

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE**

Edna Joana Cláudio Manrique

**AVALIAÇÃO DA EFICIÊNCIA DE TRÊS MÉTODOS UTILIZADOS
COMO CONTROLE DA QUALIDADE DOS EXAMES
CITOPATOLÓGICOS CERVICAIS CLASSIFICADOS COMO
NEGATIVOS NO ESCRUTÍNIO DE ROTINA**

**GOIÂNIA
2007**

Edna Joana Cláudio Manrique

**AVALIAÇÃO DA EFICIÊNCIA DE TRÊS MÉTODOS UTILIZADOS
COMO CONTROLE DA QUALIDADE DOS EXAMES
CITOPATOLÓGICOS CERVICAIS CLASSIFICADOS COMO
NEGATIVOS NO ESCRUTÍNIO DE ROTINA**

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Patologia, Clínica e Tratamento das doenças Humanas.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Rita Goreti Amaral

**GOIÂNIA
2007**

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
(GPT/BC/UFG)

Manrique, Edna Joana Cláudio.
M286a Avaliação da eficiência de três métodos utilizados
como controle da qualidade dos exames citopatológicos
cervicais classificados como negativos no escrutínio
de rotina / Edna Joana Cláudio Manrique. – Goi-
ânia, 2007.
84 f. : il., tabs..

Orientadora: Rita Goreti Amaral.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal
de Goiás, Programa de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde, 2007.

Bibliografia: f.74-77.
Inclui listas de anexos e de abreviaturas.
Anexos.

1. Câncer cervical – Rastreamento 2. Exame cito-
patológico – Controle da qualidade 3. Exame cito-
patológico – Revisão rápida 100% 4. Exame citopatoló-
gico – Revisão aleatória de 10% 5. Exame citopatoló-
gico – Falso-negativo 6. Exame citopatológico – Cri-
tério clínico I. Amaral, Rita Goreti II. Universidade
Federal de Goiás, Programa de Pós-Graduação em
Ciências da Saúde III. Título.

CDU:618.146-006-076

Edna Joana Cláudio Manrique

**AVALIAÇÃO DA EFICIÊNCIA DE TRÊS MÉTODOS UTILIZADOS
COMO CONTROLE DA QUALIDADE DOS EXAMES
CITOPATOLÓGICOS CERVICAIS CLASSIFICADOS COMO
NEGATIVOS NO ESCRUTÍNIO DE ROTINA**

Dissertação defendida no Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás, para obtenção do Título de Mestre, aprovada em 16 de março de 2007, pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:

Prof^a. Dr^a. Rita Goreti Amaral - UFG
Presidente da Banca

Prof. Dr. Marco Túlio Antônio García-Zapata – UFG

Prof^a. Dr^a. Janaína Valadares Guimarães – UFG

Prof^a. Dr^a. Lucimeire Antonelli da Silveira – UFG (Suplente)

Dedico este trabalho...

Aos meus pais, Sebastião (in memoriam) e Adélcia, pelo amor incondicional, dedicação e ensinamentos, presentes em todos os momentos da minha vida.

Ao meu esposo, Aldoem, pelo amor, carinho, incentivo e apoio, fundamentais para essa conquista.

Aos meus filhos, Marina e Humberto, grandes parceiros, razões de entusiasmo e fonte de estímulo.

Agradecimentos

A Deus - Força Maior que me move e me faz acreditar, a cada dia, que existe um motivo, verdadeiramente especial, para tudo o que faço. Força Essa que não me desampara e que me envolve nos momentos em que me sinto só...

A Profa. Dra. Rita Goreti Amaral, grande amiga e mestra, que com dedicação e competência guiou os meus passos na pesquisa científica. Pela confiança, oportunidade de crescimento e pela sua capacidade de doação. Espelho-me em seus ensinamentos... Muito obrigada!!!

Ao Dr. Luiz Carlos Zeferino, nosso consultor científico, pelo apoio, dedicação e sabedoria em todas as etapas deste estudo, sendo um exemplo de profissionalismo.

Aos Professores Dra. Janaína Valadares Guimarães e Dr. Marco Túlio A. García- Zapata, não apenas pelas sugestões apresentadas no exame de qualificação, mas pela grande dedicação e carinho com que o fez.

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde pela dedicação em transmitir seus conhecimentos, contribuindo muito para a minha formação profissional e pessoal.

As minhas colegas e amigas, Suelene B. N. Tavares, Nadja L. A. Souza e Zair B. P. Albuquerque, pelo carinho, amizade e ajuda na realização deste estudo. Sem vocês, com certeza teria sido praticamente impossível.

Aos alunos de iniciação científica Patrícia R. Silva, Diego D. de Souza, Andrielle C. Cardoso, Luciana V. Araújo e Artur B. Valgas pela valiosa colaboração na digitação do banco de dados deste estudo.

A Andrea A. Ribeiro pela colaboração neste estudo.

Aos meus colegas e amigos, do setor de hepatites virais do LACEN, pelas inúmeras vezes que me ajudaram até mesmo quando não imaginavam que o estavam fazendo.

A todos os amigos, funcionários do Laboratório LACEN, pelo carinho e apoio.

A todos os amigos, funcionários do Laboratório Rômulo Rocha da Faculdade de Farmácia/UFG, pelo carinho e apoio.

A todos os amigos, funcionários da Faculdade de Farmácia/UFG, que contribuíram de alguma forma para a realização deste estudo.

A estatística Gislaine Fonsechi-Carvasan, não apenas pela grande ajuda na análise dos dados, mas pela enorme capacidade com que o fez.

Ao Emilson P. Tresvenzol pela valiosa contribuição ao escanear os anexos deste estudo e a Leonice M. F. Tresvenzol pelas dicas oportunas.

Aos meus colegas de mestrado, pela convivência alegre e enriquecedora.

Às minhas irmãs Eliane Joana Cláudio Almeida e Elci Joana Cláudio da Silva, grandes amigas, pelo incentivo e carinho.

A todos meus familiares pelo carinho, apoio e compreensão.

Enfim, agradecer é reconhecer que o Homem jamais poderá lograr para si o dom de ser auto-suficiente; é admitir que houve um momento em que se precisou de alguém, portanto com muito carinho agradeço a todos que direta ou indiretamente contribuíram para esta conquista...

Estrutura da Dissertação

Dissertação apresentada no formato alternativo de disponibilização de dissertações de mestrado e tese de doutorado para obtenção do Título de Mestre ou Doutor, do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás de acordo com o disposto em normas específicas desse programa.

A dissertação inclui uma introdução sobre o tema, os objetivos geral e específicos, três artigos originais – com a descrição da metodologia e resultados obtidos - e, por fim, considerações finais, referências bibliográficas referentes a introdução e anexos.

Este estudo foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) Processo nº 403402/2004-2

Sumário

LISTA DE ANEXOS.....	8
LISTA DE ABREVIATURAS	9
RESUMO	10
ABSTRACT	11
1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS.....	18
2.1. OBJETIVO GERAL	18
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
3. PUBLICAÇÕES	19
3.1. ARTIGO 1 - EVALUATION OF 100% RAPID RESCREENING OF NEGATIVE CERVICAL SMEARS AS A QUALITY ASSURANCE MEASURE	19
3.2. ARTIGO 2 – REVISÃO RÁPIDA DE 100%: UM MÉTODO EFICIENTE NA DETECÇÃO DE FALSO-NEGATIVO EM CITOPATOLOGIA CERVICAL	36
3.3. ARTIGO 3 - A REVISÃO RÁPIDA DE 100% É EFICIENTE NA DETECÇÃO DE RESULTADOS FALSO-NEGATIVOS DOS EXAMES CITOPATOLÓGICOS CERVICAIS E VARIA COM A ADEQUALIDADE DA AMOSTRA: UMA EXPERIÊNCIA NO BRASIL.....	51
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	72
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	74
ANEXOS.....	78

Lista de Anexos

Anexo 1 - Aprovação do comitê de Ética em Pesquisa.....	79
Anexo 2 - Ficha de Requisição e Resultado Citopatológico.....	81
Anexo 3 - Comprovantes do Artigo 3 intitulado "Revisão Rápida de 100%: um método eficiente na detecção de falso-negativo em citopatologia cervical" publicado na Revista Brasileira de Análises Clínicas conforme regulamento do Prêmio do Programa Nacional de Controle da Qualidade (PNCQ).....	83

Lista de Abreviaturas

ASCUS\	<i>Atypical squamous cells of undetermined significance</i>
ASC- US	(Células escamosas atípicas de significado indeterminado)
ASC-H	<i>Atypical squamous cells cannot exclude HSIL</i> (Células escamosas atípicas, não é possível excluir uma HSIL)
LSIL	<i>Low grade squamous intraepithelial lesion</i> (Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau)
HSIL	<i>High grade squamous intraepithelial lesion</i> (Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau)
AGC	<i>Atypical glandular cells</i> (Células glandulares atípicas)
FN	Falso-negativo
IC 95%	Intervalo de confiança a 95%
χ^2	Qui-quadrado
p	Valor-p
SUS	Sistema Único de Saúde
UFG	Universidade Federal de Goiás
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendment
CDC	Center for Disease Control

Resumo

Este estudo comparou a eficiência da revisão rápida de 100%, revisão aleatória de 10% e revisão de esfregaços selecionados com base em critérios clínicos como método de controle interno da qualidade dos esfregaços cervicais negativos no escrutínio de rotina e verificou se os resultados falso-negativos identificados pela revisão rápida variam com a adequabilidade da amostra e com a idade da mulher. Teve como base à população feminina usuária do Sistema Único de Saúde de Goiânia-GO, que se submeteu ao exame citopatológico realizado no Laboratório de Análises Clínicas Rômulo Rocha da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás. Os 5.530 esfregaços classificados como negativos no escrutínio de rotina foram submetidos ao método de revisão rápida de 100%, em seguida, foram selecionados os esfregaços com base em critérios clínicos e 10% do total de esfregaços negativos e submetidos às respectivas revisões. Quatro citologistas se alternaram durante as revisões. Após as revisões os resultados concordantes foram considerados como diagnóstico final, enquanto que, os divergentes foram analisados por um terceiro citologista, que em reunião de consenso definiu o diagnóstico final. Todas as etapas foram às cegas e os resultados classificados de acordo com o Sistema de Bethesda. Para análise estatística as variáveis foram estudadas de maneira descritiva e aplicado o Teste do Qui-quadrado. A revisão rápida de 100% identificou 141 esfregaços suspeitos, desses 84 (59,6%) foram considerados positivos pelo diagnóstico final, dos quais 36 (25,5%) foram classificados como células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), cinco (3,5%) como células escamosas atípicas, não podendo excluir lesão de alto grau (ASC-H), 34 (24,1%) como lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL), seis (4,3%) como lesão intra-epitelial de alto grau (HSIL) e três (2,1%) células glandulares atípicas (AGC). Dos 84 esfregaços suspeitos e confirmados pelo diagnóstico final, 62 (73,8%) foram classificados como satisfatório e 22 (26,2%) satisfatórios, porém com alguma limitação, mas não observou diferença significativa com a idade da mulher. O método de revisão rápida identificou 19 esfregaços como insatisfatórios, desses 16 (84,2%) foram confirmados pelo diagnóstico final. Dos 1.279 esfregaços revisados com base em critérios clínicos, 24 foram considerados alterados. Desses 19 (79,2%) foram confirmados como positivos pelo diagnóstico final, sendo nove (47,3%) classificados como ASC-US, um (5,3%) ASC-H, oito (42,1%) LSIL e um (5,3%) HSIL. Dos 560 esfregaços analisados pela revisão de 10%, 13 foram considerados alterados, desses seis (46,2%) foram confirmados pelo diagnóstico final, sendo quatro (30,8%) classificados como ASC-US, um (7,7%) LSIL e um (7,7%) HSIL. Portanto, a revisão rápida de 100% é uma alternativa mais eficiente na detecção de resultados falso-negativos dos exames citopatológicos, como método de controle interno da qualidade, do que a revisão aleatória de 10% e revisão com base em critérios clínicos. Observou-se, também que a revisão rápida apresentou melhor desempenho quando a amostra foi classificada como satisfatória para análise, porém não varia com a idade da mulher.

Palavras-chave: câncer cervical, controle da qualidade, revisão rápida, falso-negativo.

Abstract

This study compared the efficiency of 100% rapid rescreening, 10% random rescreening and rescreening of smears selected on the basis of clinical criteria as methods of internal quality control of cervical smears classified as negative during routine screening and verified whether the results varies according to the adequacy of the sample and the woman's age group. This study included smears of women who were users of the National Health System in the city of Goiânia, capital of the state of Goiás. Cytopathology was carried out at the *Rômulo Rocha* Laboratory, School of Pharmacy, Federal University of Goiás. Samples were collected using conventional cervical cancer screening techniques. A total of 5,530 smears classified as negative at routine screening were submitted to the 100% rapid rescreening method. In addition, smears were selected based on clinical criteria and were submitted to rescreening. Next, 10% of all negative smears were randomly selected and reviewed. Four cytologists alternated in carrying out the reviews, each sample being reviewed by two of the four. Concordant results were considered as the final diagnosis, while divergent diagnoses were analyzed by a third cytologist, the final diagnosis being defined in a consensus meeting. Cytologists were blinded at all stages and the results were classified according to the Bethesda nomenclature system. For statistical analysis, the variables were evaluated descriptively and were made using the chi-square test. The 100% rapid rescreening method identified 141 suspicious smears, of which 84 (59.6%) were considered positive in the final diagnosis. Of these, 36 (25.5%) were classified as atypical squamous cells of indeterminate significance (ASC-US), five (3.5%) as atypical squamous cells that cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H), 34 (24.1%) as low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), six (4.3%) as high-grade intraepithelial lesion (HSIL), and three (2.1%) as atypical glandular cells (AGC). Of the 84 suspect smears confirmed in the final diagnosis, 62 (73.8%) smears were classified as adequate and 22 (26.2%) as adequate but with some limitation, but it didn't observe significant difference with the woman's age. The rapid rescreening method classified 19 smears as inadequate, and inadequacy was confirmed in the final diagnosis in 16 (84.2%) of these cases. Of the 1,279 smears reviewed on the basis of clinical criteria, 24 were considered abnormal. Of these, 19 (79.2%) were confirmed positive in the final diagnosis, nine (47.3%) being classified as ASC-US, one (5.3%) ASC-H, eight (42.1%) LSIL and one (5.3%) HSIL. Of the 560 smears submitted to 10% random rescreening, 13 were considered abnormal, six (46.2%) of which were confirmed positive in the final diagnosis, four (30.8%) being classified as ASC-US, one (7.7%) LSIL and one (7.7%) HSIL. However, the 100% rapid rescreening method is a more effective option than 10% random rescreening based on clinical criteria for the detection of false-negatives results in cytopathology internal quality control. In addition, it should be noted that rapid rescreening performed better when the sample was classified as adequate for analysis, however no varies according to the woman's age group.

Keywords: cervical cancer; quality control; rapid rescreening; false-negative.

1. Introdução

Um fato bastante relevante para o controle do câncer é que 80% dos casos estão relacionados a causas ambientais, portanto evitáveis. Constantes mudanças nas condições de vida, hábitos e costumes que acompanham o processo de industrialização e urbanização no mundo, somadas ao aumento progressivo da expectativa de vida, são determinantes da exposição da população a fatores de risco ambientais e que interferem no perfil de morbi-mortalidade de uma população (BRASIL, 2002a; BRASIL, 2006).

No Brasil, ao contrário do que ocorre nos países desenvolvidos, as taxas de incidência e mortalidade por câncer do colo do útero continuam elevadas, caracterizando um importante problema de saúde pública. Embora seja uma doença com alta incidência, prevalência e com história natural longa, o que permite identificar as lesões precursoras, que nesta fase de evolução são tratáveis e curáveis ou mesmo podem regredir espontaneamente, impedindo que a lesão torne-se invasiva (ACURI et al., 2002; BRASIL, 2006; CANTOR et al., 2005).

O método de detecção e prevenção do câncer do colo do útero mais utilizado em programas de saúde pública é o exame citopatológico. Entretanto, é necessário que esse exame tenha boa acurácia diagnóstica (MILLER et al., 2000; MANDELBLATT et al., 2002). Desde a década de oitenta, o exame citopatológico vem sofrendo uma série de críticas relacionadas com a alta taxa de resultados falso-negativos que varia de 2% a 62%, o que trouxe questionamento a validade de sua manutenção pelos serviços dos laboratórios clínicos. Cerca de 20% dos resultados citológicos falso-negativos ocorrem por erros de escrutínio e interpretação dos diagnósticos (GAY; DONALDSON; GOELLNER, 1985; GILL, 2005; GUIMARÃES; SILVA, 1995; KAWAGUCHI, 1987; MICHALAS, 2000; SHIRATA; PEREIRA; CAVALIERE, 1998).

Devido às altas taxas de resultados falso-negativos, várias estratégias começaram a ser elaboradas para diminuir o impacto desses resultados. Foram introduzidos novos tipos de instrumentos para otimizar a coleta, como espátulas modificadas a partir do tradicional modelo de Ayre e escovas de vários desenhos, para alcançar mais eficientemente as células da junção escamo-colunar, região onde se localiza a maioria das lesões (PLESSIS et al., 2001; ZEFERINO et al., 2000).

Os fatores relacionados à qualidade da amostra, também, têm sido abordados por alguns estudos como responsáveis por resultados falso-negativos, tais como a não representação de células endocervicais e/ou zona de transformação, a presença de sangue, infiltrado leucocitário e artefatos de fixação que podem prejudicar a análise dos esfregaços (MARTIN-HIRSCH; LIFORD; JARVIS, 1999; MINTZER et al., 1999). Esses fatores normalmente retratam os erros da coleta, que podem também levar a resultados falso-negativos relacionados a erros de escrutínio e de interpretação (GILL, 2005).

Dados relativos à importância dos componentes endocervicais e da zona de transformação são ainda conflitantes. Estudos mostram que as lesões escamosas são mais frequentes nos espécimes que apresentam componentes endocervicais e da zona de transformação (MARTIN-HIRSCH; LIFORD; JARVIS, 1999; MINTZER et al., 1999). Outros estudos não mostraram uma associação entre resultados falso-negativos e ausência de células endocervicais (MITCHELL; MEDLEY, 1995; O'SULLIVAN et al., 1998).

Por outro lado, com relação aos fatores obscurecedores que prejudicam parcialmente a análise dos esfregaços, observou-se que na presença desses podem apresentar maiores taxas de resultados falso-negativos. Assim, a presença de sangue e de processo inflamatório não têm sido sistematicamente associados com a maior frequência de resultados falso-negativos (PHADNIS et al., 2005; SOLOMON; NAYAR, 2005), porém um estudo recente mostrou que são fatores que se associaram de maneira independente com maior risco para resultados falso-negativos (FRANCO et al., 2006).

Ainda, em um estudo observou-se que a frequência dos esfregaços falso-negativos e a sensibilidade do método de controle interno da qualidade foram maiores em esfregaços de mulheres mais jovens. Nesse grupo etário a prevalência de lesão intra-epitelial de baixo grau (LSIL) é alta e diminuem à medida que a idade aumenta (AMARAL et al., 2003).

A razão pela qual deve se preocupar com a qualidade do exame citopatológico é muito séria, pois um resultado falso-positivo ou não diagnosticar uma lesão no caso de um falso-negativo são resultados desastrosos, tanto para a paciente quanto para os serviços públicos de saúde (ARCURI et al., 2002; GUIMARÃES; SILVA, 1995).

O rastreamento sistemático do câncer do colo do útero confere um papel essencial aos laboratórios de citopatologia, tanto pelo volume de atividade quanto pela variedade das lesões evidenciadas. O método exige do profissional grande competência, que deve ser regularmente atualizada, e atributos morais e profissionais que garantam a qualidade do trabalho (ASC, 2001; CDC, 1992; NAGY; COLLINS; WILSON, 1996). Portanto, formas de chegar a uma maior eficiência dos profissionais responsáveis por cada etapa do exame citopatológico são cada vez mais necessárias, desde a coleta até a liberação do exame (ASC, 2001; MODY et al., 2000).

A fim de garantir mais eficiência do exame citopatológico, começaram a surgir programas de controle da qualidade em citopatologia. Esses têm como real propósito prover os meios para o laboratório assegurar o melhor serviço possível à mulher, não só informando resultados corretos, mas também em tempo e formato corretos (ASC, 2001; CDC, 1992; JORDAN, 1992; TARKKANEN et al., 2003). As normas pré-estabelecidas para atender as exigências do programa de controle da qualidade exigem que uma sistematização dos processos laboratorial deva ser detalhada, de fácil interpretação e acessível a todos os funcionários do laboratório (ALVES et al., 1991; BRASIL, 2005; CDC, 1992).

Nos EUA, a CLIA 1988 (The Clinical Laboratory Improvement Amendment of 1988) recomenda a revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos. Os exames reavaliados devem abranger uma parte dos casos de alto risco, segundo os critérios do próprio laboratório (CDC, 1992).

No Brasil, de acordo com a Portaria Conjunta N°92/2001 do Ministério da Saúde, ficou estabelecida a obrigatoriedade da participação no processo de monitoramento interno e externo da qualidade do exame citopatológico, por parte dos laboratórios que realizem exames citopatológicos cérvico-vaginais, para o Sistema Único de Saúde (BRASIL, 2002b).

Os laboratórios deverão adotar práticas que permitam a revisão de pelo menos 10% dos exames realizados, os quais serão selecionados de acordo com os

roteiros de critérios clínicos (hemorragia genital pós-menopausa, sangramento ectocervical de contato, evidências de doenças sexualmente transmissíveis ao exame ginecológico (inclusive HIV), alterações macroscópicas significativas ao exame especular ou à colposcopia, rádio ou quimioterapia prévia, exame citopatológico anterior com alterações atípicas de significado indeterminado, lesões pré-malignas ou malignas escamosas e glandulares); critérios citopatológicos, todos os esfregaços insatisfatórios em decorrência de hemorragia e no mínimo 5% dos esfregaços negativos selecionados aleatoriamente (BRASIL, 2002b).

Dentre os métodos de controle interno da qualidade dos exames citopatológicos, o mais utilizado é a revisão aleatória de 10% dos resultados negativos, no entanto, parece não ser o mais eficiente para detectar as lesões não diagnosticadas no escrutínio de rotina e demanda um tempo adicional de trabalho bastante grande. Todavia, pelo simples fato de revisar apenas 10% dos exames, é um método que tem restrições (DUDDING et al., 2001; MELAMED; FLEHINGER, 1992).

Atualmente, outros métodos de controle interno da qualidade em exames citopatológicos estão sendo avaliados; entretanto, eles se diferem significativamente em custo e eficiência. Alguns métodos de abordagem para a redução de falso-negativos são desenvolvidos através de sistemas automatizados para o reconhecimento de padrões citológicos de interesse de diagnóstico. Ainda que apresentem bons resultados em relação ao método de revisão aleatória de 10%, os sistemas automatizados podem ser efetivos apenas para laboratórios de grande porte, devido ao alto custo dos equipamentos e de sua operacionalização (ANDREW; RENSHAW, 2003; BERGERON, 2000).

Outros estudos têm mostrado como alternativa para a redução dos resultados falso-negativos o método de revisão rápida de 100% (AMARAL et al., 2005; DUDDING et al., 2001; MICHELOW; MCKEE; HLONGWANE, 2006). Esse método foi descrito pela primeira vez em 1957 nos Estados Unidos, com o objetivo de substituir o método padrão de escrutínio, porém não foi utilizado. Só teve popularidade ao ser introduzido no Reino Unido como método de controle da qualidade, na década de 1990 (BAKER; MELCHER, 1991; LEMAY; MEISELS, 1999).

O método de revisão rápida de 100% consiste em revisar rapidamente todos os esfregaços classificados previamente como negativos no escrutínio de rotina. Esse método parece ser mais eficiente na detecção de resultados falso-negativos

quando comparado com o método de revisão de 10% (AMARAL et al., 2005; DIEHL; PROLLA, 1998; DUDDING et al., 2001; LEMAY; MEISELS, 1999; MICHELOW; MCKEE; HLONGWANE, 2006).

Diehl, Prolla (1998) mostraram que a revisão rápida de 100% detectou mais esfregaços falso-negativos do que a revisão aleatória de 10% e a revisão com base em critérios clínicos. Do total 2.024 esfregaços classificados como negativos no escrutínio de rotina, a revisão rápida suspeitou de 99 esfregaços, desses 43 foram classificados como atipia escamosa de significado indeterminado (ASCUS), 14 como (LSIL) e um carcinoma invasor confirmados pelo diagnóstico final. Nenhum caso falso-negativo foi identificado pela revisão aleatória de 10% e apenas dois casos foram identificados pela revisão de critérios clínicos e confirmados como ASCUS pelo diagnóstico final.

Outro estudo comparando a revisão rápida de 100% com a revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos observou que a revisão rápida detectou 329 esfregaços suspeitos, e a revisão detalhada confirmou 43 casos falso-negativos, dos quais, 36 foram classificados como ASCUS e sete LSIL. Aproximadamente a cada sete esfregaços suspeitos, um foi confirmado pela revisão detalhada. Os autores concluíram que a revisão rápida, apesar do grande número de falso-positivos, é um método mais eficiente de garantia da qualidade do que a revisão aleatória de 10% (LEMAY; MEISELS, 1999).

Dudding et al. (2001) em um estudo comparativo realizado entre vários laboratórios, avaliaram as técnicas e o tempo da revisão rápida, o desempenho dos indivíduos e o limite de trabalho diário. Os autores concluíram que o tempo de 60 segundos para revisão por lâmina apresentou bons resultados em relação ao tempo de 30 e 120 segundos. Sugeriram ainda que cada revisor não deveria ultrapassar 50 lâminas por sessão de leitura rápida, e que os mesmos deveriam ser cuidadosamente treinados, pois, este método exige grande experiência e habilidade do revisor responsável por esta tarefa.

Amaral et al. (2005) compararam o desempenho dos métodos de revisão rápida de 100% e revisão de 10% dos esfregaços negativos, a revisão rápida de 100% apresentou uma sensibilidade de 73,5% e especificidade de 98,6%, ao passo que a revisão de 10% apresentou sensibilidade de 40,9% e especificidade de 98,8% e concluíram que o método de revisão rápida de 100% é uma alternativa mais eficiente para reduzir as taxas de falso-negativos dos exames citopatológicos.

Em resumo, um dos grandes problemas que os laboratórios de citopatologia enfrentam em sua rotina são as altas taxas de falso-negativos. O método de revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos, bem como a revisão com base em critérios clínicos não tem demonstrado bom desempenho na detecção de resultados falso-negativos. Entretanto, há evidências de que o método de revisão rápida de 100% detecta mais resultados falso-negativos.

Porém, é necessária uma avaliação comparativa mais detalhada entre esses métodos de revisão para identificar aquele que oferece melhor eficiência na garantia interna de qualidade dos exames citopatológicos. Assim, o objetivo deste estudo foi comparar a eficiência dos métodos de revisão rápida de 100%, revisão com base em critérios clínicos e revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos da rotina na detecção de resultados falso-negativos.

Espera-se que os resultados desse estudo possam servir de subsídios na escolha da melhor metodologia a ser implementada como método de controle interno da qualidade na rotina dos Laboratórios. Conseqüentemente, contribuirá para a redução dos resultados falso-negativos e dará também maior segurança às mulheres com resultados negativos que participam dos programas realizados no rastreamento do câncer do colo do útero.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Comparar a eficiência dos métodos de revisão rápida de 100%, revisão com base em critérios clínicos e revisão aleatória de 10% como método de controle interno da qualidade dos esfregaços cervicais previamente negativos no escrutínio de rotina.

2. 2. Objetivos específicos

2.2.1 - Comparar a frequência dos resultados falso-negativos dos esfregaços citopatológicos no escrutínio de rotina identificados através dos métodos de revisão rápida de 100%, revisão com base em critérios clínicos e revisão aleatória de 10% de acordo com o diagnóstico final;

2.2.2 - Verificar se a frequência dos resultados falso-negativos identificados através do método de revisão rápida de 100% varia com a adequabilidade da amostra atribuída pelos citologistas durante o escrutínio de rotina;

2.2.3 - Verificar se a frequência dos resultados falso-negativos identificados através dos métodos de revisão rápida de 100% varia com a idade da mulher.

3. Publicações

3.1. Artigo 1 - Evaluation of 100% Rapid Rescreening of Negative Cervical Smears as a Quality Assurance Measure

Manrique, Edna Joana Cláudio; Amaral, Rita Goreti; Souza, Nadja Lindany Alves;
Tavares, Suelene Brito do Nascimento; Albuquerque, Zair Benedita Pinheiro;
Zeferino, Luiz Carlos

Publicado na Revista Cytopathology em junho 2006, 17:116-120.

Evaluation of 100% Rapid Rescreening of Negative Cervical Smears as a Quality Assurance Measure

Manrique, Edna Joana Cláudio¹; Amaral, Rita Goreti²; Souza, Nadja Lindany Alves¹; Tavares, Suelene Brito do Nascimento¹; Albuquerque, Zair Benedita Pinheiro¹; Zeferino, Luiz Carlos³

¹ School of Pharmacy, Federal University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil

² School of Pharmacy, Federal University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil

³ Department of Medical Sciences, School of Medicine, State University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil

Corresponding author:

Dr. Luiz Carlos Zeferino

Rua Alexander Fleming 101

Zip code: 13083-881

Campinas-SP, Brazil.

Telephone: 55 19 3788-9305

Fax: 55 19 3289-9302.

E-mail: zeferino@caism.unicamp.br

Summary

Objective: The objective of this study was to compare the performance of 100% rapid rescreening, 10% random rescreening and the review of smears selected on the basis of clinical criteria, as a method of internal quality control of cervical smears classified as negative during routine screening. **Methods:** A total of 3,149 smears were analyzed, 173 of which were classified as positive and 2,887 as negative, while 89 smears were considered unsatisfactory. The smears classified as negative were submitted to 100% rapid rescreening, 10% random rescreening, and rescreening based on clinical criteria. The rescreening stages were blinded and results were classified according to the Bethesda 2001 terminology. Six cytologists participated in this study, two of whom were responsible for routine screening while the other four alternated in carrying out rescreening so that no individual reviewed the same slide more than once. **Results:** The 100% rapid rescreening method identified 92 suspect smears, of which 42 were considered positive at final diagnosis. Of the 289 smears submitted to the 10% rescreening method, 4 were considered abnormal but only one was confirmed positive in the final diagnosis. Of the 690 smears rescreened on the basis of clinical criteria, 10 were considered abnormal and 8 received a positive final diagnosis. **Conclusions:** The 100% rapid rescreening method is more efficient at detecting false negative results than 10% random rescreening or rescreening on the basis of clinical criteria, and is recommended as an internal quality control method.

Keywords: cervical cancer, cervical cytology, quality control, rapid screening, 10% random rescreening

Introduction

Although cytopathology is the most commonly used method worldwide for screening precursor lesions of cervical cancer, it is susceptible to errors in sample collection, in assessment and in the interpretation of results that may compromise its sensitivity and specificity. Ever since the 1980's, the method has undergone a series of criticisms because of its high rate of false negative results that varies between 2% and 62%.¹⁻³

In order to minimize the rate of false negative results, some recommendations need to be implemented. There is a need for improvement in sample collection techniques and in the internal quality control of laboratories, including the participation of relevant staff members in continued education programs, individual excellence and proficiency tests.⁴⁻⁷ The purpose of internal quality control in gynecological cytopathology is to identify false negative cases that failed to be identified during routine screening.⁸

The most commonly adopted method for quality assurance of cytopathology exams is the random rescreening of 10% of smears that have initially been classified as negative, but this method has proved inefficient at reducing false negative rates.⁹⁻¹⁵ Another alternative is to select smears for revision on the basis of clinical criteria, since these cases may be associated with a greater prevalence of abnormal results that would be more subject to error and, consequently, would lead to a greater number of false negative results.^{7,12,16,17}

Other studies have shown that an efficient method for detecting false negative results is the 100% rapid rescreening of negative smears. This method seems to have a better cost-benefit ratio.¹⁸⁻²⁴

In summary, a problem faced by cytopathology laboratories is the high rate of false negative results, and 10% random rescreening of negative smears has proved to be an inefficient method of guaranteeing good internal quality control. However, there is evidence that the selection of smears on the basis of clinical criteria results in a good performance. Therefore, the objective of this study was to compare the performance of 100% rapid rescreening, 10% random rescreening and rescreening on the basis of clinical criteria, as methods for the internal quality control of cervical smears classified as negative during initial routine assessment.

Methods

This study was carried out at the *Rômulo Rocha* laboratory of the School of Pharmacy, Federal University of Goiás, Brazil, and received the approval of the institution's internal review board prior to initiation. Between March and June 2005, 3,149 cervical smears were analyzed, of which routine screening had evaluated 173 as positive, 2,887 as negative, and 89 as being unsatisfactory. Smears classified as negative were submitted to the three rescreening methods, according to the following protocol:

1. The 100% rapid rescreening method, using 10X magnification and the Turret technique, within a time limit of one minute per smear.¹⁹ In this rescreening method, the smears were classified as negative or suspect, and the cytologists had undergone prior training. Although Step screening seems to perform better than the Turret technique¹⁹, in our laboratory the cytologists presented the best performance with Turret during training and therefore we preferred this technique.

2. Rescreening of 10% of the smears randomly selected from those that had previously been classified as negative in approximately the same time as that used for routine screening (a mean of five minutes) and classified according to the abnormality found.
3. Review of smears selected on the basis of clinical criteria, established as: postmenopausal genital hemorrhage, ectocervical contact bleeding, evidence of sexually transmitted diseases (STD) diagnosed during gynecological examination, abnormal cervix detected by visual inspection, macroscopic abnormalities detected during colposcopy, previous radiotherapy or chemotherapy, or prior abnormal cytopathology examination. The time used for this review was approximately the same as for the routine screening (a mean of five minutes) and results were classified according to the abnormality found.

In the case of 10% random rescreening and rescreening based on clinical criteria, no previous training was understood to be necessary since these re-evaluations are routinely carried out in the laboratory as a method of internal quality control.

All smears identified as suspect or abnormal in any one of the review were submitted to thorough rescreening and were analyzed by other two cytologists. Concordant results were considered the final diagnosis. When results were discordant, the smears were reviewed by a third cytologist and the final diagnosis was defined in a consensus meeting.

The different rescreening stages were blinded and the results were classified according to the Bethesda 2001 terminology.²⁵ Six cytologists participated in this study, two of whom were responsible for the routine screening of smears in the

laboratory, while the other four alternated in carrying out the revisions in such a way that no single individual ever reviewed the same slide more than once.

Results

The 100% rapid rescreening method identified 92 suspect smears, of which 42 were considered positive in the final diagnosis. Of the 289 smears submitted to 10% random rescreening, four were considered abnormal, but only one received a positive final diagnosis. Of the 690 smears submitted to rescreening on the basis of clinical criteria, ten were considered abnormal, of which eight received a positive final diagnosis. Of the eight positive smears that underwent review based on clinical criteria, the criteria was the presence of an STD and an abnormal cervix in 3 cases out of a total of 149 smears with this information; the presence of an STD alone in another 3 cases (from a total of 297 cases with this criterion); and an abnormal cervix alone in 2 cases (out of 218 cases with this information), (Table 1).

Of the 42 false negative smears detected by 100% rapid rescreening, 19 were classified as atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US), 2 as atypical squamous cells cannot exclude high-grade lesion (ASC-H), 19 as low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), and 2 as high-grade squamous intra-epithelial lesion (HSIL). Of the four smears considered abnormal by 10% random rescreening, only one received a positive final diagnosis, and was classified as LSIL. Of the 10 smears rescreened on the basis of clinical criteria, eight received a positive final diagnosis, three of which were classified as ASC-US and five as LSIL (Table 2).

The 42 abnormal smears that were not detected during routine screening, but were detected during 100% rapid rescreening and received a positive final diagnosis, represented 19.5% of the total of 215 positive smears in the study population. The

majority of false negative smears received a final diagnosis of ASC-US/H (9.8%), followed by LSIL (8.8%), only 0.9% being classified as HSIL. No additional cases of squamous carcinoma or glandular atypia were identified (Table 3).

Discussion

The results of this study show that 100% rapid rescreening was capable of detecting five times more false negative smears than rescreening based on clinical criteria, and 42 times more than 10% random rescreening.

The prevalence of lesions identified during the initial evaluation was 5.5%, and 100% rapid rescreening detected a further 1.3% of lesions. The 10% random rescreening method and rescreening on the basis of clinical criteria detected a further 0.03% and 0.25% of lesions, respectively. The only false negative smear identified in the 10% random rescreening, and six of the eight smears identified in rescreening based on clinical criteria were also identified as suspect during 100% rapid rescreening. These results are consistent with those of previous studies.^{13,15,18,20,21}

One study comparing 100% rapid rescreening, 10% random rescreening and rescreening based on clinical criteria showed that 100% rapid rescreening identified 99 suspect smears, of which 43 were ASCUS/AGUS, 14 LSIL and there was one case of invasive cancer, confirmed in the final diagnosis. No false negative case was identified by the 10% rescreening method and only two cases were identified by rescreening on the basis of clinical criteria and confirmed as ASC in the final diagnosis.²⁰

Another study detected 329 suspect smears, and a subsequent thorough review confirmed 43 false negative cases, of which 36 were classified as ASCUS and 7 LSIL. Approximately one in every seven suspect smears was confirmed positive

following meticulous rescreening. The authors concluded that rapid rescreening of all negative smears is a more efficient method of assurance quality control than 10% random rescreening.²²

In our study, one of every two suspect smears detected by 100% rapid rescreening was confirmed in the final diagnosis, which means that the frequency of false positive results in rapid rescreening was much lower than that reported in the above-mentioned study.²²

In another study, the authors found a significant number of false negatives (120 ASCUS, 27 LSIL and 14 HSIL) compared to 10% random rescreening (21 ASCUS, 4 LSIL and 1 HSIL) and review of clinical criteria (19 ASCUS and 5 LSIL). No statistically significant difference was observed between the false negative results identified during 10% rescreening and during rescreening based on clinical criteria, suggesting that the errors made during routine screening are not more frequent in high risk patients, although the prevalence of lesions is greater.¹³. These data are in agreement with the results of our study, in which, of the 690 smears that had clinically relevant information, only eight were confirmed as abnormal in the final diagnosis. This may be explained by the fact that the staff member responsible for the routine screening was aware of the relevant information available for that individual patient and paid greater attention to the exam, and this may have resulted in a lower rate of false negative results.

Although the objective of this study was not to analyze the cost-benefit ratio, we observed that these three methods of internal quality control require practically no investment; the equipment is the same as that routinely used in the laboratory and the operational cost is relatively low. With respect to the time dedicated to quality control, we observed that to rescreen 690 smears based on clinical criteria, which

required a mean of five minutes for each smear, around 3,450 minutes were spent, which is more than sufficient time in which to carry out rescreening of all the negative smears (2,887) using 100% rapid rescreening as a method of internal quality control. On the other hand, 289 smears were sent for 10% random rescreening which required 1,445 minutes, half the time required to rapidly rescreen 100% of the negative smears. In an editorial published in *Acta Cytologica*, in which the cost-benefit ratio of the various alternative methods of rescreening was compared, 100% rapid rescreening was the method that detected most false negative cases with the lowest cost.²³

Our laboratory had adopted 10% random rescreening and rescreening based on clinical criteria as an internal quality control method. However, based on the results of this study, we are now reviewing the advantages of implementing 100% rapid rescreening. First, the fact that all negative smears would be reviewed in only one minute increases the chance of identifying false negative smears when compared with the two other methods, and stimulates the person responsible for the routine screening to be more attentive and to concentrate more. Secondly, it was possible to identify the principal divergences between the team members in relation to the adequacy of the sample and inter-observer variability, principally with respect to borderline diagnoses, consequently also motivating the institution to implement a program of continued education in the laboratory.

Acknowledgments: The authors would like to thank all the staff at the Rômulo Rocha Laboratory of the School of Pharmacy, particularly Gislaine A. Fonsechi-Carvasan and Andrea Alves Ribeiro, for their valuable collaboration during this study.

Sponsoring agency: DECIT/SCTIE/MS-National Council for the Development of Science and Technology (CNPq), grant #403402/2004-2.

References

1. Bosch MMC, Rietveld SPEM, Boon ME. Characteristics of false negative smears. *Acta Cytol* 1992; 36:711-6.
2. Mitchell H, Medley G. Differences between Papanicolaou smears with correct and incorrect diagnoses. *Cytopathol* 1995; 6:368-75.
3. Michalas SP – The Pap Test: George N. Papanicolaou (1883-1962) A screening test for the prevention of cancer of uterine cervix. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio* 2000; 90: 135-8.
4. Doornewaard H, Seijp H, Woudt JMC, et al. Negative cervical smears before CIN/3 carcinoma. Reevaluation with the PAPNET testing system. *Acta Cytol* 1997; 41:74-78.
5. Mody DR, Davey DD, Branca M, Raab SS, Schenck UG, Stanley MW et al. Quality Assurance and Risk Reduction Guidelines. *Acta Cytol* 2000; 44:496-507.
6. ASC. American Society of Cytopathology – Cervical Cytology Practice Guidelines. *Acta Cytol* 2001; 45:201-6.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Prevenção do Câncer do Colo do Útero. Manual Técnico para Laboratórios. Brasília, DF, 2002: 19 p.
8. Arcuri RA, Cunha KCFC, Alves EC, Castro AA, Maciel RA, Rosmanino AC et al. Controle interno da qualidade em citopatologia ginecológica: um estudo de 48.355 casos. *J Bras Patol Med Lab* 2002; 38:141-7.
9. Kraemer BB. Quality assurance activities of the College of American Pathologist. *Acta Cytol* 1989; 33:343-8.
10. CDC. Center For Disease Control - Regulations for Implementing the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988: A Summary. *MMWR* 1992; 17p.

11. Melamed MR e Flehinger BJ. Reevaluation of quality assurance in the cytology laboratory. *Acta Cytol* 1992: 36:461-5.
12. Tabbara SO, Sidawy MD. Evaluation of the 10% rescreen of negative gynecologic smears as a quality assurance measure. *Diag Cytopathol* 1996: 14:84-6.
13. Baker A , Melcher D , Smith R. Role of rescreening of cervical smears in internal quality control. *J Clin Pathol* 1995: 48:1002-4.
14. Melamed MR. Rescreening for Quality Control in Cytology. *Acta Cytol* 1996: 40:12-3.
15. Dudding N. Rapid Rescreen: A Viable Alternative to 1:10 ? *Diag Cytopathol* 2001: 24:219-21.
16. Alves VAF, Lima APN, Utagawa ML, Maeda MYS. Programa de controle de qualidade em citologia ginecológica do Instituto Adolfo Lutz: estratégias e análise crítica dos resultados de sua implantação-piloto. *Rer Ass Méd Brasil* 1991: 37:36-42.
17. Helfand M, O'Connor GT, Zimmer-Gembeck M, Beck JR. Effect of the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA 88) on the incidence of invasive cervical cancer. *Med Care* 1992: 30:1067-82.
18. Amaral RG, Zeferino LC, Hardy E, Westin MCA, Martinez EZ, Montenor EBL. Quality assurance in cervical smears: 100% rapid rescreening versus 10% random rescreening. *Acta Cytol* 2005: 49:244-248.
19. Dudding N, Hewer EM, Lancucki L, Rice S. Rapid screening: a comparative study. *Cytopathol* 2001: 12:235-48.
20. Diehl ARS e Prolla JC – Rapid rescreening of cervical smears for internal quality control. *Acta. Cytol* 1998: 42:949-53.

21. Farrell DJ, Bilkhu S, Gibson LM, Cummings L, Wadhra V. Rapid screening of cervical smears as a method of internal quality control, for how long should we rescreen? *Acta Cytol* 1997; 41:251-60.
22. Lemay C, Meisels, A. – 100% Rapid (Partial) Rescreening for Quality Assurance. *Acta Cytol* 1999; 43:86-8.
23. Hutchinson ML. Assessing the costs and benefits of alternative rescreening strategies. *Acta Cythol* 1996; 40:4-8.
24. Arbyn M. Detection of false negative pap smears by rapid reviewing. *Acta Cytol* 2000; 44:497-57.
25. Solomon D, Nayar R. – *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*, Springer-Verlag New York, Inc 2004; 191p.

Table 1
Abnormal smears detected at 100% rapid rescreening, 10% random rescreening and rescreening according to clinical criteria

Category	n
<i>Total number of smears in the study</i>	3,149
Smears positive during routine screening	173
Unsatisfactory smears	89
<i>Smears submitted to 100% rapid rescreening</i>	2,887
Negative in 100% rapid rescreening	2,795
Suspect in 100% rapid rescreening	92
Positive in the final diagnosis	42
<i>Smears submitted to 10% random rescreening</i>	289
Abnormal in 10% random rescreening	04
Positive in the final diagnosis	01
<i>Smears submitted to rescreening based on clinical criteria</i>	690
Abnormal in rescreening based on clinical criteria	10
Positive in the final diagnosis	08
Positive / information of abnormal cervix	3/218
Positive / information of STD	3/297
Positive/information on abnormal cervix and STD	2/149

Table 2

Smears considered suspect in 100% rapid rescreening, abnormal in 10% random rescreening and in rescreening based on clinical criteria, confirmed in the final diagnosis

Rescreening	Number of cases
100% rapid rescreening	
Suspect cases	92
Confirmed in the final diagnosis	42
ASC-US	19
ASC-H	02
LSIL	19
HSIL	02
10% random rescreening	
Abnormal cases	04
Confirmed in the final diagnosis	01
LSIL	01
Rescreening based on clinical criteria	
Abnormal cases	10
Confirmed in the final diagnosis	08
ASC-US	03
LSIL	05
ASC-US- Atypical Squamous Cells of undetermined significance	
ASC-H- Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL	
LSIL- Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion	
HSIL- High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion	

Table 3**Abnormal results found in the initial evaluation and in 100%****rapid rescreening: 215/3149 smears**

Diagnosis	Routine Screening	Rapid Rescreening	Total
ASC-US	64 (2.03%)	19 (0.60%)	83 (2.6%)
ASC-H	05 (0.16%)	02 (0.06%)	07 (0.2%)
LSIL	65 (2.06%)	19 (0.60%)	84 (2.7%)
HSIL	32 (1.02%)	02 (0.06%)	34 (1.1%)
Invasive cancer	01 (0.03%)	—	01 (0.03%)
AGC	08 (0.25%)	—	08 (0.25%)
Total	173 (5.5%)	42 (1.3%)	215 (6.8%)

ASC-US- Atypical Squamous Cells of undetermined significance

ASC-H- Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL

LSIL- Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion

HSIL- High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion

AGC- Atypical glandular cells

3.2. Artigo 2 – Revisão Rápida de 100%: um método eficiente na detecção de falso-negativo em citopatologia cervical

Edna Joana Cláudio Manrique; Rita Goreti Amaral; Nadja Lindany Alves Souza; Suelene Brito do Nascimento Tavares; Zair Benedita Pinheiro Albuquerque; Gislaine Fonsechi-Carvasan; Luiz Carlos Zeferino

Publicado na Revista Brasileira de Análises Clínicas 2007,39(2):99-101.

(Prêmio PNCQ /2006 - categoria de “MELHOR TRABALHO SOBRE CONTROLE DE QUALIDADE”)

Revisão Rápida de 100%: um método eficiente na detecção de falso-negativo em citopatologia cervical*

100% Rapid Rescreening: an efficient method at detecting false negative cervical cytopathology

Edna Joana Cláudio Manrique¹; Rita Goreti Amaral²; Nadja Lindany Alves Souza³; Suelene Brito do Nascimento Tavares³; Zair Benedita Pinheiro Albuquerque³; Gislaine Fonsechi-Carvasan⁴; Luiz Carlos Zeferino⁵

¹Aluna de Mestrado do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Goiás

²Professora, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás

³Citologista, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás

⁴Estatística, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas

⁵Professor, Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas

Apoio Financeiro: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) 403402/2004-2.

*Laboratório de Análises Clínicas Rômulo Rocha da Faculdade Farmácia da Universidade Federal de Goiás. Estes resultados estão vinculados a Dissertação de Mestrado da primeira autora.

Endereço para correspondência:

Dr^a Rita Goreti Amaral

Av. Belo Horizonte Qd 39 Lt 04, Setor Jaó

CEP-74 673-020, Goiânia-GO

E-mail: amaral@farmacia.ufg.br

RESUMO

Este estudo teve como objetivo comparar o desempenho da revisão rápida de 100%, revisão aleatória de 10% como métodos de controle interno da qualidade dos esfregaços cervicais negativos no escrutínio de rotina. Foram analisados 3.149 esfregaços desses, 173 foram classificados como positivos, 2.887 como negativos e 89 esfregaços insatisfatórios. Os esfregaços classificados como negativos foram submetidos aos métodos de revisão rápida de 100% e revisão aleatória de 10%. A revisão rápida de 100% identificou 92 esfregaços suspeitos, desses 42 foram considerados positivos pelo diagnóstico final. Dos 289 esfregaços encaminhados para a revisão de 10%, quatro foram considerados alterados, mas apenas um foi confirmado como positivo pelo diagnóstico final. A revisão rápida de 100% é mais eficiente na detecção de resultados falso-negativos do que a revisão aleatória de 10% e pode ser recomendado como método de controle interno da qualidade.

Palavras chave: câncer do colo uterino, controle da qualidade, revisão rápida, revisão aleatórias de 10% , esfregaço falso-negativo.

SUMMARY

The aim of this study was to compare the performance of the 100% rapid rescreening and the 10% random rescreening as methods for internal quality control of cervical smears classified as negative during routine screening. A total of 3,149 smears were analyzed, 173 were classified as positive and 2,887 as negative, while 89 smears were considered unsatisfactory. The smears classified as negative were submitted to the 100% rapid rescreening and the 10% random rescreening. The 100% rapid rescreening method identified 92 suspect smears, where 42 were considered positive as final diagnosis. Of the 289 smears submitted to the 10% rescreening method, 4 were considered abnormal, but only one was confirmed positive as the final diagnosis. The 100% rapid rescreening method is more efficient to detect false negative results than the 10% random rescreening and should be recommended as an internal quality control method.

Keywords: cervical cancer, quality control, rapid screening, 10% random rescreening, false negative smear.

Introdução

É consenso mundial que o câncer invasivo de colo uterino pode ser evitado através do diagnóstico precoce e tratamento de suas lesões precursoras. Para esse fim, o exame citopatológico é o método mais utilizado para o rastreamento dessas lesões, pela sua sensibilidade, simplicidade e baixo custo (Koss, 1989; Mandelblant *et al.*, 2002). Porém, desde a década de oitenta vem sofrendo uma série de críticas relacionadas à alta taxa de resultados falso-negativos, que variam de 2% a 62%, os quais são atribuídos principalmente a erros de coleta, escrutínio e interpretação dos resultados (Bosch, 1992; Mitchell & Medley, 1995; Michalas, 2000). Os resultados falso-negativos limitam o diagnóstico preciso da doença e postergam o início da terapêutica, com graves conseqüências para a paciente (Arcuri *et al.*, 2002).

Na tentativa de minimizar os resultados falso-negativos, algumas recomendações são necessárias: melhoria na técnica de coleta, otimização do controle interno da qualidade dos laboratórios com a participação dos profissionais nos programas de educação continuada, aprimoramento individual e teste de proficiência (Doornewaard *et al.*, 1997; Mody *et al.*, 2000; ASC, 2001; Brasil, 2002). O controle interno da qualidade em citopatologia ginecológica visa identificar casos falso-negativos não identificados no escrutínio de rotina e prover meios para o laboratório assegurar o melhor serviço possível à mulher, não só informando resultados corretos, mas também em tempo e formato correto (CDC, 1992; Mody *et al.*, 2000; ASC, 2001; Arcuri *et al.*, 2002).

O método mais adotado como controle interno da qualidade dos exames citopatológicos é a revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos, mas não tem demonstrado ser eficiente para reduzir os índices de falso-negativos (Kraemer, 1989; CDC, 1992; Melame & Flehinger, 1992; Tabbara & Sidawy, 1996; Baker *et al.*, 1995; Melamed, 1996; Dudding, 2001).

No Brasil, de acordo com a Portaria Conjunta N°92/2001 do Ministério da Saúde, ficou estabelecido as normas do controle da qualidade do exame citopatológico cervical, onde os laboratórios deverão adotar práticas que permitam a revisão de pelo menos 10% dos exames realizados que deverão ser selecionados de acordo com os roteiros de critérios clínicos e citopatológicos, todos os esfregaços insatisfatórios em decorrência de hemorragia, esfregaços negativos aleatórios totalizando, no mínimo 5% do total dos exames realizados (Brasil, 2002).

Outro método que tem sido abordado com a finalidade de minimizar os resultados falso-negativos é a revisão rápida de 100% de todos os esfregaços interpretados previamente como negativos (Baker, 1991; Faraker, 1993; Faraker, 1996; Dudding *et al.*, 2001; Faraker, 2001). Esse método consiste em escrutinar rapidamente durante 30 a 120 segundos todos os esfregaços interpretados previamente como negativos. Após a revisão rápida, os esfregaços identificados como suspeitos são submetidos a uma revisão detalhada por um profissional experiente, que determinará o diagnóstico final (Baker *et al.*, 1995; Dudding *et al.*, 2001; Amaral *et al.*, 2005). Outros estudos mostraram que a revisão rápida de 100% dos esfregaços negativos é uma alternativa eficiente na detecção de resultados falso-negativos além de apresentar melhor relação custo-benefício (Hutchinson, 1996; Arbyn, 2000; Amaral *et al.*, 2005).

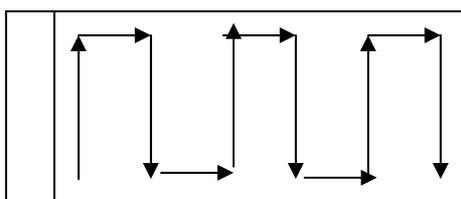
Em resumo, um dos problemas que os laboratórios de citopatologia enfrentam é a alta taxa de resultados falso-negativos e a revisão de 10% dos esfregaços negativos não tem demonstrado eficácia enquanto método de controle interno da qualidade. Assim, este estudo teve como objetivo comparar o desempenho da revisão rápida de 100% e revisão aleatória de 10% como método de controle interno da qualidade dos esfregaços cervicais negativos no escrutínio de rotina.

Material e métodos

Este estudo foi realizado no Laboratório de Análises Clínicas Rômulo Rocha da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa dessa instituição. No período de março a junho 2005 foram analisados 3.149 esfregaços dos quais o escrutínio de rotina classificou 173 esfregaços positivos, 2.887 negativos e 89 esfregaços insatisfatórios.

Os esfregaços classificados como negativos pelo escrutínio de rotina foram submetidos à revisão rápida de 100% e revisão aleatória de 10%, conforme o seguinte roteiro:

1-Revisão rápida de 100%, utilizando a objetiva de 10X e a técnica Turret (Dudding *et al.*, 2001), no tempo médio de um minuto, conforme esquema abaixo:



2- Revisão de 10% dos esfregaços negativos selecionados aleatoriamente, utilizando tempo similar ao escrutínio de rotina (em média cinco minutos) e classificado de acordo com a alteração encontrada.

Para a realização da revisão rápida de 100%, a equipe foi previamente treinada, enquanto que, para a revisão aleatória de 10%, entendeu-se que não havia necessidade de treinamento prévio, pois este era o método utilizado como controle interno da qualidade na rotina do Laboratório.

Todos os esfregaços identificados como suspeitos ou alterados por qualquer uma das revisões foram submetidos à revisão detalhada e analisados por outros dois citologistas. Os resultados concordantes foram considerados como diagnóstico final. Quando havia

discordância, os esfregaços eram revisados por um terceiro citologista e o diagnóstico final definido em uma reunião de consenso.

As etapas de revisões foram às cegas e os resultados foram classificados de acordo com a Nomenclatura de Bethesda 2001 (Solomon & Nayar, 2004). Seis citologistas participaram deste estudo, sendo que dois eram responsáveis pelo escrutínio de rotina, e os outros quatro se alternavam na realização das revisões, de tal forma que eles não revisaram a mesma lâmina mais de uma vez.

Resultados

Dos 92 esfregaços suspeitos pela revisão rápida, 42 foram confirmados como alterados pelo diagnóstico final. Dos quatro esfregaços considerados como alterados pela revisão de 10% apenas um foi confirmado pelo diagnóstico final e classificado como LSIL (Tabela 1 e Tabela 2).

Dos 42 esfregaços falso-negativos confirmados pelo diagnóstico final, 19 foram classificados como células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), dois como células escamosas atípicas, não podendo excluir lesão de alto grau (ASC-H), 19 como lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL) e dois como lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL) (Tabela 2).

A tabela 3 mostra que dos 42 esfregaços alterados que não foram detectados pelo primeiro escrutínio, mas detectado pela revisão rápida e confirmados pelo diagnóstico final representou 19,5% do total de 215 esfregaços positivos da população de estudo. A maioria dos esfregaços falso-negativos foram classificados pelo diagnóstico final como ASC-US/H (9,8%), seguido de LSIL (8,8%), apenas 0,9% de HSIL. Nenhum esfregaço adicional de carcinoma escamoso e atipia glandular foi identificado. Enquanto que, a revisão de 10% representou 0,46% do total de 215 esfregaços positivos.

Discussão

Este estudo mostrou um bom desempenho do método de revisão rápida de 100% que detectou 42 vezes mais esfregaços falso-negativos do que a revisão aleatória de 10%. Esse resultado representa um acréscimo de 1,3% de esfregaços alterados identificados pela revisão rápida de 100%, ao passo que, a revisão aleatória de 10% apresentou um acréscimo de 0,03%. O único esfregaço falso-negativo identificado pela revisão aleatória de 10% também foi identificado como suspeito pela revisão rápida de 100%.

Observou-se, também, que 0,9% dos esfregaços falso-negativos detectados pela revisão rápida foram classificados como HSIL. Esses resultados são concordantes com outros estudos (Diehl & Prolla, 1998; Dudding, 2001; Amaral *et al.*, 2005; Ferraz *et al.*, 2005).

Amaral *et al.* (2005) compararam o desempenho dos métodos de revisão rápida de 100% e revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos como métodos de garantia interna da qualidade. Observaram que a revisão rápida apresentou sensibilidade de 73,5% enquanto que, a revisão de 10% obteve sensibilidade de 40,9%. Esse estudo mostrou que a revisão rápida é uma alternativa eficiente para reduzir as taxas de resultados falso-negativos dos exames citopatológicos.

Em outro estudo de revisão rápida de 100% os autores concluíram que esse método é mais eficiente do que a revisão de 10% na detecção de anormalidades dos esfregaços cervico-vaginais (Ferraz *et al.*, 2005).

Lemay & Meisels (1999) em um estudo de revisão rápida detectou 329 esfregaços suspeitos, e a revisão detalhada confirmou 43 casos falso-negativos, dos quais, 36 foram classificados como ASCUS e 7 LIE-BG. Aproximadamente a cada sete esfregaços suspeitos, um foi confirmado pela revisão detalhada. Os autores concluíram que a revisão rápida de todos os esfregaços negativos é um método mais eficiente como controle interno da qualidade do que a revisão aleatória de 10%, porém às custas de um grande número de falso-positivos. O

presente estudo obteve uma frequência de falso-positivos da revisão rápida bem menor do que o estudo acima citado, a cada dois esfregaços suspeito um foi confirmado pelo diagnóstico final.

Arbyn *et al.* (2000) em um estudo de metanálise, concluíram que a revisão rápida de 100% dos esfregaços negativos é um método eficiente e tem melhor relação custo-benefício como controle interno da qualidade do que a revisão aleatória de 10%.

Em um editorial onde foi comparada a relação custo-benefício de diversos métodos alternativos de revisão, a revisão rápida de 100% foi a que detectou mais casos falso-negativos com menor custo. Apesar de não ser o objetivo deste estudo analisar custo-benefício, observou-se que os dois métodos de controle interno da qualidade praticamente não exigem investimentos; os equipamentos são os mesmos utilizados rotineiramente no laboratório e tem o custo operacional relativamente baixo (Hutchinson, 1996).

O Laboratório Rômulo Rocha adotava como método de controle interno da qualidade a revisão aleatória de 10%. A partir deste estudo observou-se a vantagem de implementar o método de revisão rápida de 100% como controle interno da qualidade, pois além de detectar um maior número de resultados falso-negativos quando comparado com a revisão aleatória de 10%, possibilita também a avaliação contínua do desempenho da equipe, bem como identificar a variabilidade interobservadores em relação aos diagnósticos limítrofes.

Referências

1. Amaral R.G., Zeferino L.C., Hardy E., Westin M.C.A., Martinez E.Z., Montenor E.B.L. Quality assurance in cervical smears: 100% rapid rescreening versus 10% random rescreening. *Acta Cytol*; 49:244-248, 2005.
2. Arbyn M. Detection of false negative pap smears by rapid reviewing. *Acta Cytol*; 44:497-57, 2000.
3. Arcuri R.A., Cunha K.C.F.C., Alves E.C., Castro A.A., Maciel R.A., Rosmanino A.C. et al. Controle interno da qualidade em citopatologia ginecológica: um estudo de 48.355 casos. *J Bras Patol Med Lab*; 38:141-7, 2002.
4. ASC. American Society of Cytopathology – Cervical Cytology Practice Guidelines. *Acta Cytol*; 45:201-6, 2001.
5. Baker A., Melcher D. Rapid cervical cytology screening. *Cytopathol*; n.2, p. 299-302, 1991.
6. Baker A., Melcher D., Smith R. Role of re-screening of cervical smears in internal quality control. *J Clin Pathol*; 48:1002-4, 1995.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Prevenção do Câncer do Colo do Útero. Manual Técnico para Laboratórios. Brasília, DF, 2002. 19 p.
8. Bosch M.M.C., Rietveld S.P.E.M., Boon M.E. Characteristics of false negative smears; *Acta Cytol*; 36:711-6, 1992.
9. CDC - Center For Disease Control - Regulations for Implementing the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988: A Summary. *MMWR* 1992; 17p.
10. Diehl A.R.S. e Prolla J.C. – Rapid rescreening of cervical smears for internal quality control. *Acta. Cytol*; 42:949-53, 1998.
11. Doornewaard H., Seijp H., Woudt J.M.C., et al. Negative cervical smears before CIN/ 3 carcinoma. Reevaluation with the PAPNET testing system. *Acta Cytol*; 41:74-78, 1997.

12. Dudding N., Hewer E.M., Lancucki L., Rice S. Rapid screening: a comparative study. *Cytopathol*; 12:235-48, 2001.
13. Dudding N. Rapid Rescreen: A Viable Alternative to 1:10 ? *Diag Cytopathol*; 24:219-21, 2001.
14. Faraker, C.A. Partial re-screening of all negative smears: an improved method of quality assurance in laboratories undertaking cervical screening. *Cytopathol*; 4: 47-50, 1993.
15. Faraker C.A., Boxer M.E. Rapid review (partial rescreening) of cervical cytology. Four years experience and quality assurance implications. *J C Pathol*; 49: 587-591, 1996.
16. Faraker, C.A. Rapid Review: current practice (Invited Commentary). *Cytopathology*; 12: 249-250, 2001
17. Ferraz M.G.M.C., Dall' Agnol M., Loreto C. di, Pirani W.M., Utagawa M.L., Pereira S.M.M. et al. 100% Rapid Rescreening for Quality Assurance in a Quality Control Program in a Public Health Cytologic Laboratory. *Acta Cytol*; 49:639-643, 2005.
18. Hutchinson M.L. Assessing the costs and benefits of alternative rescreening strategies. *Acta Cythol*; 40:4-8, 1996.
19. Koss L. G. The Papanicolaou test for cervical cancer detection; a triumph and a tragedy. *JAMA*; 261:737-43, 1989.
20. Kraemer B.B. Quality assurance activities of the College of American Pathologist. *Acta Cytol*; 33:343-8, 1989.
21. Lemay C., Meisels, A. 100% Rapid (Parcial) Rescreening for Quality Assurance. *Acta Cytol*; 43:86-8,1999.
22. Mandelblatt J. et al. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA*; 287:372-81, 2002.
23. Melamed M.R. e Flehinger B.J. Reevaluation of quality assurance in the cytology laboratory. *Acta Cytol*; 36:461-5, 1992.

24. Melamed M.R. Rescreening for Quality Control in Cytology. *Acta Cytol*; 40:12-3,1996.
25. Michalas S.P. – The Pap Test: George N. Papanicolaou (1883-1962) A screening test for the prevention of cancer of uterine cervix. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio*; 90: 135-8, 2000.
26. Mitchell H., Medley G. Differences between Papanicolaou smears with correct and incorrect diagnoses; *Cytopathol*; 6:368-75,1995.
27. Mody D.R., Davey D.D., Branca M., Raab S.S., Schenck U.G., Stanley M.W. et al. Quality Assurance and Risk Reduction Guidelines. *Acta Cytol*; 44:496-507, 2000.
28. Solomon D., Nayar R. – The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology, Springer-Verlag New York, Inc 2004; 191p.
29. Tabbara S.O., Sidawy M.D. Evaluation of the 10% rescreen of negative gynecologic smears as a quality assurance measure. *Diag Cytopathol*; 14:84-6, 1996.

TABELAS

Tabela 1-Desempenho da revisão rápida de 100% e Revisão de 10%

Categoria	n
Esfregaços submetidos à revisão rápida	2.887
Negativos pela revisão rápida	2.795
Suspeitos pela revisão rápida	92
Positivos pelo diagnóstico final	42
Esfregaços submetidos à revisão aleatória de 10%	289
Alterados pela revisão de 10%	04
Positivos pelo diagnóstico final	01

Tabela 2- Esfregaços suspeitos pela revisão rápida de 100% e alterados pela revisão aleatória de 10% e confirmados pelo diagnóstico final

Revisões	Nº de casos
Revisão Rápida de 100%	
Casos suspeitos	92
Confirmados pelo diagnóstico final	42
ASC-US	19
ASC-H	02
LSIL	19
HSIL	02
Revisão Aleatória de 10%	
Casos alterados	04
Confirmados pelo diagnóstico final	01
LSIL	01
ASC-US- Células escamosas atípicas de significado indeterminado	
ASC-H - Células escamosas atípicas, não é possível excluir uma lesão intra-epitelial de alto grau	
LSIL- Lesão intra-epitelial de baixo grau	
HSIL- Lesão intra-epitelial de alto grau	

Tabela 3 – Resultados alterados encontrados no primeiro escrutínio, na revisão rápida de 100% e revisão de 10%: 215/3.149 esfregaços

Categoria diagnóstica	Primeiro escrutínio	Revisão rápida	Revisão de 10%	Total
ASC-US	64 (2,03%)	19 (0,60%)	-	83 (2,6%)
ASC-H	05 (0,16%)	02 (0,06%)	-	07 (0,2%)
LSIL	65 (2,06%)	19 (0,60%)	01 (0,03%)	84 (2,7%)
HSIL	32 (1,02%)	02 (0,06%)	-	34 (1,1%)
Ca invasivo	01 (0,03%)	-	-	01 (0,03%)
AGC	08 (0,25%)	-	-	08 (0,25%)
Total	173 (5,5%)	42 (1,3%)	01 (0,03%)	215 (6,8%)

ASC-US – Células escamosas atípicas de significado indeterminado

ASC-H – Células escamosas atípicas, não é possível excluir uma lesão intra-epitelial de alto grau

LSIL – Lesão intra-epitelial de baixo grau

HSIL – Lesão intra-epitelial de alto grau

AGC – Células glandulares Atípicas

3.3. Artigo 3 - A revisão rápida de 100% é eficiente na detecção de resultados falso-negativos dos exames citopatológicos cervicais e varia com a adequabilidade da amostra: uma experiência no Brasil

Edna Joana Cláudio Manrique; Suelene Brito do Nascimento Tavares; Nadja Lindany Alves Souza; Zair Benedita Pinheiro Albuquerque; Luiz Carlos Zeferino; Rita Goreti Amaral

Aceito para publicação na Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia

A revisão rápida de 100% é eficiente na detecção de resultados falso-negativos dos exames citopatológicos cervicais e varia com a adequabilidade da amostra: uma experiência no Brasil

The 100% rapid rescreening is efficient in the detection of false-negative results and varies according to the quality of the sample: an experience in the Brazil.

Laboratório de Análises Clínicas Rômulo Rocha da Faculdade Farmácia da Universidade Federal de Goiás

Edna Joana Cláudio Manrique¹; Suelene Brito do Nascimento Tavares²; Nadja Lindany Alves Souza²; Zair Benedita Pinheiro Albuquerque²; Luiz Carlos Zeferino³; Rita Goreti Amaral⁴

¹Pós-Graduanda em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Goiás

²Citologista, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás

³Professor, Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas

⁴Professora, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás

Apoio Financeiro: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) 403402/2004-2.

Endereço para correspondência:

Dr^a Rita Goreti Amaral

Av. Belo Horizonte Qd 39 Lt 04, Setor Jaó

CEP-74 673-020, Goiânia-GO, Brasil

Telefone: (62) 3209 6044; Fax: (62) 3209 6037

E-mail: amaral@farmacia.ufg.br

Resumo

Objetivos: Avaliar a eficiência da revisão rápida de 100% na detecção de resultados falso-negativos (FN) e verificar se esses resultados variam com a adequabilidade da amostra e com a idade da mulher. **Métodos:** Para avaliar a eficiência da revisão rápida, os 5.530 esfregaços classificados como negativos pelo escrutínio de rotina após serem submetidos à revisão rápida de 100%, foram comparados com as revisões dos esfregaços com base em critérios clínicos e aleatória de 10%. Para análise estatística as variáveis foram estudadas de maneira descritiva e quando houve comparação foi aplicado o Teste do Qui-quadrado ou Teste Cochran-Armitage. **Resultados:** Dos 141 esfregaços suspeitos pela Revisão Rápida, 84 (59,6%) foram confirmados pelo diagnóstico final, desses, 36 (25,5%) foram classificados como células escamosas atípicas de significado indeterminado, cinco (3,5%) como células escamosas atípicas, não podendo excluir lesão de alto grau, 34 (24,1%) como lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau, seis (4,3%) como lesão intra-epitelial de alto grau e três (2,1%) como células glandulares atípicas. Dos 84 esfregaços suspeitos e confirmados pelo diagnóstico final, 62 (73,8) foram classificados como satisfatório e 22 (26,2%) satisfatórios, porém com alguma limitação, mas não observou diferença significativa com a idade da mulher. **Conclusões:** Os resultados deste estudo mostraram que a revisão rápida é uma alternativa eficiente como método de controle interno da qualidade na detecção de resultados FN dos exames citopatológicos cervicais. Observou-se, também que a revisão rápida apresentou melhor desempenho quando a amostra foi classificada como satisfatória para análise, porém não varia com a idade da mulher.

Palavras chave: rastreamento, câncer cervical, controle da qualidade, revisão rápida, falso-negativo.

Abstract

Objectives: To evaluate the efficiency of the 100% rapid rescreening in the detection of false-negative (FN) results and to verify whether the results varies according to the adequacy of the sample and the woman's age group. **Methods:** To evaluate the efficiency of the rapid rescreening, the 5.530 smears classified as negatives by the routine screening after they be submitted to the rapid rescreening of 100%, they were compared with the review of the smears on the basis of clinical criteria and 10% random rescreening. For statistical analysis, the variables were evaluated descriptively and the chi-square test and Cochran-Armitage test were applied to compare results. **Results:** Of the 141 smears identified as suspicious according to the rapid rescreening method, 84 (59.6%) cases were confirmed in the final diagnosis, of which 36 (25.5%) were classified as atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS), 5 (3.5%) as atypical squamous cells that cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H), 34 (24.1%) as low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), 6 (4.3%) as high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL), and 3 (2.1%) as atypical glandular cells (AGC). Of the 84 suspect smears confirmed in the final diagnosis, 62 (73.8%) smears were classified as adequate and 22 (26.2%) as adequate but with some limitation, but it didn't observe significant difference with the woman's age. **Conclusions:** The results of this study show that rapid rescreening is an efficient option of internal quality control for the detection of FN cervical smear results. In addition, it should be noted that rapid rescreening performed better when the sample was classified as adequate for analysis, however no varies according to the woman's age group.

Key words: screening; cervical cancer; quality control; rapid rescreening; false-negative.

Introdução

O exame citopatológico é o método mais utilizado nos programas de prevenção e detecção precoce de câncer do colo do útero, entretanto é necessária infra-estrutura complexa e muito bem organizada para obter resultados satisfatórios: unidades de saúde e profissionais bem treinados para coleta e preparo dos esfregaços de forma adequada, laboratório com profissionais habilitados para a realização dos exames, bem como profissionais responsáveis pelo seguimento das mulheres com resultados alterados¹.

Apesar dos bons resultados do controle de câncer do colo do útero em muitos países desenvolvidos, esse tipo de câncer mantém-se como doença de alta prevalência, incidência e mortalidade em países onde os programas ainda não estão bem organizados^{2,3}. O programa de controle de câncer do colo do útero pode falhar em vários pontos de sua estruturação, desde a coleta de material cervical até a perda de seguimentos dos casos positivos³. As altas taxas de resultados falso-negativos dos exames citopatológicos é um dos pontos de fragilidade, o que tem levado ao desenvolvimento de várias estratégias corretivas como a implementação de controle interno da qualidade^{4,5}.

Os problemas provenientes de resultados falso-negativos são relevantes. Para a paciente implica em falsa segurança e atraso do diagnóstico, o que pode causar complicações sérias à saúde. Para o sistema saúde, há gastos sem resultados¹.

Os fatores que comprometem a adequabilidade da amostra também podem aumentar as taxas de resultados falso-negativos, tais como a não representação de células endocervicais e ou zona de transformação, a presença de sangue, processos inflamatório e artefatos de fixação. Esses fatores normalmente retratam os erros da coleta, que podem também causar erros de escrutínio e de interpretação⁶.

A revisão dos esfregaços interpretados previamente como negativos tem sido utilizada como controle interno da qualidade⁷⁻⁹. Nos EUA, a CLIA (The Clinical Laboratory Improvement Amendment of 1988) recomenda a revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos. No entanto, esse método parece não ser eficaz para detectar as lesões não diagnosticadas no escrutínio de rotina^{10,11}.

No Brasil, de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde, os laboratórios deverão revisar pelo menos 10% dos exames realizados, os quais serão selecionados de acordo com o roteiro de critérios de risco clínico (hemorragia genital pós-menopausa, sangramento ectocervical de contato, evidência de doenças sexualmente transmissíveis ao exame ginecológico, alterações macroscópicas significativas ao exame especular ou a colposcopia, rádio ou quimioterapia prévia) e critérios citopatológicos (esfregaços com atipias escamosas ou glandulares e insatisfatórios em decorrência de hemorragia). Também deve ser incluído na revisão pelo menos 5% de esfregaços negativos selecionados aleatoriamente⁴.

Na Europa, especialmente no Reino Unido, a revisão rápida de 100% foi introduzida desde a década de 90 como método de controle interno da qualidade. Esse método consiste em revisar rapidamente todos os esfregaços classificados previamente como negativos no escrutínio de rotina. Após a revisão rápida, os esfregaços identificados como suspeitos são revisados detalhadamente por um profissional experiente que definirá o resultado final¹¹⁻¹³.

Vários estudos mostraram que esse método apresenta bom desempenho na detecção de resultados falso-negativos^{7-9,11,14-16}. Todavia, falta informação se o desempenho do método de revisão rápida de 100% varia em função da adequabilidade da amostra e idade da mulher.

Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar a eficiência da revisão rápida de 100% na detecção de resultados falso-negativos e verificar se esses resultados variam com a adequabilidade da amostra e com a idade da mulher.

Material e métodos

Esse estudo foi realizado no Laboratório Rômulo Rocha da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás, que analisa em média 1.200 esfregaços por mês, os quais são escrutinados e revisados por profissionais especialistas em citopatologia, com experiência que varia de um a 15 anos. No período de março a setembro 2005 foram analisados no Laboratório Rômulo Rocha da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás 6.008 esfregaços coletados pela técnica convencional para rastreamento de câncer do colo do útero. Desse total, 368 (6,1%) esfregaços foram classificados como positivos e 110 (1,8%) com adequabilidade da amostra insatisfatória para análise pelo escrutínio de rotina. O restante dos esfregaços, totalizando 5.530 classificados como negativo foram submetidos à revisão rápida de 100%, utilizando a objetiva de 10X, no tempo médio de um minuto utilizando a técnica Turret¹¹, que consiste em reescrutinar toda a lâmina, em uma velocidade regular, percorrendo campos amplos no sentido – vertical – horizontal – vertical – horizontal.

Para avaliar a eficiência do método da revisão rápida de 100% na detecção de resultados falso-negativos, esse método foi comparado com os métodos de revisão com base em critérios clínicos e revisão aleatória de 10%. Dos 5.530 esfregaços negativos que foram submetidos à revisão rápida de 100%, foram selecionados aqueles que tinham informações com base em critérios clínicos e em seguida, selecionados aleatoriamente 10% do total e submetidos aos respectivos métodos de revisões, conforme fluxograma (figura 1).

Na revisão rápida de 100%, os esfregaços foram classificados como negativos, insatisfatórios ou suspeitos. Na revisão com base em critérios clínicos e revisão aleatória de 10% os esfregaços foram analisados utilizando o tempo similar ao escrutínio de rotina (em média cinco minutos) e classificado de acordo com a alteração encontrada. Os esfregaços classificados como insatisfatórios, suspeitos e alterados foram submetidos à revisão detalhada por dois citologistas. Os resultados concordantes foram considerados como diagnóstico final,

enquanto que, os resultados divergentes foram analisados por um terceiro citologista, sendo o diagnóstico final definido em reunião de consenso com microscópio multi-cabeças.

Todas as revisões foram realizadas sem conhecimento dos resultados citopatológicos atribuídos pelos outros citologistas, à exceção da reunião de consenso. A revisão com base em critérios clínicos, revisão aleatória de 10%, adequabilidade da amostra e o diagnóstico final foram classificados de acordo com o Sistema de Bethesda 2001¹⁷.

Participaram desse estudo seis citologistas, dois eram responsáveis pelo escrutínio de rotina e outros quatro se alternavam nas revisões rápida de 100%, com base em critérios clínicos, aleatória de 10% e detalhada para a definição do diagnóstico final.

As proporções entre as taxas de resultados falso-negativos em função da adequabilidade da amostra dos esfregaços citopatológicos foram comparadas pelo Teste do Qui-quadrado (χ^2) ou Teste de Cochran-Armitage, foram consideradas estatisticamente significantes as diferenças em que a probabilidade de rejeição da hipótese de nulidade foi menor que 5% ($p < 0,05$). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás.

Resultados

Do total de 5.530 esfregaços negativos submetidos à revisão rápida de 100%, 141 foram classificados como suspeitos, dos quais 84 (59,6%) tiveram algum resultado positivo confirmado. Os diagnósticos mais frequentes e que, portanto, apresentaram as maiores taxas de resultados falso-negativos foram células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) e lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL). Dentre os diagnósticos citológicos mais relevantes, cinco (3,5%) esfregaços foram classificados como células escamosas atípicas, não podendo excluir lesão de alto grau (ASC-H), seis (4,3%) como lesão intra-epitelial de alto grau (HSIL) e três (2,1%) células glandulares atípicas (AGC). A revisão

rápida de 100% classificou 19 esfregaços como insatisfatórios, dos quais 16 foram confirmados pelo diagnóstico final (Tabela 1).

Os esfregaços falso-negativos identificados através dos métodos de revisão rápida de 100%, revisão com base em critérios clínicos e revisão aleatória de 10% foram 84, 19 e seis esfregaços respectivamente (Tabela 2).

Dos 84 esfregaços suspeitos pelo método de revisão rápida de 100% e confirmados como alterados pelo diagnóstico final, o escrutínio de rotina classificou 62 como satisfatório e 22 satisfatórios, porém apresentando alguma limitação para a análise. A frequência de resultados falso-negativos dos esfregaços considerados com adequabilidade da amostra satisfatória foi aproximadamente o dobro da frequência obtida para os esfregaços com alguma limitação e essa diferença foi estatisticamente significativa (Tabela 3).

Os resultados falso-negativos identificados pela revisão rápida de 100% não variou com idade da mulher $p= 0,20$ (tabela 4).

Discussão

A frequência de resultados falso-negativos identificados pelo método de revisão rápida de 100% foi de 1,52%, que correspondeu a um acréscimo de quase um quarto de resultados alterados, enquanto que o método de revisão aleatória de 10% e o método de revisão com base em critérios clínicos detectou 0,1% e 0,3% de lesões, respectivamente. Esses resultados foram consistentes com os resultados de diversos estudos que usaram diferentes desenhos para avaliar o desempenho da revisão rápida, todavia, todos concluíram que o método é uma alternativa eficiente para reduzir o número de esfregaços falso-negativos do exame citopatológico^{8,9,11,12,15}.

O método de revisão rápida detectou mais esfregaços falso-negativos, possivelmente porque o objetivo não foi fornecer um resultado preciso, mas separar os esfregaços possivelmente negativos daqueles com suspeita de lesão intra-epitelial. Uma consequência

esperada foi classificar um número maior de esfregaços suspeitos, que posteriormente ao serem revisados detalhadamente foram classificados como negativos¹⁸. Nesse estudo, observou-se que aproximadamente para cada dois esfregaços suspeitos um foi confirmado como alterado pelo diagnóstico final.

Os diagnósticos falso-negativos mais frequentes foram ASC-US e LSIL e este foi um resultado esperado porque ASC-US e LSIL são diagnósticos limítrofes com a normalidade e há pelo menos duas razões para esse resultado. A primeira, é que esses diagnósticos são mais frequentes no escrutínio citopatológico. A segunda, é que pode ser atribuída ao fato de que são alterações celulares que qualitativamente e quantitativamente são mais difíceis de serem identificadas, resultando em baixa concordância interobservadores¹⁹.

Os resultados deste estudo sugerem que o método de revisão rápida de 100% ao revisar a totalidade dos esfregaços aumentou a chance de se identificar falso-negativos, apresentando então uma boa eficiência. Enquanto, que os outros dois métodos de revisões demonstraram menor frequência de resultados falso-negativos, isso pode ser explicado, tendo em vista que na revisão aleatória de 10% o falso-negativo pode estar dentre os 90% não revisados. O método de revisão com base em critérios clínicos, apesar de ter detectado mais falso-negativos do que a revisão aleatória de 10%, também não revisa a totalidade dos esfregaços negativos, outra limitação do método é porque nem sempre as informações clínicas são fidedignas.

Ainda, de acordo com os resultados deste estudo, a taxa de resultados falso-negativos detectados pela revisão rápida foi aproximadamente três vezes maior quando a adequabilidade da amostra foi satisfatória para análise, enquanto que os resultados falso-negativos de amostras satisfatórias, porém apresentando alguma limitação para a análise, tiveram maior frequência em esfregaços com ausência de células endocervicais, seguidos de esfregaços obscurecidos por material purulento e espesso.

Os esfregaços com adequabilidade da amostra com alguma limitação para análise podem estar associados a resultados falso-negativos. A presença de sangue e de processo inflamatório não tem sido sistematicamente associada com maior frequência de resultados falso-negativos^{17,20}, porém um estudo recente mostrou que são fatores que se associaram de maneira independente com maior risco para resultados falso-negativos⁶. É possível que esse aparente conflito ocorra devido a diferenças no critério de avaliação da quantidade de sangue e intensidade do processo inflamatório, pois esses fatores dificultam a análise citopatológica^{17,20}.

O método de coleta em meio líquido tem sido apontado como uma alternativa para superar esta dificuldade de análise do esfregaço preparado pela técnica convencional e assim melhorar a adequabilidade da amostra, diminuir o número de esfregaços insatisfatórios e aumentar a percentagem de diagnóstico de lesões de alto grau^{21,22}, apesar de que não há consenso²³. As diferentes técnicas de citologia em meio líquido descreveram com detalhes os procedimentos de coleta, normalmente seguidos pelos coletadores^{24,25}. A experiência tem mostrado que os profissionais não coletam material para o exame citopatológico convencional com o mesmo rigor e cuidado que o fazem para o método em meio líquido²³. Cabe então destacar que a educação permanente para os profissionais responsáveis pela coleta do exame citopatológico é um complemento importante para melhorar a qualidade dos esfregaços.

Este estudo mostrou também que a frequência dos esfregaços falso-negativos identificados pela revisão rápida não variou com a idade da mulher, ainda que os resultados falso-negativos mais frequentes foram ASC-US e LSIL e esses resultados são mais frequentes em mulheres mais jovens. Por outro lado, a prevalência de lesões mais graves como HSIL está presente em mulheres acima de 40 anos e diante das dificuldades relatadas em relação aos esfregaços atróficos esperava-se encontrar mais resultados falso-negativos em esfregaços de mulheres mais velhas.

Enfim, os resultados deste estudo mostraram que revisão rápida de 100% é uma alternativa eficiente como método de controle interno da qualidade para reduzir as taxas de falso-negativos do exame citopatológico e apresentou melhor desempenho quando a amostra foi classificada como satisfatória para análise, todavia não variou em relação à idade da mulher. Para esfregaços que apresentam alguma limitação para a análise, uma sistemática mais minuciosa de controle de qualidade deveria ser testada para tentar reduzir ainda mais as taxas de resultados falso-negativos.

Agradecimentos

Aos profissionais do Laboratório Rômulo Rocha da Faculdade de Farmácia-UFG e em especial a Gislaine Ap. Fonsechi-Carvasan da UNICAMP pela valiosa colaboração na análise deste estudo.

Referências

- 1- Miller AB, Nazeer S, Fonn S, Brandup-Lukanow A, Rehman R, Cronjè H et al. Report on consensus conference on cervical cancer screening and management. *Int J cancer*. 2000; 86:440-7.
- 2- Cantor BS, Atkinson EN, Cardenas-Turanzas M, Benedet JL, MacAulay C. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. A meta-analysis. *Gynec Cytopathol*. 2005; 49(4):405-15.
- 3- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde. 2^a ed. Rio de Janeiro:INCA, 2006.
- 4- Brasil. Ministério da Saúde. Prevenção do Câncer do Colo do Útero. Manual Técnico para Laboratórios. Brasília: DF; 2002.
- 5- Brasil. Ministério da saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária . Resolução da Diretoria Colegiada. RDC Nº 302. Dispõe sobre Regulamento Técnico para funcionamento de Laboratórios Clínicos, 2005.
- 6- Franco R, Amaral RG, Montemor EBL, Montis DM, Moraes SS, Zeferino LC. Fatores associados a resultados falso-negativos de exames citopatológicos do colo uterino. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2006; 28(8):479-85.
- 7- Diehl ARS, Prolla JC. Rapid rescreening of cervical smears for internal quality control. *Acta Cytol*. 1998; 42(4):949-53.
- 8- Amaral RG, Zeferino LC, Hardy E, Westin MCA, Martinez EZ, Montenor EBL. Quality assurance in cervical smears: 100% rapid rescreening versus 10% random rescreening. *Acta Cytol*. 2005; 49:244-248.
- 9- Michelow P, Mckee G, Hlongwane F. Rapid rescreening of cervical smears as a quality control method in a high-risk population. *Cytopathol*. 2006; 17:110-5.

- 10- CDC - Center For Disease Control. Regulations for implementing the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988: a summary. *MMWR*. 1992, 17p.
- 11- Dudding N, Hewer EM, Lancucki L, Rice S. Rapid screening: a comparative study. *Cytopathol*. 2001; 12:235-48.
- 12- Ferraz MGMC, Dall'agnol M, Di Loreto C, Pirani WM, Utagawa ML, Pereira SMM et al. 100% Rapid Rescreening for Quality Assurance in a Quality Control Program in a Public Health Cytologic Laboratory. *Acta Cytol*. 2005; 49:639-643.
- 13- Pajtler M, Audy-Jurkovic L, Skopljanac-Macina L, Antulov J, Barisic A, Milicic-Juhas V. Rapid cervicovaginal smear screening: method of quality control and assessing individual cytotechnologist performance. *Cytopathol*. 2006; 17:121-126.
- 14- Gupta S. et al. Rapid rescreening of cervical smears cervical by cytopathologists: experience at a WHO collaborating center for research in cytology. *Indian J Pathol Microbiol*. 2004; 10:748-51.
- 15- Manrique EJC, Amaral RG, Souza NLA, Tavares SBN, Albuquerque ZBP, Zeferino LC. Evaluation of 100% rapid rescreening of negative cervical smears as a quality assurance measure. *Cytopathol*. 2006; 17:116-120.
- 16- Amaral RG, Santos SHR, Catharino JMR, Silva LCB, Westin MCA, Cotta AC et al. Revisão rápida de esfregaços cervicais como método de garantia interna da qualidade. *J Bras Patol Med Lab*. 2003; 39:151-55.
- 17- Solomon D, Nayar R. *Sistema Bethesda para Citopatologia Cervicovaginal*. 2nd ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2005.
- 18- Lemay C, Meisels, A. 100% Rapid (Parcial) Rescreening for Quality Assurance. *Acta Cytol* 1999; 43:86-8.
- 19- Brooke D, Dudding N, Sutton J. Rapid (partial) prescreening of cervical smears: the quality control method of choice?. *Cytopathol*. 2002; 13:191-9.

- 20- Phadnis SV, Doshi JS, Ogunnaike OO, Padwick M, Sanusi FA. Inadequate cervical smear: what do we do? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005; 84(5):486-8.
- 21- Fremont-Smith M, Marino J, Griffin B, Spencer L, Bolick D. Comparison of the SurePath Liquid-Based Papanicolaou Smear with the conventional Papanicolaou smear in a multisite direct-to-vial study. *Cancer Cytopathol.* 2004; 102(5):269-79.
- 22- Karnon J, Peters J, Platt J, Chilcott J, McGoogan E, Brewer N. Liquid-bases cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess.* 2004; 8(20):1-78.
- 23- Davey E, Barratt A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P, et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet.* 2006; 367(9505): 122-32.
- 24- Longatto Filho A, Pereira SMM, Di Loreto C, Utagawa ML, Makabe S, Maeda US, et al. DCS liquid-based system is more effective than conventional smears to diagnosis of cervical lesions: Study in high-risk population with biopsy-based confirmation. *Gynecol Oncol.* 2005; 97(2):497-500.
- 25- Utagawa ML, Pereira SMM, Longatto Filho A, Martins CR, Aguiar LS, Pittoli JE et al. Citologia de base líquida associada à captura de híbridos para DNA-HPV pode otimizar a qualidade diagnóstica do método de Papanicolaou? *Rev. Inst. Adolfo Lutz.* 2004; 63(5):100-3.

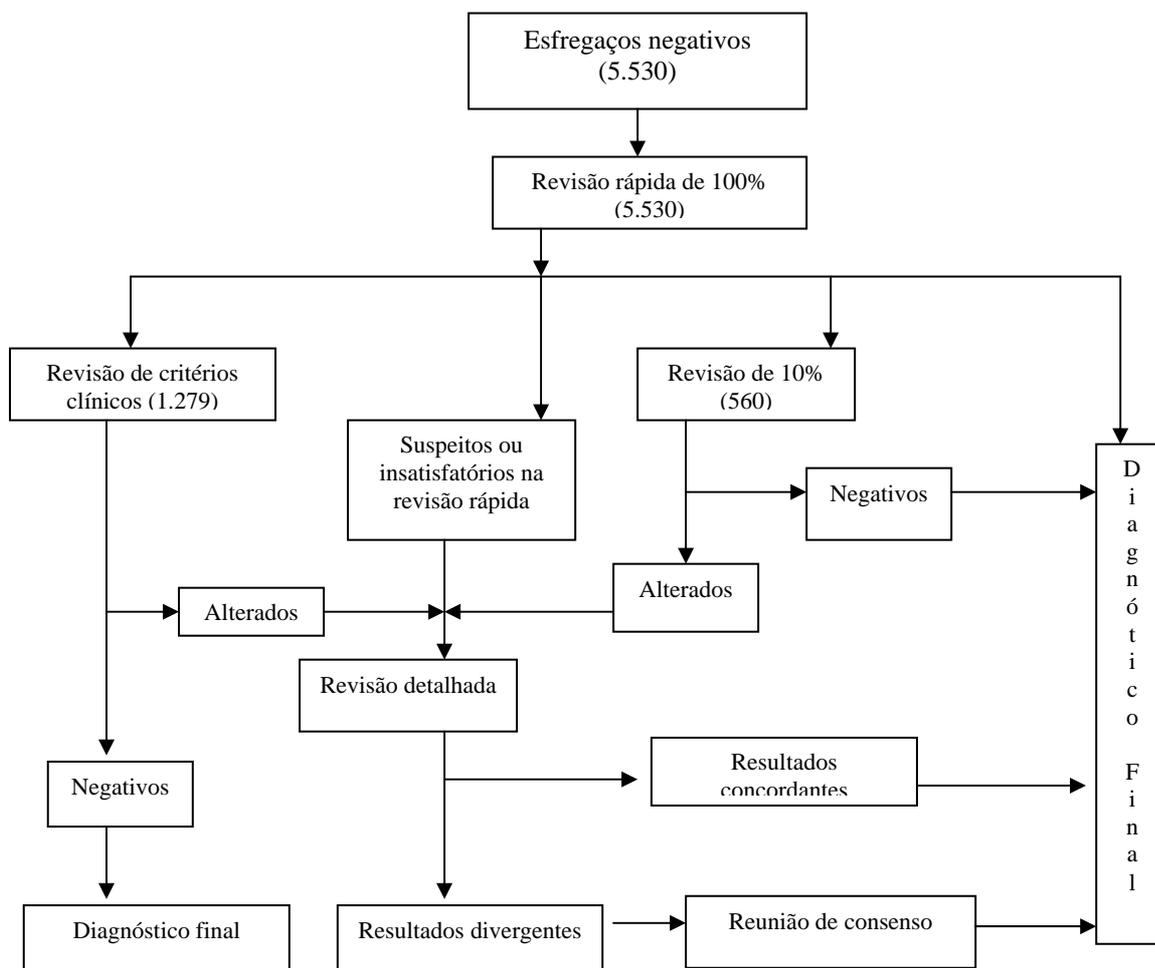


Figura 1 – Fluxograma : métodos de revisões do controle interno da qualidade dos esfregaços cervicais.

Tabela 1 – Frequência de diagnósticos citopatológicos detectados pelo método de revisão rápida de 100% em esfregaços considerados como negativos no escrutínio de rotina

Diagnóstico final	Revisão Rápida						Frequência de esfregaços FN do escrutínio de rotina
	Suspeito		Insatisfatório		Total		
	n	%	n	%	n	%	%
Negativo	57	40,4	3	15,8	60	37,5	-
ASC-US	36	25,5	-	-	36	22,5	0,65
ASC-H	5	3,5	-	-	5	3,1	0,09
LSIL	34	24,1	-	-	34	21,3	0,62
HSIL	6	4,3	-	-	6	3,8	0,11
AGC	3	2,1	-	-	3	1,9	0,05
INS	0	0	16	84,2	16	10,0	-
Total	141	100	19	100	160	100	1,52

ASC-US - Células escamosas atípicas de significado indeterminado

ASC-H - Células escamosas atípicas, não é possível excluir uma lesão intra-epitelial de alto grau

LSIL -Lesão intra-epitelial de baixo grau

HSIL -Lesão intra-epitelial de alto grau

AGC - Células glandulares atípicas

INS - Insatisfatório

FN - falso-negativo

Foram analisados 5.530 esfregaços pela revisão rápida, dos quais 5.446 (98,5%) foram considerados negativos. A frequência de resultados falso-negativos foi calculada tendo como denominador o total de esfregaços analisados.

Tabela 2 – Total de esfregaços com resultados falso-negativos identificados pela revisão rápida de 100%, revisão de critérios clínicos e revisão de 10%

Categoria diagnóstica	Revisão rápida	Revisão de critérios clínicos	Revisão de 10%
ASC-US	36	9	4
ASC-H	5	1	1
LSIL	34	8	-
HSIL	6	1	1
AGC	3	-	-
Total	84	19	6

ASC-US – Células escamosas atípicas de significado indeterminado

ASC-H – Células escamosas atípicas, não é possível excluir uma lesão intra-epitelial de alto grau

LSIL – Lesão intra-epitelial de baixo grau

HSIL – Lesão intra-epitelial de alto grau

AGC – Células glandulares Atípicas

Tabela 3 – Frequência de esfregaços com resultados falso-negativos identificados pela revisão rápida de 100% de acordo com a adequabilidade da amostra

Escrutínio de rotina				
Adequabilidade da amostra	Resultado falso-negativo	Resultado negativo	Esfregaços analisados	Frequência de esfregaços falso-negativos
Qualidade satisfatória	62	3.310	3.372	1,84 %
Qualidade satisfatória, mas limitada	22	2.117	2.139	1,03%
Total	84	5.427	5.511	

Os 19 esfregaços classificados como insatisfatórios pela revisão rápida foram excluídos para análise.

$$\chi^2 = 5,72; p=0,02$$

Tabela 4 – Frequência de esfregaços falso-negativos identificados pela revisão rápida de 100% de acordo com a idade da mulher

	Escrutínio de rotina		Total
	Resultado negativo	Resultado falso-negativo	
<= 20 anos	600	12	612
21 a 30 anos	1654	30	1684
31 a 40 anos	1354	19	1373
41 a 50 anos	955	9	964
51 a 60 anos	572	11	583
>= 61 anos	292	3	295
Total	5427	84	5511

Os 19 esfregaços classificados como insatisfatórios pela revisão rápida foram excluídos para análise.

Teste de Cochran-Armitage= -1,27; p=0,20

4. Considerações Finais

4.1 - Conclusões

O método de revisão rápida de 100% dos esfregaços negativos apresentou melhor eficiência na detecção de resultados falso-negativos quando comparado com os outros dois métodos;

A frequência de resultados falso-negativos identificados através do método de revisão rápida de 100% foi maior quando a adequabilidade da amostra apresentou-se satisfatória para a análise;

A frequência de resultados falso-negativos identificados através do método de revisão rápida de 100% não variou com a idade da mulher.

4.2 - Considerações e recomendações

Os resultados desse estudo demonstram que o método de revisão rápida de 100% pode ser uma alternativa eficiente e viável, possivelmente custo-efetiva, como método de controle interno da qualidade para reduzir as taxas de falso-negativos do exame citopatológico e, conseqüentemente, a morbi-mortalidade por câncer do colo uterino.

Os esfregaços com adequabilidade da amostra com limitações para análise como processo inflamatório, presença de sangue, dessecamento ou esfregaço espesso, podem estar associados com maiores frequências de resultados falso-negativos. Portanto, a educação permanente para os profissionais responsáveis pela coleta do exame citopatológico seria uma alternativa, uma vez que esses profissionais bem treinados e conscientes do seu papel poderiam minimizar problemas referentes à adequabilidade da amostra enviada para análise. Conseqüentemente, os laboratórios receberiam um número maior de esfregaços satisfatórios para análise.

Dentre as possibilidades para redução de erro de escrutínio e interpretação de diagnósticos que podem ocorrer na rotina dos laboratórios, a estratégia sugerida é a implementação do controle interno da qualidade, incluindo educação continuada para todos os profissionais responsáveis pela análise do exame, e isso refletirá na diminuição dos resultados falso-negativos.

Ainda, o método de revisão rápida fornece informações que permitem melhor avaliar o desempenho dos profissionais responsáveis pela análise dos exames no laboratório de citopatologia porque avalia a totalidade dos esfregaços negativos, o que pode estimular os profissionais a ficarem mais atentos e concentrados. Também possibilita identificar as principais deficiências relacionadas com a interpretação dos resultados citopatológicos motivando esses profissionais a participarem de cursos de aprimoramento e testes de proficiência. A revisão rápida é uma tecnologia em saúde que precisa ser considerada nos protocolos clínicos e recomendações sobre assunto oriundas dos órgãos governamentais e das sociedades científicas correlatas.

Espera-se que no momento em que o Ministério da Saúde for rever as normas para controle interno da qualidade dos exames citopatológicos, que atualmente o recomendado é a revisão de no mínimo 10% dos exames realizados na rotina, incluindo no mínimo 5% dos esfregaços negativos, o método de revisão rápida de 100% possa ser considerado como alternativa ou como método principal. É uma metodologia que não exige tecnologia nem equipamentos de alto custo, mas é de grande importância e relevância para a saúde pública, pois não diagnosticar uma lesão no caso de um resultado falso-negativo poderá ser desastroso, tanto para a mulher quanto para os serviços públicos de saúde.

Referências Bibliográficas

– Citadas na introdução

ALVES, V.A.F. et al. Programa de controle de qualidade em citologia ginecológica do Instituto Adolfo Lutz: estratégias e análise crítica dos resultados de sua implantação-piloto. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v.37, n.1, p.36-42, 1991.

AMARAL R.G. et al. Quality assurance in cervical smears: 100% rapid rescreening versus 10% random rescreening. **Acta Cytologica**, St. Louis, v.49, n.3, p.244-248, 2005.

AMARAL, Rita Goreti. **Garantia de qualidade do exame citopatológico no rastreamento do câncer do colo do útero: avaliação da revisão rápida de 100%**. 69 f. Tese (Doutorado em Tocoginecologia) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, 2003.

ANDREW, A. RENSHAW, M.D. Rescreening in cervical cytology for quality control. When bad data is worse than no data or what works, what doesn't, and why. **Clinics in laboratory medicine**, Philadelphia, v.23, n.3, p.695-708, 2003.

ARCURI, R.A. et al. Controle interno da qualidade em citopatologia ginecológica: um estudo de 48.355 casos. **Jornal Brasileiro Patologia Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v.38, n. 2, p.141-147, 2002.

ASC. American Society of Cytopathology – Cervical cytology practice guidelines. **Acta Cytologica**, St. Louis, v.45, n.2, p.201-206, 2001.

BAKER, A.; MELCHER, D.H. Rapid cervical cytology screening. **Cytopathology**, Georgia, v.2, n.6, p.199-201, 1991.

BERGERON, C. Quality control of cervical cytology in high-risk women. Papnet system compared with manual rescreening. **Acta Cytologica**, St. Louis, v.44, n.2, p.151-157, 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária . Resolução da Diretoria Colegiada. RDC Nº 302. **Dispõe sobre Regulamento Técnico para funcionamento de Laboratórios Clínicos**, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Prevenção do Câncer do Colo do Útero**. Manual Técnico para Laboratórios. Brasília, DF, 2002b, 19p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativas da incidência e mortalidade por câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2002a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer . **Estimativa 2006: Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2006.

CANTOR, B.S. et al. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a meta-analysis. **Acta Cytologica**, St. Louis, v.49, n. 4, p.405-415, 2005.

CDC - Center For Disease Control. **Regulations for implementing the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988: a summary**. MMWR. 1992.

DIEHL, A.R.S.; PROLLA, J.C. Rapid rescreening of cervical smears for internal quality control. **Acta Cytologica**, St. Louis, v.42, n.4, p.949-953, 1998.

DUDDING, N. et al. Rapid screening: a study comparative. **Cytopathology**, Georgia, v.12, n.4, p.235-248, 2001.

FRANCO, R. et al. Fatores associados a resultados falso-negativos de exames citopatológicos do colo uterino. **Revista Brasileira de Ginecologia Obstetrícia**, São Paulo, v.28, n.8, p.479-485, 2006.

GAY, J.D.; DONALDSON, L.D.; GOELLNER, J.R. False-negative results in cervical cytology studies. **Acta Cytologica**, St. Louis, v.29, n.6, p.1043-1046, 1985.

GILL, G.W. Blinded Review of Papanicolaou Smears. **Cancer Cytopathology**, Georgia, v.105, n.2, p.53-56, 2005.

GUIMARÃES, E.M.; SILVA, A.M. Erros em citopatologia ginecológica: por que ocorrem?. **Jornal Brasileiro de Ginecologia**, Rio de Janeiro, v.105, p.397-404, 1995.

JORDAN, S.W. Great expectations: cytology provisions of CLIA 88 and role of professional societies. **Cytopathology Ann**, v.4, p.253-257, 1992.

KAWAGUCHI, T.K. The value of the cytobrush for obtaining cells from the uterine cervix. **Diagnostic Cytopathology**, New Jersey, v.3, n.3 , p.262-267, 1987.

LEMAY, C.; MEISELS, A. 100% Rapid (Parcial) Rescreening for Quality Assurance. **Acta Cytologica**, St. Louis, v.43, n.1, p.86-88, 1999.

MANDELBLATT, J. et al. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. **JAMA**, Chicago, v.287, n.18, p. 372-381, 2002.

MARTIN-HIRSCH, P.; LIFORD, R.; JARVIS, G. Efficacy of cervical-smear collection devices: a systematic review and meta-analysis. **Lancet**, Inglaterra, v.354, n.9192, p.1763-1770, 1999.

MELAMED, M.R.; FLEHINGER, B.J. Reevaluation of quality assurance in the cytology laboratory. **Acta Cytologica**, St. Louis, v.36, n.4, p.461-465, 1992.

MICHALAS, S.P. The Pap test: George N. Papanicolaou (1883-1962) A screening test for the prevention of cancer of uterine cervix. **European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology**, v.90, n. 2, p.135-138, 2000.

MICHELOW, P.; MCKEE, G.; HLONGWANE, F. Rapid rescreening of cervical smears as a quality control method in a high-risk population. **Cytopathology**, Georgia, v.17, n.3, p.110-115, 2006.

MILLER, A.B. et al. Report on consensus conference on cervical cancer screening and management. **International Journal of Cancer**, Germany, v.86, n. 3, p.440-447, 2000.

MINTZER, M.; CURTIS, P.; RESNICK, J.C.; MORRELL, D. The effect of the quality of Papanicolaou smears on the detection of cytologic abnormalities. **Cancer Cytopathology**, Georgia, v.87, n.3, p.113-117, 1999.

MITCHELL, H.; MEDLEY, G. Differences between Papanicolaou smears with correct and incorrect diagnoses. **Cytopathology**, Georgia, v.6, n.6, p.368-375, 1995.

MODY, D.R. et al. Quality assurance and risk reduction guidelines **Acta Cytologica**, St. Louis, v.44, n.4, p.496-507, 2000.

NAGY, G.K.; COLLINS, D.N.; WILSON, T.A. Simple size calculations for rescreening cytology smears. **Acta Cytologica**, St. Louis, v.40, n. 3, p.501-505, 1996.

O'SULLIVAN, J.P. et al. A case-control study of true-positive versus false-negative cervical smears in women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) III. **Cytopathology**, Georgia, v.9, n.3, p.155-161, 1998.

PHADNIS, S.V. et al. Inadequate cervical smear: what do we do? **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**, London, v.84, n.5, p.486-488, 2005.

PLESSIS, J.M.D. et al. Aylesbury and cervitula spatulas. A comparative study to assess the adequacy of cervical smears. **Acta Cytologica**, St. Louis, v.45, n.5, p.675-678, 2001.

SHIRATA, N.K.; PEREIRA, S.M.M.; CAVALIERE, M.J. Celularidade dos esfregaços cervicos-vaginais: importância em programas de garantia de qualidade. **Jornal Brasileiro de Ginecologia**, Rio de Janeiro, v.108, p.63-66, 1998.

SOLOMON, D.; NAYAR, R. **Sistema Bethesda para citopatologia cervicovaginal**, 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2005.

TAKKANEN, J. et al. Quality improvement project in cervical cancer screening: practical measures for monitoring laboratory performance. **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**, London, v.82, n.1, p.82-88, 2003.

ZEFERINO, L.C. et al. Desempenho das amostras do canal endocervical e do fundo de saco no diagnóstico da neoplasia do colo uterino. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, São Paulo, v.22, n. 3, p.129-134, 2000.

– Bibliografia de normatização

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR-10520**: informação e documentação: apresentação de citações em documentos. Rio de Janeiro, 2002.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR-14724**: informação e documentação: trabalhos acadêmicos: apresentação. 2. ed. Rio de Janeiro, 2005.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR-6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

MENDONÇA, L.M.N.; ROCHA, C.R.R.R.; GOMES, S.H.A. **Guia para apresentação de trabalhos acadêmicos na UFG**. Universidade Federal de Goiás, Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Goiânia, 2005, 48 p.

Anexos

Anexo 1 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



PROTOCOLO Nº 049
06/10/2004

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

PARECER CONSUBSTANCIADO

I – Identificação:

- Título do projeto: Comparação de três métodos de controle interno da qualidade dos exames citopatológicos no rastreamento do câncer do colo uterino.
- Pesquisador Responsável: Rita Goreti Amaral
- Faculdade de Farmácia da UFG
- Data de apresentação ao COEP: 26/10/2004

II – Objetivos:

Comparar os desempenhos dos métodos de revisão rápida de 100%, revisão aleatória de 10% e revisão dos casos do roteiro de critérios de riscos clínicos como método de controle interno da qualidade dos esfregaços cervicais previamente negativos no escrutínio da rotina

III – Sumário do projeto:

- **Descrição e caracterização da amostra:**
Serão investigados 6.000 exames de mulheres usuárias do SUS que se submeterem ao exame citopatológico, de acordo com a previsão de acordo com análise baseada em literatura científica.
- **Critérios de inclusão e exclusão:** exames citopatológicos com diagnóstico de atípias de significado indeterminado, com alterações pré malignas esfregaços insatisfatórios no escrutínio da rotina.
- **Adequação da metodologia:**
 - A metodologia é adequada e recomendada para o objetivo proposto
- **Adequação das condições:**
 - adequado

IV – Comentários do relator frente à Resolução CNS 196/96 e complementares em particular sobre:

Este estudo será feito com base em informações contidas nas fichas de requisição de exames e "lâminas selecionadas, após o escrutínio de rotina", oferecendo um risco mínimo para a paciente. Porém, não existe em momento nenhum a informação para o paciente de que as informações prestadas por ele faria parte de uma pesquisa, nem mesmo que o material coletado seria utilizado para pesquisa científica. Segundo a resolução 196/96 e a recomendação do CONEP (em anexo) a pesquisa utilizando material biológico de pacientes deve conter o termo de consentimento livre e esclarecido destinado a referida pesquisa. Considerando-se que este projeto possui a particularidade de ser difícil a distinção da utilização deste material biológico para pesquisa ou diagnóstico, recomendamos a utilização do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Como o estudo não é retrospectivo, ou seja,

COEP – UFG

PARECER CONSUBSTANCIADO

PROTOCOLO Nº
_____/20__

as amostras serão coletadas a partir de novembro de 2004, é possível para os pesquisadores explicarem a pesquisa e solicitarem a assinatura do termo de consentimento aos sujeitos da pesquisa.

VI – Data da reunião: 01/12/2004

Assinatura do relator:



Aprovado com recomendação de incluir o termo de consentimento livre e esclarecido

Assinatura do Coordenador/COEP:

Anexo 2- Ficha de Requisição e Resultado do exame Citopatológico

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

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

IDENTIFICAÇÃO DO LABORATÓRIO

CNPJ do Laboratório	Número do Exame
Nome do Laboratório	Recebido em:

RESULTADO DO EXAME CITOPATOLÓGICO COLO DO ÚTERO

Adequabilidade do material

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Satisfatória | <input type="checkbox"/> Insatisfatória - sem identificação de lâmina ou identificação errada |
| <input type="checkbox"/> Satisfatória mas limitada por ausência de dados clínicos (idade e DUM) | <input type="checkbox"/> Insatisfatória - identificação de lâmina não coincide com a do formulário |
| <input type="checkbox"/> Satisfatória mas limitada por presença de sangue | <input type="checkbox"/> Insatisfatória - material escasso ou hemorrágico |
| <input type="checkbox"/> Satisfatória mas limitada por purulento | <input type="checkbox"/> Insatisfatória - dessecamento |
| <input type="checkbox"/> Satisfatória mas limitada por áreas espessas | <input type="checkbox"/> Insatisfatória - áreas espessas |
| <input type="checkbox"/> Satisfatória mas limitada por dessecamento | <input type="checkbox"/> Insatisfatória - esfregaço purulento |
| <input type="checkbox"/> Satisfatória mas limitada por ausência de células endocervicais | <input type="checkbox"/> Insatisfatória - lâmina danificada ou ausente |
| <input type="checkbox"/> Satisfatória mas limitada por outras causas | <input type="checkbox"/> Insatisfatória por outras causas |

 DENTRO DOS LIMITES DA NORMALIDADE

ALTERAÇÕES CELULARES BENIGNAS REATIVAS OU REPARATIVAS

-
- Inflamação
-
-
- Metaplasia escamosa
-
-
- Reparação
-
-
- Atrofia com inflamação
-
-
- Radiação
-
-
- Outras _____
-
- _____

MICROBIOLOGIA

-
- Lactobacilos
-
-
- Caros
-
-
- Bacilos
-
-
- Sugestivo de Chlamydia sp
-
-
- Actinomyces sp
-
-
- Candida sp
-
-
- Trichomonas vaginalis
-
-
- Virus do grupo herpes
-
-
- Gardnerella vaginalis
-
-
- Outros _____
-
- _____

ALTERAÇÕES EM CELULARES EPITELIAIS EM CÉLULAS ESCAMOSAS

-
- Atípias de significado indeterminado
-
-
- Eleito citopático compatível com HPV
-
-
- NIC I (Displasia leve)
-
-
- NIC II (Displasia moderada)
-
-
- NIC III (Displasia acentuada / Carcinoma in situ)
-
-
- Carcinoma escamoso invasivo

EM CÉLULAS GLANDULARES

-
- Atípias de significado indeterminado
-
-
- Adenocarcinoma in situ
-
-
- Adenocarcinoma invasivo
-
-
- Outras neoplasias malignas _____
-
- _____
-
- _____
-
-
- Células endometriais presentes
-
-
- Observações gerais _____
-
- _____

Data da liberação

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Responsável pelo resultado

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

CNPJ (CPF)

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Anexo 3- Comprovantes do Artigo 3 intitulado " Revisão Rápida de 100%: um método eficiente na detecção de falso-negativo em citopatologia cervical" publicado na Revista Brasileira de Análises Clínicas conforme regulamento do Prêmio Programa Nacional de Controle da Qualidade (PNCQ).


Sociedade Brasileira de Análises Clínicas



33º Congresso Brasileiro de Análises Clínicas
 Patrocinado pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas


33º CONGRESSO BRASILEIRO DE ANÁLISES CLÍNICAS

Prêmio PNCQ
 Categoria "MELHOR TRABALHO SOBRE CONTROLE DE QUALIDADE"

"REVISÃO RÁPIDA DE 100%: UM MÉTODO EFICIENTE NA DETECÇÃO DE FALSO NEGATIVO EM CITOPATOLOGIA CERVICAL"

de autoria de Edna Joana Cláudio Manrique, Rita Goreti Amaral, Nadja Lindany Alves Souza, Suelen Brito do Nascimento Tavares, Zair Benedita Pinheiro Albuquerque, Andrea Alves Ribeiro, Artur Borba Valgas, Gislaíne Fonseca-Carvasan e Luiz Carlos Zeferino


Dr. Ulisses Tuma
 Presidente da SBAC

Curitiba, 04 de junho de 2006


Dr. João Ciribelli Guimarães
 Presidente da Comissão Julgadora



PRÊMIO PNCQ

REGULAMENTO



I - DO PRÊMIO

- 1) O Prêmio PNCQ é promovido pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, com o patrocínio do Programa Nacional de Controle de Qualidade - PNCQ;
- 2) O Prêmio será no valor correspondente a R\$ 5.000,00 (cinco mil reais), além de diploma alusivo;
- 3) O Prêmio será entregue na solenidade programada pela SBAC nos Congressos Brasileiros de Análises Clínicas - CBAC.

II - DOS OBJETIVOS

- O "Prêmio PNCQ" tem por objetivos:
- 1) Estimular o desenvolvimento de pesquisas na área de Controle de Qualidade no País; e
 - 2) Premiar o melhor trabalho sobre controle de qualidade inscrito e apresentado na sessão de Temas Livres dos CBAC, com vistas a melhoria técnica do Laboratório Clínico.

III - DA PARTICIPAÇÃO

- 1) Poderão concorrer ao Prêmio, todos os trabalhos inscritos e apresentados na sessão de Temas Livres dos Congressos Brasileiros de Análises Clínicas;
- 2) Para concorrer ao Prêmio, os autores deverão remeter à Secretaria da SBAC, até 30 dias antes do Congresso, 05 (cinco) cópias em papel do trabalho original completo e uma cópia em disquete ou CD (linguagem Word for Windows), atendendo às normas de publicação da Revista Brasileira de Análises Clínicas, contendo: introdução (com objetivo definido do trabalho) material e métodos, resultados, discussão, conclusão, bibliografia, resumo em português, summary em inglês, palavras chaves (unitermos) e key words (uniterms).
- 3) Os trabalhos concorrentes deverão ser escritos em português e ser originais, ainda não publicados nem comprometidos para publicação em qualquer Revista Científica da Especialidade;
- 4) O trabalho premiado será obrigatoriamente publicado na íntegra, com exclusividade, na Revista Brasileira de Análises Clínicas;
- 5) Os demais trabalhos selecionados pela Comissão Julgadora para concorrer ao Prêmio PNCQ, poderão ser publicados na Revista Brasileira de Análises Clínicas;
- 6) O não atendimento aos itens 1 à 3 desqualifica o trabalho e/ou o recebimento do Prêmio.

IV - DA COMISSÃO JULGADORA

- 1) A Comissão Julgadora será composta de pelo menos 05 (cinco) membros nomeados pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, sendo um o Presidente;
- 2) A composição da Comissão Julgadora será divulgada pela SBAC nos Programas oficiais dos CBAC;
- 3) A Comissão Julgadora selecionará os 03 (três) melhores trabalhos apresentados, outorgando a um deles o Prêmio PNCQ, e aos outros 02 (dois), será outorgado um diploma de Menção Honrosa;
- 4) A decisão da Comissão Julgadora é soberana e irrecurável.

V - DISPOSIÇÕES GERAIS

- 1) O Prêmio PNCQ é indivisível e será conferido a apenas um trabalho, ficando a inteiro critério dos autores seu eventual rateio;
- 2) O Trabalho concorrente ao Prêmio PNCQ obrigatoriamente, deve ser apresentado em sessão de Temas Livres por um dos autores regularmente inscrito no Congresso;
- 3) Caso a Comissão Julgadora dos Prêmios decidir não premiar nenhum dos trabalhos apresentados para concorrer ao prêmio em virtude de não atingir os objetivos de prêmios, o valor deste será revertido para pagamento dos anúncios da empresa promotora publicados na RBAC, no SBAC Jornal e divulgados no site da SBAC.
- 4) Os casos omissos serão resolvidos pela Diretoria da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, ouvida a Comissão Julgadora.

Rio de Janeiro, 30 de dezembro de 2004.
Dr. Ulisses Tuma
 Presidente

Informações:
Sociedade Brasileira de Análises Clínicas
Prêmio PNCQ
 Rua Vicente Licínio, 95 • Tijuca • 20270-902 • Rio de Janeiro • RJ