – Desempenho diagnóstico da PAAF na investigação de tumores de glândulas salivares realizados em populações brasileiras.

	Filho et al. 2001	Buhler et al. 2007	Gonçalves et al. 2007	Stramandinoli et al. 2010
	Parótida	Parótida	TGSM	TGSM
Número de casos	174	58	73	79
Sensibilidade	85%	82,4%	83,3%	68,2%
Especificidade	96,1%	100%	85,7%	87,7%

PROPOSIÇÃO

3. PROPOSIÇÃO

O objetivo geral deste estudo foi avaliar a experiência do HCU com o uso da PAAF no diagnóstico de TGSM, de forma não apenas orientada ao controle interno de qualidade, mas também para documentar o real valor desse exame no contexto de uma população brasileira.

De forma mais específica, foram objetivos deste estudo:

- Avaliar o desempenho diagnóstico da PAAF na identificação de lesões neoplásicas, mediante cálculo da proporção de resultados corretos, da acurácia, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e poder diagnóstico;
- Avaliar o desempenho diagnóstico da PAAF na identificação de lesões malignas, considerando os mesmos parâmetros do item anterior;
- Comparar o desempenho diagnóstico da PAAF em tumores parotídeos e da glândula submandibular;
- Identificar ou sugerir possíveis causas de falhas de desempenho diagnóstico da PAAF;
- Revisar os casos discordantes e não diagnósticos buscando justificativa para possível discordância.

MATERIAIS E MÉTODOS

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Este projeto foi previamente avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia (parecer 526/11, Anexo 1).

4.1. Definição dos casos de interesse

Considerando o objetivo deste estudo, foram investigadas como lesões de interesse específico todas as tumorações, ou seja, lesões que apresentam aumento de volume (neoplásicas ou não) localizadas em glândulas salivares maiores (parótida, submandibular e sublingual) avaliadas por PAAF e também exame histopatológico no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HCU), em um período recente de 5 anos (anos de 2006 a 2010). Como referência para a seleção, observou-se as classificações mais recentes da Organização Mundial da Saúde e do Instituto de Patologia das Forças Armadas dos Estados Unidos da América (Eveson et al. 2005; Ellis & Auclair. 2008).

4.2. Rastreamento e seleção dos casos de interesse

O rastreamento dos casos de interesse foi iniciado por busca de todas as lesões de cabeça e pescoço submetidas a PAAF na instituição, mediante consulta não automática a todos os laudos citopatológicos registrados no Sistema de Informações Hospitalares (SIH). Dentro do período de interesse, foram registrados nesse Sistema 32.502 exames citopatológicos, dos quais 1.793 exames (5,5% do total) eram provenientes de lesões em cabeça e pescoço e, portanto, foram selecionados nessa primeira etapa.

Em seguida, mediante consulta ao próprio laudo citopatológico e também aos laudos de exames histopatológicos e imaginológicos, quando disponíveis, esses casos foram classificados segundo a origem topográfica da lesão avaliada. Verificou-se assim que se tratava de 1.242 punções de lesões em tireóide (3,8% de todos os

exames), 196 de lesões em tecido mole ou subcutâneo de cabeça e pescoço (0,6%), 183 de glândulas salivares maiores (0,6% do total de exames citopatológicos, 10,2% dos exames de lesões em cabeça e pescoço) e 172 de linfonodos (0,5% do total).

Das 183 punções de lesões em glândulas salivares maiores, 131 eram provenientes da glândula parótida (71,6% dos exames de lesões em glândulas salivares maiores), havendo ainda 52 exames originados de lesões em glândula submandibular (28,4% dos exames). Nenhum exame derivado de lesão em glândula sublingual foi identificado. Finalmente, utilizando os critérios de seleção, foram considerados apenas os exames de TGSM avaliados por PAAF e posteriormente por análise histopatológica de lesões ressecadas cirurgicamente. Assim, ao final foram selecionados 65 casos, dos quais 20% (13 pacientes) necessitaram repetição da PAAF (2 pacientes com duas repetições), resultando em 81 exames citopatológicos realizados.

Para informação complementar, dentre a análise das 102 punções de TGSM não submetidos a intervenção cirúrgica havia 31 casos cujo exame citopatológico foi concluído como neoplasias (27 benignas, duas malignas e duas “neoplasias sem especificação”), 30 como lesões não neoplásicas, nove informadas como “ausência de malignidade”, e 32 não diagnósticas. Tais análises se distribuíam como 73 exames provenientes de lesões em parótida (dos quais 34% apresentavam análise inconclusiva) e 29 de tumores em topografia de glândula submandibular (sendo 37% dessas concluídas como neoplasias benignas).

4.3. Caracterização da casuística

Foram coletados dados demográficos dos pacientes (sexo e idade na época do diagnóstico), informações clínicas sobre a lesão (topografia, natureza primária ou metastática), procedimento de coleta (modo de obtenção da amostra, punção guiada ou não por ultra-som, tipo de fixação, número de lâminas), processamento citopatológico (coloração), conclusão diagnóstica citopatológica, e conclusão diagnóstica histopatológica.

4.4. Análise do desempenho diagnóstico

A análise estatística de desempenho diagnóstico (Costa & Nadanovsky, 2008) da PAAF no diagnóstico de TGSM consistiu na comparação entre a conclusão emitida nos laudos originais citopatológicos e histopatológicos, esse último considerado como o padrão-ouro.

Duas análises foram realizadas em separado: 1 – desempenho na identificação da natureza neoplásica de todos os casos selecionados; e 2 – desempenho na identificação da natureza maligna dentre os casos com lesões neoplásicas.

Ainda, buscando avaliar diferenças no desempenho diagnóstico de lesões em contextos anatômicos diferentes, tais análises também foram realizadas em separado para os casos em glândulas parótidas ou submandibulares.

Em todas essas circunstâncias, os casos foram distribuídos em tabelas de contingência segundo cada variável de análise, conforme apresentado no Quadro 8.

Quadro 8 – Tabela de contingência utilizada como modelo para análise de validade (Costa & Nadanovsky, 2008) da punção aspirativa por agulha fina no diagnóstico de tumores de glândulas salivares maiores.

Variável de análise	Conclusão histopatológica (padrão-ouro)	
	Positivo	Negativo
Conclusão citopatológica	Positivo	<i>a</i>
	Negativo	<i>c</i>
		<i>b</i>
		<i>d</i>

***a* – verdadeiro positivo (VP); *b* – falso positivo (FP);
c – falso negativo (FN); *d* – verdadeiro negativo (VN).**

Em seguida, foram calculadas os seguintes parâmetros relacionados ao desempenho diagnóstico, cujas fórmulas de cálculo são apresentadas no Quadro 9:

- 1 – Resultados corretos (RC):** proporção de resultados verdadeiros em toda a amostra.
- 2 – Sensibilidade (S):** probabilidade de o teste ser positivo se houver a doença;
- 3 – Especificidade (E):** probabilidade de o teste ser negativo se não houver a doença;
- 4 – Valor preditivo positivo (VPP):** probabilidade de presença da doença se o teste for positivo;
- 6 – Valor preditivo negativo (VPN):** probabilidade de ausência da doença se o teste for negativo;
- 7 – Acurácia (A):** proporção de casos verdadeiramente positivos e verdadeiramente negativos, em relação à totalidade dos resultados;
- 8 – Poder diagnóstico (P):** capacidade do teste de ser positivo quando há doença;

Quadro 9 – Parâmetros e fórmula para cálculo utilizado para análise de desempenho diagnóstico da punção aspirativa por agulha fina no diagnóstico dos tumores de glândulas salivares maiores (Costa e Nadanovsky, 2008).

Parâmetro	Fórmula para cálculo (considerando-se o disposto no Quadro 8)
Resultados corretos	$[a + d / a + b + c + d]$
Sensibilidade (S)	$[a / a + c]$
Especificidade (E)	$[d / d + b]$
Valor preditivo positivo (VPP)	$[a / a + b]$
Valor preditivo negativo (VPN)	$[d / c + d]$
Acurácia (A)	$[a + d / a + b + c + d]$
Poder diagnóstico	$[a / a + c]$

4.5. Análise das lâminas citopatológicas

Buscando especificar razões para possíveis discordâncias entre a avaliação cito e histopatológica, foram reavaliados todos os casos com resultados discordantes e não diagnósticos que tivessem disponíveis as lâminas originais cito e histopatológicas, considerando os seguintes parâmetros:

1. Qualidade do material recebido (amostra inconclusiva ou inadequada);
2. Principais achados citológicos percebidos e não percebidos na análise original, considerando-se dados sobre matriz extracelular, quantidade, disposição e morfologia das células presentes nas amostras avaliadas.

Ao final esses casos foram classificados segundo a justificativa para a discordância, observando-se três critérios principais:

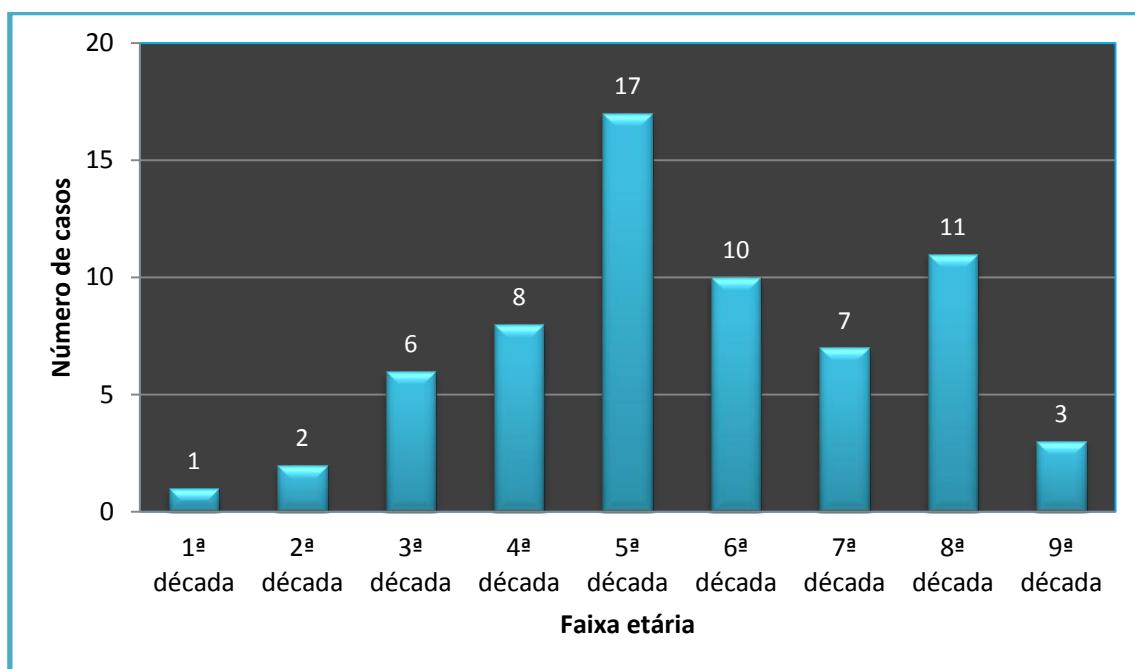
1. Amostragem insuficiente: não havia elementos morfológicos suficientes para a conclusão diagnóstica;
2. Conservação inadequada: estruturas presentes nas lâminas citológicas apresentavam-se degradadas;
3. Critério: havia elementos morfológicos suficientes para a conclusão diagnóstica, porém os mesmos não foram identificados ou considerados na análise.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

Considerando os 65 TGSM selecionados, houve discreto predomínio de homens (34 casos, 52,3% do total), com idades variando entre 6 e 87 anos, média de 52,1 anos, e mais pacientes na quinta década de vida. A distribuição dos casos por faixa etária é apresentada no Gráfico 1.

Gráfico 1: Distribuição de 65 pacientes portadores de tumores de glândula salivar maior avaliados por punção aspirativa por agulha fina e posterior exame histopatológico no Hospital de Clínicas de Uberlândia nos anos de 2006 a 2010, segundo década de vida em que houve o diagnóstico da lesão.



A parótida foi o local com maior frequência de lesões, correspondendo a 44 pacientes (67% do total, incluindo um caso bilateral), ficando a glândula submandibular com os demais 21 casos. Conforme adiantado na seção anterior, nenhum caso de interesse foi identificado em glândula sublingual.

Considerando os objetivos específicos deste estudo, bem como para melhor verificação dos resultados, os mesmos serão agora apresentados separadamente para casos com tumores em parótida ou em glândula submandibular.

5.1. Casuística de tumores de glândula parótida avaliados por PAAF

Na topografia da glândula parótida, exceto por um cisto linfoepitelial, todas as lesões tinham caráter neoplásico, com predomínio de adenomas pleomórficos (57,8% dos tumores em parótida), havendo também dez tumores malignos (22,2%). As conclusões diagnósticas cito e histopatológica desses casos é resumida na Tabela 1.

Tabela 1: Distribuição de 45 tumores de **glândula parótida** avaliados por punção aspirativa por agulha fina e exame anátomo-patológico na Universidade Federal de Uberlândia entre 2006 e 2010, segundo conclusão de exames cito e histopatológico.

Diagnóstico histopatológico	Conclusão do exame citopatológico	n
Adenoma pleomórfico (26)	Adenoma pleomórfico	21
	Carcinoma papilífero de tireóide	1
	Carcinoma de pequenas células**	1
	Ausência de malignidade	1
	Exame inconclusivo	2
Adenoma de células basais (4*)	Ausência de malignidade	2
	Exame inconclusivo	2
	Adenoma pleomórfico	1
Tumor de Warthin (3)	Ausência de malignidade	1
	Exame inconclusivo	1
Mioepitelioma (1)	Adenoma pleomórfico	1
Onconcitoma (1)	Exame inconclusivo	1

(continua...)

Tabela 1 (continuação): Distribuição de 45 tumores de **glândula parótida** avaliados por punção aspirativa por agulha fina e exame anátomo-patológico na Universidade Federal de Uberlândia entre 2006 e 2010, segundo conclusão de exames cito e histopatológico.

Diagnóstico histopatológico	Conclusão do exame citopatológico	n
Carcinoma de ducto salivar (2)**	Adenocarcinoma Neoplasia maligna epitelial	1 1
Carcinoma mucoepidermóide (1)	Exame inconclusivo	1
Carcinoma adenóide cístico (1)	Adenoma pleomórfico	1
Carcinoma ex-adenoma pleomórfico (1)**	Exame inconclusivo	1
Adenocarcinoma NOS (1)	Metástase carcinoma de células escamosas	1
Melanoma metastático (3)	Melanoma metastático Adenocarcinoma** Neoplasia maligna	1 1 1
Cisto linfoepitelial (1)	Exame inconclusivo	1

* - Um paciente apresentou adenomas de células basais sincrônicos e bilaterais.

** - Amostras indisponíveis para revisão citológica.

A Tabela 2 apresenta a distribuição dos 45 tumores em parótida segundo a identificação da natureza neoplásica ou não dos mesmos, comparando-se as conclusões emitidas após avaliação citopatológica e histopatológica. É possível observar que a citopatologia, quando informativa, resultou apenas em resultados positivos verdadeiros. Por outro lado, também fica claro que um problema importante foi a elevada proporção de análises não conclusivas, correspondentes a 20% dos casos, incluindo o único caso de lesão não neoplásica da presente casuística.

Tabela 2: Distribuição de 45 tumores de **glândula parótida**, avaliados por punção aspiratória (análise citopatológica) e por análise histopatológica após ressecção, segundo discriminação da **natureza neoplásica** dos mesmos.

		Natureza da lesão conforme análise histopatológica		
		Não neoplásica	Neoplasia	Total
Natureza da lesão conforme análise citopatológica	Não neoplásica	0	0	0
	Neoplasia	0	36 ^a	36
	Exame inconclusivo	1	8	9
	Total	1	44	45

^a – Resultado positivo verdadeiro; ^b – Resultado não informativo.

A Tabela 3 apresenta a distribuição das 44 neoplasias de parótida segundo a identificação da natureza maligna dos mesmos, comparadas as avaliações cito e histopatológica. Frente à análise anterior, houve menor proporção de resultados inconclusivos, correspondentes a 9% dos casos. Por outro lado, houve um resultado falso negativo entre dez tumores malignos, e também falsos positivos, identificados na proporção de um para 15 tumores benignos.

Tabela 3 – Distribuição de 44 pacientes com neoplasias de **glândula parótida**, avaliados por punção aspiratória (análise citopatológica) e por análise histopatológica após ressecção, segundo discriminação da **natureza benigna ou maligna**.

		Natureza da lesão conforme análise histopatológica		
		Benigna	Maligna	Total
Natureza da lesão conforme análise citopatológica	Benigna	28 ^a	1 ^b	29
	Maligna	2 ^c	9 ^d	11
	Exame inconclusivo	4	0	4
	Total	34	10	44

^a – Resultado negativo verdadeiro; ^b – Resultado falso-negativo;

^c – Resultado falso-positivo; ^d – Resultado positivo verdadeiro;

^e – Resultado não informativo.

Em quatro casos, relativos a lesões posteriormente diagnosticadas como neoplasias benignas ou cisto linfoepitelial (um caso), a análise citopatológica foi considerada não informativa porque a amostra disponível para avaliação microscópica não continha elementos morfológicos suficientes para definição diagnóstica, e, portanto não foram considerados para a análise estatística de desempenho conforme definido em publicações prévias (Schmidt et al. 2011 e por Fakhry et al. 2012). Da mesma forma, os cinco casos cuja conclusão da análise citopatológica foi de “ausência de malignidade” não foram considerados para a análise estatística de desempenho diagnóstico para caráter neoplásico.

5.2. Casuística de tumores de glândula submandibular avaliados por PAAF

Com relação às lesões identificadas em topografia de glândula submandibular, foram identificadas oito neoplasias benignas (38% dos 21 casos), sete neoplasias malignas (33%) e ainda seis lesões (29%) de caráter não neoplásico, conforme apresentado na Tabela 4.

Tabela 4: Distribuição de 21 tumores de **glândula submandibular** avaliados por punção aspirativa por agulha fina e exame anátomo-patológico na Universidade Federal de Uberlândia entre 2006 e 2010, segundo conclusão de exames cito e histopatológico.

Diagnóstico histopatológico	Conclusão do exame citopatológico	n
	Adenoma pleomórfico	6
Adenoma pleomórfico (8)	Lipoma	1
	Cisto branquial	1
Carcinoma mucoepidermóide de baixo grau (2)	Carcinoma de células escamosas metastático	1
	Exame inconclusivo	1
Carcinoma de células escamosas (2)*	Adenocarcinoma	1
	Metástase	1
Carcinoma de pequenas células (1)*	Neoplasia	1
Linfoma de Hodgkin (1)*	Linfoma	1
Carcinoma de células escamosas metastático (1)*	Metástase	1
Sialadenite (4)	Exame inconclusivo	4
Sialolítase (1)	Exame inconclusivo	1
Cisto epidermóide (1)	Cisto epidermóide	1

*Amostras indisponíveis para revisão citológica.

A Tabela 5 apresenta a distribuição dos 21 tumores em glândula submandibular segundo a identificação da natureza neoplásica ou não dos mesmos. Houve um resultado falso negativo, e 28% de resultados não conclusivos; desses últimos, a maioria eram lesões não neoplásicas.

Tabela 5: Distribuição de 21 tumores de **glândula submandibular**, avaliados por punção aspiratória (análise citopatológica) e por análise histopatológica após ressecção, segundo discriminação da **natureza neoplásica**.

		Natureza da lesão conforme análise histopatológica		
		Não neoplásica	Neoplasia	Total
Natureza da lesão conforme análise citopatológica	Não neoplásica	1	1	2
	Neoplasia	0	13 ^a	13
	Exame inconclusivo	5	1	6
	Total	6	15	21

^a – Resultado positivo verdadeiro; ^b – Resultado não informativo.

Quando considerada a capacidade de discriminação de natureza maligna dos 13 casos de neoplasias de glândula submandibular, conforme apresentado na Tabela 6, houve apenas um caso (7% das lesões neoplásicas) em que a citopatologia não foi informativa, correspondente a um tumor maligno.

Tabela 6: Distribuição de 13 pacientes com neoplasias de **glândula submandibular**, avaliados por punção aspiratória (análise citopatológica) e por análise histopatológica após ressecção, segundo discriminação da **natureza maligna**.

		Natureza da lesão conforme análise histopatológica		
		Benigna	Maligna	Total
Natureza da lesão conforme análise citopatológica	Benigna	7 ^a	0 ^b	7
	Maligna	0 ^c	5 ^d	5
	Exame inconclusivo	0	1	1
	Total	7	6	13

^a – Resultado negativo verdadeiro; ^b – Resultado falso-negativo;

^c – Resultado falso-positivo; ^d – Resultado positivo verdadeiro;

^e – Resultado não informativo.

5.3. Desempenho diagnóstico da PAAF no diagnóstico de tumores de parótida e de glândula submandibular

O sumário da análise estatística do desempenho da PAAF no diagnóstico de tumores de glândula parótida e de glândula submandibular, comparada ao exame histopatológico como padrão-ouro, é apresentado na Tabela 7. Em geral, os resultados foram melhores na identificação de natureza neoplásica para os tumores em parótida, e para a identificação de malignidade nos tumores de glândula submandibular.

Tabela 7: Análise do desempenho diagnóstico da punção aspirativa por agulha fina no diagnóstico dos tumores de glândulas parótidas e submandibular.

Parâmetro de desempenho diagnóstico	Natureza neoplásica		Natureza maligna	
	Parótida	Submandibular	Parótida	Submandibular
Resultados não informativos	20%	28%	9%	7%
Resultados corretos	100%	93,3%	92,5%	100%
Sensibilidade	100%	92,8%	93,3%	100%
Especificidade	-	100%	90,0%	100%
Valor preditivo positivo	100%	100%	96,6%	100%
Valor preditivo negativo	-	50%	81,8%	100%
Acurácia	100%	93,3%	92,5%	100%
Poder	100%	92,9%	93,3%	100%

5.4. Observações sobre a execução da PAAF e da análise citopatológica

No HCU, as punções são realizadas em duas condições (informação pessoal fornecida pelos Cirurgiões de Cabeça e Pescoço Sávio de Moraes e Sindeval José da Silva): 1. “às cegas”, nos casos em que os TGSM são facilmente palpáveis; 2. guiadas por ultrassonografia, nos casos em que os nódulos são menores que 1cm e tenham aspecto sugestivo de neoplasia no exame ultrassonográfico (limites imprecisos e hipervasculares, classificados como Lagalla III e, ou, Chammas III ou IV). Na presente série, 95% dos exames foram obtidos por PAAF “às cegas”.

Ainda nesta instituição, a análise citopatológica é realizada por Patologistas com atuação não concentrada (“não especializada”) na análise de tumores de glândula salivar. Usualmente, são encaminhadas para análise quatro lâminas por exame, fixadas em recipiente com álcool etílico a 95% ou apenas deixadas secar expostas ao ambiente. Na primeira condição, empregada em todos os casos da presente série, as lâminas são coradas pelo método de Papanicolaou. Na última, emprega-se a coloração de May-Grunwald-Giemsa (“panótico”, usado em 36% dos exames).

5.5. Revisão citopatológica

Dos casos de adenoma pleomórfico, as lâminas disponíveis do caso diagnosticado pela citopatologia como **carcinoma papilífero de tireóide** apresentavam áreas de matriz fibrilar com celularidade satisfatória; havia células de morfologia mioepitelial, inclusive com aspecto plasmocitóide típico, com nucléolos inconsúpicos. O caso identificado pela citopatologia como **lipoma** apresentava amostras compostas apenas por células adiposas de aspecto usual, entremeadas por tecido conjuntivo de forma desorganizada, com raras áreas semelhantes à matriz fibrilar. A amostra citopatológica diagnosticada como **cisto branquial** apresentava grupos mioepiteliais evidentes (plasmocitóides), desorganizados ou solitários, com matriz fibrilar também evidente em uma das lâminas. Em todas as amostras **não diagnósticas** (resultado não informativo), havia celularidade representativa, dispersa em grupos desorganizados,

com citoplasma eosinofílico uniforme, às vezes rompido devido técnica de fixação ou coloração, e núcleo uniforme oval ou fusiforme; áreas de matriz fibrilar também podiam ser identificadas. O caso definido pela citopatologia como “**ausência de malignidade**” apresentava amostras contendo grupos celulares bidimensionais organizadas em grupos ou dispersas solitariamente, células plasmocitóides, e ausência de matriz.

O mioepitelioma diagnosticado como **adenoma pleomórfico** não apresentava matriz fibrilar, apenas celularidade representativa, disposta de forma bidimensional desorganizada ou solitária, com áreas de arquitetura ductiforme.

Com relação aos casos **não diagnósticos** à citopatologia de adenomas de células basais as amostras apresentaram raras células basaloides, sempre arranjadas em grupos. Em uma das amostras, essas estavam dispostas em paliçada ao longo da periferia dos grupamentos, com esses circundados por uma faixa periférica de material tipo membrana basal. Em outro caso, a conservação morfológica da amostra disponível era eminentemente ruim.

Para os tumores de Warthin, em um dos casos, cuja análise citopatológica informou apenas não haver sinais de malignidade, era possível identificar células com características oncocíticas, porém essas estavam intensamente sobrepostas, e não havia fundo mucoproteináceo ou células linfóides. Nos demais casos, era possível identificar células oncocíticas coesamente agrupadas, entremeadas por fundo mucoproteináceo com células linfóides dispersas.

No caso de carcinoma mucoepidermóide cuja análise citopatológica se mostrou **não diagnóstica**, as células presentes lembravam células intermediárias, porém, poucas estavam presentes de forma agrupada, sendo também identificado fundo de aspecto fundo mucóide permeado por células inflamatórias.

O adenocarcinoma pobremente diferenciado com o diagnóstico citológico final de **metástase de carcinoma de células escamosas** apresentava celularidade satisfatória, em geral desorganizada, com algumas áreas sendo possível notar um

arranjo paralelo de células cuboidais a colunares, com citoplasma eosinofílico pálido uniforme e bordos celulares definidos. Em algumas células o núcleo era oval e hipercromático, outras com cromatina pontilhada e nucléolo evidente, com morfologia nuclear irregular e alteração evidente da relação núcleo-citoplasma. Poucas células apresentavam-se em mitose ou multinucleadas.

As amostras do carcinoma epidermóide com diagnóstico citopatológico de “**adenocarcinoma**” apresentavam células agrupadas de forma bidimensional, com citoplasma palidamente eosinofílico e granular, pequenos vacúolos e bordos celulares indistintos. O núcleo mostrava-se aumentado, com cromatina pontilhada, alguns de forma irregular, hipercromáticos e nucléolos evidentes. Havia, também, a presença de células apoptóticas e mitose, além de algumas células inflamatórias.

O carcinoma adenóide cístico com resultado citopatológico de **adenoma pleomórfico** apresentava ausência de matriz fibrilar e celularidade insatisfatória, com conservação ruim. Ainda assim, células com citoplasma palidamente eosinofílico e núcleo hipercromático e oval podiam ser identificadas.

O melanoma diagnosticado como **neoplasia maligna** apresentava amostras com fundo hemorrágico, permeado por células linfóides e grande número de células neoplásicas solitárias dispersas em toda a lâmina. Essas apresentavam-se hipercromáticas, intensamente pleomórficas, com nucléolos distintos, inclusões nucleares, e binucleação eventual. Finos grânulos citoplasmáticos de pigmento compatível com melanina também podiam ser eventualmente identificados.

Todos os casos de sialadenite e também o de sialolítase apresentaram **análise citopatológica inconclusiva**. Para três deles as amostras disponíveis apresentavam degradação importante, enquanto para os outros dois os espécimes citológicos disponíveis haviam sido considerados insuficientes para avaliação adequada.

Finalmente, após a revisão dos casos disponíveis, a razão para a discordância entre a conclusão citopatológica e a histopatológica poderia ser em tese

atribuída a não aplicação dos critérios diagnósticos em 73% dos casos, seguido da insuficiência da amostra e, por fim, a conservação inadequada do espécime obtido pela PAAF.

DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

No presente estudo foram observados altos valores de desempenho diagnóstico da PAAF na identificação do caráter maligno de tumores em glândula parótida (sensibilidade de 93% e especificidade de 90%), discretamente superiores à estimativa global (sensibilidade de 80% e especificidade de 89%) (Schmidt et al., 2011), e aos valores obtidos em estudos prévios no Brasil (82% e 85%, respectivamente) (Filho et al., 2001; Buhler et al., 2007), sendo ainda próximos aos mais altos valores relatados na literatura internacional (95% de sensibilidade na publicação de Berrone et al. 1995).

Altos valores também foram encontrados para a capacidade da PAAF em identificar caráter maligno nas tumorações da glândula submandibular (sensibilidade de 100% e especificidade 100%), porém, há na literatura apenas um estudo que avalia o desempenho diagnóstico da PAAF em identificar o caráter maligno em glândula submandibular.

Esses resultados corroboram a utilidade da PAAF no diagnóstico dos tumores de parótida e de glândula submandibular, mas devem ser interpretados com cautela para que se tenha o correto dimensionamento do seu valor. Nesse sentido, duas questões são postas à prova, relacionadas a decisões fundamentais para a condução terapêutica de casos individuais (Schmidt et al. 2011): 1 – a PAAF é suficientemente sensível para excluir corretamente caráter neoplásico e, portanto, evitar cirurgia desnecessária?; e 2 – a PAAF é suficientemente sensível para caráter maligno, de forma a permitir o correto planejamento cirúrgico?

No presente estudo, todos os resultados informativos da PAAF para tumores em glândula parótida identificaram corretamente o caráter neoplásico das lesões, de forma que a primeira questão não pôde ser adequadamente abordada. De qualquer forma, a elevada proporção de análises corretas denota grande confiabilidade para a recomendação de tratamento cirúrgico a partir de um resultado positivo para neoplasia parotídea na PAAF (Schmidt et al. 2011). No entanto, para a glândula submandibular o teste apresentou baixo valor preditivo negativo (50%),

indicando que o teste quando negativo não é efetivamente capaz de excluir lesões não neoplásicas, porém a alta sensibilidade do teste para identificar o caráter neoplásico se o teste for positivo indica, novamente, confiabilidade para a recomendação de tratamento cirúrgico. Visto que nas glândulas submandibulares há um número relevante de tumores não neoplásicos e para os quais, muitas vezes, não é necessário submeter o paciente a uma cirurgia, seria interessante uma relação próxima entre o patologista e o cirurgião para a decisão do acompanhamento clínico ou cirurgia. É importante ressaltar que este é o primeiro estudo a avaliar glândula submandibular de forma separada para a capacidade da PAAF em identificar o caráter neoplásico das lesões.

As punções de tumores de glândula submandibular apresentaram altas taxas de amostras não diagnósticas (28%) e após a ressecção cirúrgica observou-se que a maioria desses tumores eram não neoplásicos. Esse fato sugere que a não identificação pelo Patologista de elementos conspícuos de neoplasia é interpretada por ele como resultado de amostragem insuficiente da lesão pelo profissional que executou a punção, ou ainda que alterações inflamatórias possam ser subestimadas por este profissional.

Enquanto que os exames não diagnósticos provenientes de parótida (20%) eram em sua maioria neoplasias, o que se deve ao fato de que a maioria das tumorações em parótida é neoplasias, 71% dos casos, proporção semelhante à de outros estudos (Das et al., 2004). Isto sugere que esses casos não diagnósticos ocorrem por interpretação da amostra pelo patologista, não considerando ou identificando alguns elementos na amostra.

A grande quantidade de resultados citopatológicos não informativos (termo usado para amostras escassas em celularidade ou por preparação inadequada, Cajulis et al., 1997) tem sido comentada como um dos grandes problemas no uso da PAAF para o diagnóstico dos TGSM. Estudos relatam valores que variam de 2% a 34%, dependendo do estudo (Stewart et al. 2000; Postema et al. 2004; Stramandinoli et al. 2010; Wong & Li, 2000). Para contornar tal limitação, sugere-se que o executor da

punção seja experiente, ou que a PAAF seja auxiliada por ultra-som (Christensen et al., 2010, Wu, 2011), alguns autores acrescentam o fator clínico, chamando de “*triple test*”, minimizando também os casos falso-negativo e falso-positivo (Al-Khafaji et al. 1998).

Schmidt et al. (2011) considera a experiência do Patologista como fator relevante para o desempenho diagnóstico da PAAF nos tumores de parótida, mas observou que praticamente nenhum dos estudos disponíveis na literatura sobre o assunto apresenta objetivamente essa informação. Ao contrário, a elevada proporção de resultados corretos observados no presente estudo, realizado em um centro médico cuja equipe de patologistas não possuem sub-especialidade na área de glândulas salivares, sugere que a não especialização parece não ser um fator limitante significativo.

Quanto à segunda questão anteriormente colocada, o resultado da PAAF parece ser altamente confiável para definir a extensão da ressecção cirúrgica da lesão, visto que nenhum ou poucos resultados falsos foram identificados para a glândula submandibular e parótida, respectivamente. No presente estudo, foi avaliada apenas a capacidade de identificar a natureza neoplásica ou maligna de cada lesão, mas não a especificação do tipo histológico. Para os tumores de glândulas salivares benignos, pouca ou nenhuma diferença existe em termos de comportamento biológico (velocidade de crescimento, frequência de recidivas) entre diferentes tipos de tumores (Evenson et al. 2005; Mejía-Velázquez et al., 2012). Por outro lado, existe uma graduação reconhecida entre os tumores malignos (Evenson et al. 2005; Salgarelli et al. 2009). Não obstante, os protocolos usuais para abordagem terapêutica inicial de TGSM são uniformes quanto à orientação de tratamento cirúrgico com margem de segurança e usualmente ressecção do nervo facial (INCA, 2002; Andry et al. 2012; Zbären et al. 2013). Isso torna pouco ou nada relevante a especificação do tipo histológico para os TGS.

Outros pontos devem ser ainda observados em referência à metodologia e aos resultados deste estudo. Uma proporção relevante de casos necessitou de mais de

uma amostragem até a melhor definição diagnóstica a partir da PAAF. Esse é claramente um obstáculo frente a algumas das vantagens usualmente mencionadas para esse procedimento, quais sejam, a rapidez e o menor desconforto para o paciente.

Menos da metade dos casos punctionados foi efetivamente submetida à cirurgia (55,7%), e este fato pode gerar um viés importante (Schmidt et al. 2011) posto que os dados evidenciam que a maioria dos TGS diagnosticados por PAAF como neoplasia benigna ou tumor não neoplásico (56%) não foram tratados cirurgicamente. Christensen et al. (2009), teve 48% da sua amostra não avaliada por cirurgia, ainda sim, foi possível concluir que a PAAF foi um guia satisfatório para o planejamento futuro em seu estudo. Outra discussão possível sobre os casos não submetidos à cirurgia é que a PAAF foi capaz de evitar cirurgia em 30 casos (16% de todas as punções em TGSM) provenientes de lesões não neoplásicas, segundo a conclusão citopatológica. Quizilbash et al. (1985) relata que a PAAF foi capaz de evitar cirurgia em 37% da amostra em seu estudo, com isto além da redução de gastos hospitalares, há uma menor morbidade ao evitar a intervenção cirúrgica nesses pacientes.

A maior frequência de casos na glândula salivar parótida, a variedade de tipos histológicos neoplásicos encontrados, com predomínio de adenomas pleomórficos entre todas as lesões e de carcinomas mucoepidermoides entre as neoplasias malignas primárias, são observações similares da presente casuística com o perfil epidemiológico usualmente relatado para os TGS (Eveson et al. 2005, Ellis & Auclair, 2008; Tryggvason et al. 2013).

Fato interessante encontrado foi que quando somadas neoplasias primárias, metastáticas e hematolinfóides, encontra-se número representativo de melanomas metastáticos. Sabe-se que a glândula parótida contém linfonodos intraparotídeos, e estes são sede comum de implantes metastáticos (Shintani et al. 1997; Al-Khafaji et al, 1998; Daneshbod, 2009; Singh Nanda et al. 2011; Nguansangiam et al. 2012). Segundo Elshenawy et al. 2011, o melanoma deve ser considerado como

opção diagnóstica dos tumores de glândula salivar, inclusive quando o sítio primário ainda não foi identificado.

Quanto aos resultados citopatológicos e histopatológicos comparados, foi observado que houve dois casos com resultado falso-positivo, diagnosticado como adenoma pleomórfico na citopatologia e como carcinoma papilífero de tireóide (Castro-Gómez et al, 2003; Murty & Sodhani, 1993) e carcinoma de pequenas células na histopatologia, houve, também, um caso com resultado falso-negativo, diagnosticado como adenoma pleomórfico pela análise citopatológica e como carcinoma adenoide cístico no exame histopatológico (Jan et al. 2008; Daneshbod et al. 2009; Singh Nanda et al. 2011). Tais equívocos já foram mencionados por outros autores.

À semelhança de estudos prévios, divergências entre resultados diagnósticos citopatológicos de lipoma com resultados histopatológicos de adenoma pleomórfico já foram relatados (Boccato et al., 1998), assim como citopatológico de adenoma pleomórfico e histopatológico de mioepitelioma (Kumar et al., 2004; Chen et al., 2012), Tumor de Warthin com citologia de adenoma pleomórfico (Daneshbod et al. 2009; Stramandinoli et al. 2010); adenocarcinoma NOS como carcinoma de células escamosas (Sáenz-Santamaría & Catalina-Fernandez, 2004) e carcinoma mucoepidermóide como carcinoma de células escamosas metastático (Klijanienko & Vielh, 1998).

Um caso de erro de interpretação encontrado neste trabalho e não visto em outros estudos foi de histopatológico de adenoma pleomórfico com diagnóstico citológico de cisto branquial. Este caso apresentou celularidade citológica satisfatória de células mioepiteliais plasmocitóides e matriz fibrilar evidente, principalmente, na coloração panótico. A informação clínica não específica de “nódulo cervical” pode influenciar decisivamente na interpretação diagnóstica dos achados citopatológicos. Essa observação confirma a necessidade de maiores informações na ficha clínica do paciente, bem como de estreita inter-relação entre o executor clínico e o Patologista que aquele que irá analisar as amostras obtidas por PAAF.

CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

O diagnóstico de tumores em topografia de parótida e de glândula submandibular por PAAF, neste centro universitário de referência oncológica, tem sido um procedimento de valor para a definição de conduta terapêutica para os tumores de parótida e de glândula submandibular, definindo com altos resultados de desempenho diagnóstico quais casos (neoplásicos) devem ser efetivamente tratados cirurgicamente com a análise do caráter neoplásico, bem como daqueles casos (malignos) que devem ser abordados de forma mais radical, como visto nos resultados da análise de caráter maligno.

A partir da comparação dos resultados entre parótida e submandibular, é interessante ressaltar que durante o diagnóstico deve-se considerar a maior prevalência de lesões não neoplásicas na glândula submandibular e de lesões neoplásicas em glândula parótida, procurando possíveis elementos que indiquem a presença de lesão na amostra. Em especial, deve-se realizar todo o esforço no sentido de se evitar análises inconclusivas, as quais parecem ser o principal fator limitador do uso da PAAF na investigação dos tumores de parótida e, em especial, de glândula submandibular.

Todavia, faz-se necessária cautela em todos os procedimentos de amostragem, preparo e análise do exame de TGS por PAAF, bem como da sua correlação com o quadro clínico de cada paciente, como forma de reduzir a proporção de análises inconclusivas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Al-Khafaji BM, Nestok BR, Katz RL. Fine-needle aspiration of 154 parotid masses with histologic correlation. **Cancer (Cancer Cytopathology)**. 1998; 84(3):153-9.
- 2) Andry G, Hamoir M, Locati LD, Licitra L, Langendijk JA. Management of salivary gland tumors. **Expert Rev Anticancer Ther** 2012;12:1161-8.
- 3) Ansari MH. Salivary gland tumors in a Iranian population: A retrospective study of 130 cases. **J Oral Maxillofac Surg**. 2007; 65:2187-94.
- 4) Ascani G, Pieramici T, Messi M, Lupi E, Rubini C, Balercia P. Salivary glands tumours: a retrospective study of 454 patients. **Minerva Stomatol**. 2006; 55(4):209-14.
- 5) Ashraf A, Shaikh AS, Kamal F, Sarfraz R, Bukhari MH. Diagnostic reability of FNAC for salivary gland swellings: a comparative study. **Diagnostic Cytopathol**. 2010;38:499-504.
- 6) Ballo MS, Shin HJC, Sneige N. Sources of diagnostic error in the fine needle aspiration diagnoses of Warthin's tumor and clues to a correct diagnosis. **Diagn Cytophatol**. 1997; 17(3): 230-4.
- 7) Bartels S, Talbot JM, Ditomasso J, et al. The relative value of fine-needle aspiration and imaging in the preoperative evaluation of parotid masses. **Head Neck**. 2000; 22:781-6.
- 8) Batsakis JG, El-Naggar AK. Warthin's tumor. **Ann Otol Rhinol Laryngol**. 1990; 99(7 Pt 1): 588-91.
- 9) Berrone S, Cubetta M, Amasio ME, Grivetto F, Busca GP. Fine needle biopsy in the preoperative diagnosis of parotid tumors. **Minerva Stomatol**. 1995;44(11):515-9.

- 10) Brennan PA, Davies B, Poller D, Mead Z, Bayne D, Puxeddu R, Oeppen RS. Fine needle aspiration cytology (FNAC) of salivary gland tumours: repeat aspiration provides further information in cases with an unclear initial cytological diagnosis. **Br J Oral Maxillofac Surg.** 2010; 48(1):26-9.
- 11) Buhler RB, Mattiola LR, Pinheiro JL, Fava AS. Fine-needle aspiration puncture in parotid gland lesions. **Intl Arch Otorhinolaryngol** 2007; 11:294-9.
- 12) Buley ID, Roskell DE. Fine-needle aspiration cytology in tumour diagnosis: uses and limitations. **Clin Oncol (R Coll Radiol)**. 2000;12(3):166-71.
- 13) Burke CJ, Thomas RH, Howlett D. Imaging the major salivary glands. **Br J Oral Maxillofac Surg.** 2011;49(4):261-9.
- 14) Cajulis RS, Gokaslan MD, Yu GH, Frias-Hidvegi D. Fine needle aspiration biopsy of the salivary glands. **Acta Cytol.** 1997; 41(5): 1412-20.
- 15) Cardillo M. Salivary gland masses: the diagnostic value of fine-needle aspiration cytology. **Arch Anat Cytol Pathol.** 1990;38(1-2):26-32.
- 16) Cardoso SV, do Nascimento Souza KC, de Faria PR, Lima RA, Nascimento MF, Eisenberg AL, Dias FL, Loyola AM. Warthin's tumor at the Brazilian National Cancer Institute: additional evidence of homogeneous sex prevalence and association with other neoplasms. **ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.** 2008;70(6):339-43.
- 17) Carr S, Visvanathan V, Hossain T, Chengot P, Woodhead CJ. How good are we at fine needle aspiration cytology? **J Laryngol Otol.** 2010;124(7):765-6.
- 18) Carrillo JF, Ramírez R, Flores L, Ramirez-Ortega MC, Arrecillas MD, Ibarra M, Sotelo R, Ponce-de-León S, Oñate-Ocaña LF. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration biopsy in preoperative diagnosis of patients with parotid gland masses. **J Surg Oncol.** 2009;100(2):133-138.

- 19) Chan MK, McGuire LJ, King W, Li AK, Lee JC. Cytodiagnosis of 112 salivary gland lesions. Correlation with histologic and frozen section diagnosis. **Acta Cytol.** 1992;36(3):353-63.
- 20) Christensen E, Bofin A, Gudmundsdóttir I, Skogvoll E. Cytological diagnosis of basal cell carcinoma and actinic keratosis, using Papanicolaou and May-Grunwald-Giemsa stained cutaneous tissue smear. **Cytopathology.** 2008; 19(5):316-322.
- 21) Christensen RK, Bjorndal K, Godballe C, Krogdahl A. Value of fine-needle aspiration biopsy of salivary gland lesions. **Head Neck.** 2010;32(1):104-8.
- 22) Collela G, Cannavale R, Flamminio F, Foschini MP. Fine-needle aspiration cytology of salivary gland lesions: a systematic review. **J Oral Maxillofac Surg.** 2010;68(9):2146-53.
- 23) Cohen EG, Patel SG, Lin O, Boyle JO, Kraus DH, Singh B, Wong RJ, Shah JP, Shah AR. Fine-needle aspiration biopsy of salivary gland lesions in a selected patient population. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg.** 2004;130(6):773-8.
- 24) Costa e Nadanovsky, Teste diagnóstico e rastreamento (Screening) em saúde bucal. In: **Epidemiologia e Bioestatística na Pesquisa Odontológica**, 1^a edn. Luiz, Costa e Nadanovsky. São Paulo: Atheneu; 2005:182-91.
- 25) Costas A, Castro P, Martín-Granizo R, Marrón C, Amigo A. Fine-needle aspiration biopsy (FNAB) for lesions of the salivary glands. **Br J Oral Maxillofac Surg.** 2000;38:539-542.
- 26) Daneshbod Y, Daneshbod K, Khademi B. Diagnostic difficulties in the interpretation of fine needle aspirate samples in salivary lesions: Diagnostic pitfalls revisited. **Acta Cytol.** 2009; 53(1):53-70.
- 27) Das DK, Petkar MA, Al Mane NM, Sheikh ZA, Mallik MK, Anim JT. Role of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of swellings in the salivary gland regions: a study of 712 cases. **Med Princ Pract.** 2004;13(2):95-106.

- 28) Dejmek A, Lindholm K. Fine needle aspiration biopsy of cystic lesions of the head and neck, excluding the thyroid. **Acta Cytol.** 1990;34(3):443-8.
- 29) Dudea SM. Ultrasonography of the salivary glands: what's new? **Med Ultrason.** 2010;12(3):173-4.
- 30) Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR. Surgical Pathology of the Salivary Glands. Philadelphia: WB Saunders; 1991.
- 31) Ellis GL, Auclair PL. Atlas of Tumor Pathology: Tumors of Salivary Glands. Armed Forces Institute of Pathology, 4th edn. Washington: ARP; 2008:10-520.
- 32) Ellis GL, Auclair PL. Tumours of the salivary glands. Atlas of Tumour Pathology. 3 ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1996.
- 33) Elshenawy Y, Youngberg G, Al-Abadi MA. Unusual clinical presentation of cutaneous malignant melanoma metastatic to the parotid gland; initially discovered by fine needle aspiration: case report and review of literature. **Diagn Cytopathol.** 2011;39:373-376.
- 34) Eveson JW, Auclair P, Gnepp DR, El-Naggar AK. Tumours of the Salivary Glands. In: Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors. World Health Organization Classification of Tumors. Barnes EL, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. (eds). Lyon, France: IARC Press; 2005:210-81.
- 35) Fakhry N, Antonini F, Michel J, Penicaud M, Mancini J, et al. Fine-needle aspiration cytology in the management of parotid masses: Evaluation of 249 patients. **Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis** 2012;129:131-5.
- 36) Faquin WC, Powers CN. Essentials in cytopathology. In: **Salivary Gland Cytopathology**. Rosenthal DL. Springer Science: New York; 2008:41-253.

- 37) Ferri E, Pavon I, Armato E, Cavaleri S, Capuzzo P, Ianniello F. Myoepithelioma of a minor salivary gland of the cheek: case report. **Acta Otorhinolaryngol Ital.** 2006;26(1):43-6.
- 38) Filho VJFA, Júnior DC, Sondermann A, Machado MTAS, Carneiro PC, Ferraz AR. Fine needle aspirative biopsy in parotid gland diseases. **Rev Col Bras Cir** 2001;28:189-92.
- 39) Franzén S, Zajicek J. Aspiration biopsy in diagnosis of palpable lesions of the breast. Critical review of 3479 consecutive biopsies. **Acta Radiol Ther Phys Biol.** 1968; 7(4):241-62.
- 40) Gonçalves AJ, Menezes MB, Kavabata NK, Bertelli AAT, Souza e Souza RA, Joelsons D. Punção aspirativa nos tumores das glândulas salivares: especificidade e sensibilidade. **Rev Assoc Med Bras.** 2007;53(3):267-71.
- 41) Handa U, Dhingra N, Chopra R, Mohan H. Pleomorphic Adenoma: cytological variations and potential diagnostic pitfalls. **Diagn Cytopathol.** 2009; 37(1): 11-5.
- 42) Hernández AAH, Pérez JAD, García CA, Herrera LP, Valderrama PA, Vargas LCO. Evaluation of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of câncer of the parotid gland. **Acta Otorrinolaringol Esp.** 2008;59(5):212-6.
- 43) Horn-Ross PL, Ljung BM, Morrow M. Environmental factors and the risk of salivary gland cancer. **Epidemiology.** 1997; 8(4):414-9.
- 44) INCA - **Salivary Gland Tumors.** Revista Brasileira de Cancerologia. 2002;48(1):9-12.
- 45) Ito FA, Vargas PA, Almeida OP, Lopes MA. Salivary gland tumors in a Brazilian population: a retrospective study of 496 cases. **Int J Oral Maxillof Sur.** 2005; 34:533-6.

- 46) Jan IS, Chung PF, Weng MH, Huang MS, Lee YT, Cheng TY, Ko JY, Kuo SH. Analysis of fine-needle aspiration cytology of the salivary gland. **J Formos Med Assoc.** 2008;107(5):364-70.
- 47) Jayaram G, Verma AK, Sood N, Khurana N. Fine needle aspiration cytology of salivary gland lesions. **J Oral Pathol Med.** 1994;23(6):256-61.
- 48) Kechagias N, Ntomouchtsis A, Valeri R, Patrikidou An, Kitikodou K, Xirou P, Destouni C, Vahstsevanos, Antoniades K. Fine-needle aspiration cytology of salivary gland tumors: a 10-year retrospective analysis. **Oral Maxillofac Surg.** 2012;16:35-40.
- 49) Klijanienko J, El Naggar A. Comparative cytologic and histologic study of fifteen salivary Basall-cell tumors: differential diagnostic considerations. **Diagn Cytopathol.** 1999; 21(1): 30-4.
- 50) Klijanienko J, Vielh P. Fine-needle sampling of salivary gland lesions I. Cytology and histology correlation of 412 cases of pleomorphic adenoma. **Diagn Cytopathol.** 1996; 14(3): 195-200.
- 51) Klijanienko J, Vielh P. Salivary carcinomas with papillae: cytology and histology analysis of polymorphous low-grade adenocarcinoma and papillary cystadenocarcinoma. **Diagn Cytopathol.** 1998; 19(4): 244-9.
- 52) Kocian G, Nayagam M, Harris M. Fine needle aspiration cytology of salivary gland lesions: advantages and pitfalls. **Cytopathology.** 1990;1(5):267-75.
- 53) Kun M. A New Instrument for the diagnosis of tumors. Monthly Journal of Medical Science. v. 7, p. 853-854, 1847.
- 54) Layfield LJ, Gopez E, Hirschowitz S. Cost Efficiency analysis for fine-needle aspiration in the workup of parotid and submandibular gland nodules. **Diagn Cytopathol.** 2006;34(11):734-8.

- 55) Layfield LJ. Fine-needle aspiration in the diagnosis of head and neck lesions: a review and discussion of problems in differential diagnosis. **Diagn Cytopathol.** 2007;35(12):798-805.
- 56) Li LJ, Li Y, Wen YM, Liu H, Zhao HW. Clinical analysis of salivary gland tumor cases in West China in past 50 years. **Oral Oncol.** 2008; 44(2):187–92.
- 57) Lussier C, Klijanienko J, Vielh P. Fine-needle aspiration of metastatic nonlymphomatous tumors to the major salivary glands. **Cancer.** 2000;90(6):350-6.
- 58) Magrin J, Kowalski LP, Benevides GM, Andrade WP, Pinto CAL. Tumores de glândulas salivares. In: Kowalski LP, Guimarães GC, Salvajoli JV, Feher O, Antoneli CBG. (Org). **Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia.** São Paulo: Âmbito Editores. 2006. p. 382-387.
- 59) Maier H, Frühwald S, Sommer S, Tisch M. Can preoperative fine needle aspiration of parotid tumors pose problems for a definitive histological diagnosis? **HNO.** 2006(3); 54;166-70.
- 60) Martin HE, Ellis BE. Biopsy by needle puncture and aspiration. **Ann Surg.** 1930;92(2):169-81.
- 61) Martinoli C, Derchi LE, Solbiati L, Rizzato G, Silvestri E, Giannoni M. Color doppler sonography of salivary glands. **Am J Roentgenol.** 1994; 163(4): 933-941.
- 62) Mejía-Velázquez CP, Durán-Padilla MA, Gómez-Apo E, Quezada-Rivera D, Gaitán-Cepeda LA. Tumors of the salivar gland in Mexicans. A retrospective study of 360 cases. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.** 2012;17:e183-9.
- 63) Muniz LB, Franco T, Ramos LM, Faria PR, Loyola AM, Cardoso SV. Oral exfoliative cytology in the diagnosis of histoplasmosis. **Cytopathology.** 2012;23(3):204-5.

- 64) Nguansangiam S, Jesdapatarakul S, Dhanarak N, Sosrisakorn K. Accuracy of fine needle aspiration cytology of salivary gland lesions: routine diagnostic experience in Bangkok, Thailand. **Asian Pac J Cancer Prev.** 2012;13(4):1583-8.
- 65) Nagel H, Hotze HJ, Laskawi R, Chilla R, Droese M. Cytologic diagnosis of adenoid cystic carcinoma of salivary glands. **Diagn Cytopathol.** 1999; 6(20): 358-66.
- 66) Otoh EC, Johnson NW, Olasoji H, Danfillo IS, Adeleke OA. Salivary gland neoplasms in Maiduguri, north-eastern Nigeria. **Oral Dis.** 2005;11(6):386-91.
- 67) Parwari AV, Ali SZ. Diagnostic accuracy and pitfalls in fine-needle aspiration interpretation of Warthin tumor. **Cancer.** 2003;99(3):166-71.
- 68) Postema RJ, van Velthuysen ML, van den Brekel MW, Balm AJ, Peterse JL. Accuracy of fine-needle aspiration cytology of salivary gland lesions in the netherlands cancer institute. **Head Neck.** 2004; 26(5): 418-24.
- 69) Piccioni LO, Fabiano B, Gemma M, Sarandria D, Bussi M. Fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of parotid lesions. **Acta Otorhinolaryngol Ital.** 2011;31:1-4.
- 70) Pinkston JA, Cole P. Incidence rates of salivary gland tumors: results from a population-based study. **Otolaryngol Head Neck Surg.** 1999;120(6):834-40.
- 71) Qizilbash AH, Sianos J, Young JEM, Archibald SD. Fine-needle aspiration biopsy cytology of major salivary glands. **Acta Cytol.** 1985;29(4):503-12.
- 72) Rajwanshi A, Gupta K, Gupta N, Shukla R, Srinivasan R, Nijhawan R, Vasishta R. Fine-needle aspiration cytology of salivary glands: diagnostic pitfalls – revised. **Diagn Cytopathol.** 2006; 34(8):580-4.
- 73) Sadetzki S, Oberman B, Mandelzweig L, Chetrit A, Ben-Tal T, Jarus-Hakak A, et al. Smoking and risk of parotid gland tumors: a nationwide case-control study. **Cancer.** 2008;112(9):1974-82.

- 74) Salaffi F, Carotti M, Argalia G, Salera D, Giuseppetti GM, Grassi W. Usefulness of ultrasonography and color Doppler sonography in the diagnosis of major salivary gland diseases. **Reumatismo**. 2006;58(2):138-56.
- 75) Salgarelli AC, Capparè P, Bellini P, Collini M. Usefulness of fine-needle aspiration in parotid diagnostics. **Oral Maxillofac Surg**. 2009;13(4):185-90.
- 76) Sáenz-Santamaría J, Catalina-Fernandez I. Polymorphous low grade adenocarcinoma of the salivary gland. Diagnoses by fine needle aspiration cytology. **Acta Cytol**. 2004; 48(1): 52-6.
- 77) Schindler S, Nayar R, Dutra J, CWM Bedrossian. Diagnostic challenges in aspiration cytology of the salivary glands. **Semin Diagn Pathol**. 2001;18(2):124-46.
- 78) Schmidt RL, Brian HJ, Wilson AR, Layfield LJ. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology for parotid gland lesions. **Am J Clin Pathol** 2011;136:45-59.
- 79) Shaha AR, Webber C, DiMaio T, Jaffe BM. Needle aspiration biopsy in salivary gland lesions. American Journal Surgery. v. 160, p. 373-376, 1990.
- 80) Sharma G, Jung AS, Maceri DR, Rice DH, Martin SE, Grant EG. US-guided fine-needle aspiration of major salivary gland masses and adjacent lymph nodes: accuracy and impact on clinical decision making. **Radiology**. 2011;259(2):471-8.
- 81) Shintani S, Matsuura H, Hasegawa Y. Fine-needle aspiration of salivary gland tumours. **Int J Oral Maxillofac Surg**. 1997; 26(4):284-6.
- 82) Singh-Nanda KD, Mehta A, Nanda J. Fine-needle aspiration cytology: a reliable tool in the diagnosis of salivary gland lesions. **J Oral Pathol Med**. 2012;41(1):106-12.
- 83) Speight PM, Barrett AW. Salivary gland tumours. **Oral Dis**. 2002;8(5):229-40.
- 84) Spiro RH. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2.807 patients. **Head Neck Surg**. 1986;8(3):177-84.

- 85) Stewart CJ, MacKenzie K, McGarry GW, Mowat A. Fine-needle aspiration cytology of salivary gland: a review of 341 cases. **Diagn Cytopathol.** 2000;22(9):139-46.
- 86) Stramandinoli RT, Sassi LM, Pedruzzi PA, Ramos GHA, Oliveira BV, Ogata DC, Ioshii SO. Accuracy, sensitivity and specificity of fine needle aspiration biopsy in salivary gland tumours: a retrospective study. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.** 2010;15(1):e32-37.
- 87) Tahoun N, Ezzat N. Diagnostic accuracy and pitfalls of preoperative fine needle aspiration cytology in salivary gland lesions. **J Egypt Natl Canc Inst.** 2008;20(4):358-68.
- 88) Tran L, Sadeghi A, Hanson D, Juillard G, Mackintosh R, Calcaterra TC, et al. Major salivary gland tumor: treatment results and prognostic factors. **Laryngoscope.** 1986; 96(10): 1139-44.
- 89) Tian Z, Li L, Wang L, Hu Y, Li J. Salivary gland neoplasms in oral and maxillofacial regions: a 23-year retrospective study of 6982 cases in an eastern Chinese population. **Int J Oral Maxillofac Surg.** 2010;39(3):235-42.
- 90) Vargas PA, Gerhard R, Araújo-Filho VJF, Castro IV. Salivary gland tumors in a brazilian population: a retrospective study of 124 cases. **Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.** 2002;57(6):271-6.
- 91) Vuhahula EA. Salivary gland tumors in Uganda: clinical pathological study. **Afr Health Sci.** 2004;4(1):15-23.
- 92) Wade TV, LiVolsi VA, Montone KT, Baloch ZW. A cytohistologic correlation of mucoepidermoid carcinoma: emphasizing the rare oncocytic variant. **Patholog Res Int.** 2011; 15:xxx-xxx.
- 93) Waldron CA, el-Mofty SK, Gnepp DR. Tumors of the intraoral minor salivary glands: a demographic and histologic study of 426 cases. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.** 1988; 66(3):323-33.

- 94) Wilson RT, Moore LE, Dosemeci M. Occupational exposures and salivary gland cancer mortality among African American and white workers in the United States. **J Occup Environ Med.** 2004;46(3):287-97.
- 95) Wu M. A comparative study of 200 head and neck FNAs performed by a cytopathologist with versus without ultrasound guidance: evidence for improved diagnostic value with ultrasound guidance. **Diagn Cytopathol** 2011;39:743-51.
- 96) Young JA. Diagnostic problems in fine needle aspiration cytopathology of the salivary glands. **J Clin Pathol.** 1994;47(3):193-8.
- 97) Zaleska-Dorobisz U, Kuźniar J, Badowski R, Cudeńko R, Pośpiech L, Moroń K. Usefulness of imaging in the diagnosis of salivary gland diseases. **Pol Merkur Lekarski.** 2005; 19(109): 63-8.
- 98) Zbären P, Vander Poorten V, Witt RL, Woolgar JA, Shahar AR, et al. Pleomorphic adenoma of the parotid: formal parotidectomy or limited surgery? **Am J Surg.** 2013;205:109-18.
- 99) Zheng R, Wang LE, Bondy ML, Wei Q, Sturgis EM. Gamma radiation sensitivity and risk of malignant and benign salivary gland tumors: a pilot case-control analysis. **Cancer.** 2004;100(3):561-7.
- 100) Zurruda S, Alasio L, Tradati N, et al. Fine-needle aspiration of parotid masses. **Cancer.** 1993;72:2306-11.

ANEXO

1. Aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa



Universidade Federal de Uberlândia
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP

Av. João Naves de Ávila, nº 2160 - Bloco A – sala 224 - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG –
CEP 38408-144 - FONE/FAX (34) 3239-4131

ANÁLISE FINAL Nº. 526/11 DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA PARA O PROTOCOLO REGISTRO CEP/UFU
202/11

Projeto Pesquisa: “Punção-biópsia aspirativa por agulha fina: avaliação de acurácia em tumores em tumores de glândula salivar”.

Pesquisador Responsável: Sérgio Vitorino Cardoso

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.
O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 196/96, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução 196/96/CNS, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Data de entrega do Relatório Final: **junho de 2012**.

SITUAÇÃO: PROTOCOLO APROVADO

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

Uberlândia, 12 de agosto de 2011.

Profa. Dra. Sandra Terezinha de Farias Furtado
Coordenadora do CEP/UFU