



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

SUELENE BRITO DO NASCIMENTO TAVARES

**CONTROLE INTERNO DA QUALIDADE DOS EXAMES
CITOLÓGICOS DO COLO DO ÚTERO: PRÉ-ESCRUTÍNIO
RÁPIDO VERSUS REVISÃO RÁPIDA DE 100%**

**GOIÂNIA
2011**

SUELENE BRITO DO NASCIMENTO TAVARES

**CONTROLE INTERNO DA QUALIDADE DOS EXAMES
CITOLÓGICOS DO COLO DO ÚTERO: PRÉ-ESCRUTÍNIO
RÁPIDO VERSUS REVISÃO RÁPIDA DE 100%**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título Doutor em Ciências da Saúde.

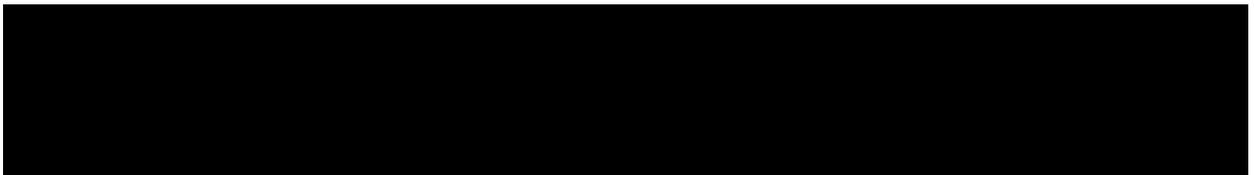
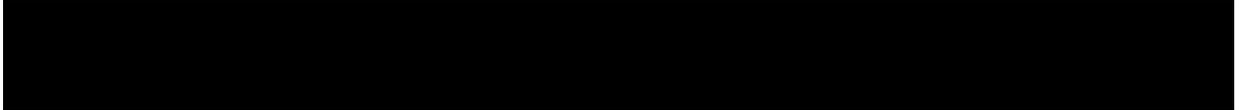
Área de Concentração: Patologia, Clínica e Tratamento das Doenças Humanas

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

**GOIÂNIA
2011**

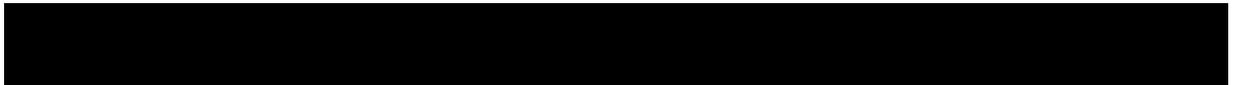
**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA
CENTRAL DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
da Universidade Federal de Goiás**



Aluno (a): Suelene Brito do Nascimento Tavares

Orientador (a): Prof^a. Dr^a. Rita Goreti Amaral



Dedico essa dissertação especialmente...

Dedico este trabalho aos meus pais, Moacir (in memoriam) e Zeunina, que me ofereceram o que há de mais precioso na vida: a família, o amor e a educação. Vocês são meu exemplo e meu orgulho.

À minha querida vó Didi (in memoriam). Quanta saudade vovó!

Ao meu companheiro Luiz André, por compactuar com todos os projetos de minha vida, por sua companhia paciente e por saber me esperar. Eu preciso da sua tranquilidade. Te amo!

Às minhas filhas Mariana e Ana Clara, minhas maiores realizações, em todo segundo da minha vida devo lhes agradecer por me fazerem feliz. Vocês são definitivamente o que tenho de melhor. Amo muito vocês!

Dedico ainda...

Aos meus irmãos Neto, Heliane, Adriane e Christiane. Deus foi muito generoso comigo, dando-me tantos irmãos, certamente se eu fosse filha única não seria tão feliz como sou com tantos irmãos!!!

Aos meus sogros Luíz Augusto e Conceição Tavares por sua simpatia e tranqüilidade.

Às minhas tias Cleoní, Cleusa e Maria. Vocês são minhas segundas mães!

Aos meus sobrinhos Leonor, Netinho, Amanda, Vanessa, Edighar, Erich, Analídia e Fábio Luíz. Vocês são a alegria de nossa família!

Aos meus cunhados Graça, Edmar, Lídia e Fabinho.

À minha amiga Luzia, minha sobrinha Leonor e Tia Maria que cuidaram de minhas filhas quando não estava presente. Vocês são especiais!

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a DEUS, razão da minha existência e autor de minha fé, por traçar meu caminho de forma tão generosa, me proporcionando a alegria de conhecer, conviver e admirar pessoas que só contribuíram para minha formação.

À minha orientadora Profa. Dra. Ríta Goreti Amaral, por ter me acolhido em seu grupo de pesquisa, pelos ensinamentos que transformaram minha carreira, pelo exemplo de disciplina, pela disponibilidade e dedicação e pela oportunidade de desenvolver este trabalho. Minhas vitórias nesta etapa de minha vida divido-as com você, amiga!

Ao Dr. Luiz Carlos Zeferino pelas sugestões valiosas durante a conclusão do estudo que com certeza contribuíram para a qualidade desse trabalho.

Às professoras Dr^a. Rosane Ribeiro Figueiredo Alves, Dr^a. Rejane Faria Ribeiro-Rotta, Dr^a. Janaina Valadares Guimarães pelas contribuições apresentadas durante o exame de qualificação.

Aos membros da banca de defesa, especialmente à Prof^a. Dr^a. Cláudia Martins Carneiro; Prof^a. Dr^a. Rosane Ribeiro Figueiredo Alves, Prof^a. Dr^a. Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura e ao Dr. Délio Marques Conde pela leitura cuidadosa e pelas valiosas sugestões que foram imprescindíveis para a finalização desse trabalho.

Às colegas Nádja, Edna, Andréa, Cinara e Professora Zair pela participação efetiva no desenvolvimento deste trabalho. Sem vocês, com certeza ele não seria possível.

Às minhas amigas Nádja, Sílvia e Lourdes. Obrigada pelos ensinamentos, compreensão e colaboração, além dos momentos intensos de alegrias e pelo apoio nos momentos de tristeza, os quais nunca esquecerei.

À Profa. Joana D'arc Coordenadora do Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha por sua compreensão e colaboração durante a realização desse estudo.

Ao professor Dr. Luquetti por ter me ensinado o que é fazer pesquisa. Ao longo dos anos nossa convivência me ensinou a admirá-lo.

Aos colegas e bolsistas do Laboratório de Pesquisa em Doença de Chagas. Em especial à minha amiga Rosângela.

À minha colega do Centro de Referência em Diagnóstico e Terapêutica, Neuza Maria Braga. Muito obrigada pela sua amizade, aprendizado de vida e pelo carinho recebido e torcida incondicional. Esse tempo passado ao seu lado me transformou numa pessoa melhor.

Aos alunos de graduação por colaborarem tão ativamente com a digitalização dos dados.

A todos os amigos e funcionários do Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha pela amizade e colaboração.

À estatística Gislaíne que com grande competência realizou a análise dos dados.

Aos professores do Programa de Pós-graduação, por dividirem suas experiências e conhecimentos.

À Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia por ter autorizado o levantamento do seguimento das mulheres com exames citológicos alterados, especialmente à Dra. Ana Cecília Coelho Melo diretora do Centro de Referência em Diagnóstico e Terapêutica.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro.

A todos aqueles que acreditam em mudanças e participaram direta ou indiretamente na execução dessa pesquisa. Nada na vida conquistamos sozinhos. Esse trabalho foi fruto de uma construção coletiva.

Às mulheres que participaram do estudo, pois sem elas nenhuma dessas páginas estaria completa.

“Toda pesquisa é um permanente início-reinício em ciclos convergentes que representam a expressão pessoal cada vez mais livre, produtiva e construtiva em prol do benefício de todos.”

Cerato SMM.

Estrutura da Tese

Esta tese de doutorado está sendo apresentada no formato alternativo de disponibilização de teses de doutorado do **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS**, de acordo com o disposto em normas específicas desse programa.

Incluem uma introdução sobre o tema, os objetivos e a metodologia utilizada, dois artigos originais - respondendo aos objetivos específicos e, por fim, as considerações finais, as referências bibliográficas referentes à introdução, os apêndices e os anexos.

Este estudo contou com o apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (Edital MCT/CNPq 02/2006 – Universal) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG) (Edital 02/2007).

Contou, também com bolsa de formação da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG), nos termos da **Chamada Pública de nº 009/2009** – Programa de Concessão de Bolsas de Formação de Mestrado e de Doutorado da FAPEG.

Resumo

Introdução: As altas taxas de resultados falso-negativos são problemas enfrentados na rotina dos laboratórios de citopatologia. Dentre os métodos de controle interno da qualidade, a revisão de 10% é a menos eficiente para detectar os resultados falso-negativos do escrutínio de rotina. No entanto, há evidências de que a revisão rápida de 100% e o pré-escrutínio rápido apresentam bons resultados na sua detecção. Porém, não existem estudos que compararam estes dois métodos. **Objetivo:** Comparar o desempenho do pré-escrutínio rápido e da revisão rápida de 100% como métodos de controle interno da qualidade dos exames citológicos do colo do útero. **Métodos:** Durante 27 meses 12.208 esfregaços citológicos cervicais provenientes das Unidades de Atenção Básica à Saúde do município de Goiânia foram submetidos ao pré-escrutínio rápido e ao escrutínio de rotina no Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás-Goiânia-GO-Brasil. A revisão rápida de 100% foi realizada nos esfregaços negativos no escrutínio de rotina. Os resultados discordantes por qualquer dos métodos foram revisados detalhadamente para definição do diagnóstico citológico final, considerado padrão ouro para avaliar o desempenho do pré-escrutínio rápido e da revisão rápida de 100%. Nos casos com anormalidades citológicas foi avaliado o resultado dos exames colposcópicos, histológicos e da nova citologia. Foram estimadas a sensibilidade e a especificidade dos métodos de controle interno da qualidade quando comparados ao diagnóstico citológico final, ao exame colposcópico, histológico e ao novo exame citológico. **Resultados:** Comparado ao diagnóstico citológico final a sensibilidade do escrutínio de rotina e do pré-escrutínio rápido foi de 72,9% (IC 95%: 70,0%-75,8%) e 75,6% (IC 95%: 72,8%-78,4%), respectivamente. A sensibilidade do pré-escrutínio rápido e da revisão rápida de 100%, levando em conta os esfregaços negativos no escrutínio de rotina foi 90,2% (IC 95%: 86,4-93,9) e 57,0% (50,8%-63,2%), respectivamente. O pré-escrutínio rápido identificou 220 (1,8%) e a revisão rápida de 100% 140 (1,15%) dos 244 (2,0%) falso-negativos do escrutínio de rotina. A sensibilidade do pré-escrutínio rápido na detecção de anormalidades colposcópicas, histológicas e no novo exame citológico foi de 87,5% (IC95%: 74,3%-100,7%), 82,4% (IC95%: 64,2%-100,5%), 95,7% (IC95%: 89,8%-101,5%), respectivamente, a sensibilidade da revisão rápida de 100% foi de 54,2% (IC95%: 34,2%-74,1%), 52,9% (IC95%: 29,2%-76,7%), 47,8% (IC95%: 33,4%-62,3%), respectivamente e a sensibilidade do escrutínio de rotina foi de 83,2% (IC95%: 77,1%-89,3%), 85,7% (IC95%: 79,4%-92,0%), 73,3% (IC95%: 66,6%-79,9%), respectivamente. **Conclusões:** O pré-escrutínio rápido foi mais eficiente que a revisão rápida de 100% para detectar resultados falso-negativos do escrutínio de rotina obtendo melhor desempenho quando comparado ao diagnóstico citológico final, ao resultado do exame colposcópico e ao novo exame citológico. Os métodos apresentaram desempenho semelhante quando comparado ao resultado do exame histológico. Portanto, de acordo com os resultados desse estudo, o pré-escrutínio rápido fornece subsídios para melhorar o desempenho dos exames citológicos, cuja principal função é detectar as lesões precursoras do câncer do colo do útero.

Palavras-chave: Pré-escrutínio rápido. Revisão rápida. Escrutínio de rotina. Controle interno da qualidade. Seguimento. Sensibilidade. Citopatologia ginecológica.

Abstract

Introduction: False-negative rates constitute a common problem in the daily routine of cytopathology laboratories. Among the various internal quality control methods, 10% random review is the least effective in detecting false-negative results in routine screening. On the other hand, good results have been found with 100% rapid review and with rapid prescreening. Nevertheless, no studies comparing these two methods have been reported. **Objective:** To compare the performance of rapid prescreening and 100% rapid review as internal quality control methods in cervical cytopathology. **Methods:** Over 27 months, 12,208 cervical cytology smears collected from Units of Primary Health Care of Goiânia were submitted to rapid prescreening and routine screening at *Rômulo Rocha* Center for Clinical Analyses at the School of Pharmacy, Federal University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil. The 100% rapid review method was performed on all smears classified as negative at routine screening. Conflicting results obtained with either method were reviewed in detail to define final diagnosis, which was considered the gold-standard for evaluating the performance of rapid prescreening and 100% rapid review. In cases with abnormal cytology were evaluated the results of colposcopy, histopathology and of the new cytopathology. The sensitivity and specificity of internal quality control methods were estimated when compared to the final diagnosis, and to follow-up colposcopy, histopathology and at new cytopathology. **Results:** Compared to the final diagnosis, the sensitivity of routine screening and rapid prescreening was 72.9% (IC 95%: 70,0%-75,8%) and 75.6% (IC 95%: 72,8%-78,4%), respectively. Taking into account only those smears classified as negative at routine screening, the sensitivity of rapid prescreening and RR-100% was 90.2% (IC 95%: 86,4-93,9) and 57.0% (50,8%-63,2%), respectively. Rapid prescreening identified 220 (1.8%), while RR-100% identified 140 (1.15%) of the 244 (2.0%) cases with false-negative results at routine screening. The sensitivity of rapid prescreening in detect abnormal cases at follow-up colposcopy, histopathology and at new cytopathology was 87.5% (CI95%: 74.3%-100.7%) 82,4% (CI95%: 64.2%-100.,5%), 95.7% (CI95%:89.8%-101.5%), respectively, the sensitivity of 100% rapid review was 54.2% (CI95%: 34.2%-74.1%), 52.9% (CI95%: 29.2%-76.7%), 47.8% (CI95%: 33.4%-62.3%) respectively and the sensibility of routine screening was 83.2% (CI95%: 77.1%-89.3%), 85.7% (CI95%: 79.4%-92.0%), 73.3% (CI95%: 66.6%-79.9%), respectively. **Conclusions:** Rapid prescreening was more effective than 100% rapid review for the detection of false-negative results at routine screening, with a better performance when compared to final diagnosis, to follow-up colposcopy and at new cytopathology. The methods showed similar performance when compared at follow-up histopathology. Therefore, according to the results of this study, rapid prescreening provides subsidies to improve the performance of cervical cytopathology tests, whose the principal function of which is to detect cervical cancer precursor lesions.

Key words: Rapid prescreening. Rapid review. Routine screening. Internal quality control. Follow-up. Sensitivity. Gynecological cytopathology.

Lista de Abreviaturas

AGC	<i>Atypical glandular cells</i> (Células glandulares atípicas)
ASC-US/ ASCUS	<i>Atypical squamous cells of undetermined significance</i> (Células escamosas atípicas de significado indeterminado)
ASC-H	<i>Atypical squamous cells cannot exclude HSIL</i> (Células escamosas atípicas, não é possível excluir HSIL)
CLIA	<i>The Clinical Laboratory Improvement Amendments</i>
COEP-UFG	Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás
CRDT	Centro de Referência em Diagnóstico e Terapêutica
HPV	Papilomavírus humano <i>Human papiloma virus</i>
HSIL	<i>High-grade squamous intraepithelial lesion</i> (Lesão intraepitelial escamosa de alto grau)
IARC	<i>The International Agency for Research on Cancer</i>
IC 95%	Intervalo de confiança a 95%
LSIL	<i>Low-grade squamous intraepithelial lesion</i> (Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau)
NIC 1	Neoplasia Intraepitelial Cervical de Grau 2
NIC 2	Neoplasia Intraepitelial Cervical de Grau 2
NIC 3	Neoplasia Intraepitelial Cervical de Grau 3
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UABS	Unidade de Atenção Básica à Saúde

Sumário

RESUMO	
ABSTRACT	
LISTA DE ABREVIATURAS	
1. INTRODUÇÃO.....	13
2. OBJETIVOS.....	24
2.1. OBJETIVO GERAL.....	24
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
3. METODOLOGIA	25
3.1. TAMANHO DA AMOSTRA.....	25
3.2. SELEÇÃO DE CASUÍSTICA.....	25
3.3. VARIÁVEIS.....	26
3.4. MÉTODOS DE ANÁLISE	29
3.5. COLETA DE DADOS.....	30
3.6. PROCEDIMENTO TÉCNICO OPERACIONAL.....	31
3.7. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE DADOS.....	35
4. PUBLICAÇÕES.....	37
4.1. ARTIGO 1.....	38
4.2. ARTIGO 2.....	61
5. CONCLUSÕES	85
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	86
6.1. CONSIDERAÇÕES	86
6.2. LIMITAÇÕES DO ESTUDO	87
6.3. RECOMENDAÇÕES	88
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	
APÊNDICES	
ANEXOS	

1. Introdução

O câncer do colo do útero é o terceiro tipo mais frequente entre as mulheres, com aproximadamente 530 mil novos casos por ano no mundo, sendo responsável pelo óbito de, aproximadamente, 275 mil delas. Mais de 85% dos novos casos e 88% das mortes ocorrem em países em desenvolvimento. A América Latina está entre as regiões de maior risco com aproximadamente 23,9 casos a cada 100.000 mulheres e 31.700 mortes (MURILLO et al., 2008; WHO, 2008).

No Brasil é a terceira neoplasia maligna mais frequente entre as mulheres, representando 10% de todas as neoplasias malignas, e a quarta causa de morte por câncer nessa população. Em 2008 ocorreram 4.812 mortes devido a esse câncer e segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima-se o diagnóstico de 18.430 novos casos para o ano de 2010, com um risco estimado de 18,47 casos a cada 100 mil mulheres (BRASIL, 2011a).

O câncer do colo do útero a princípio, é uma doença evitável, devido a sua evolução lenta com longo período desde o desenvolvimento das lesões precursoras até o aparecimento do câncer. Apresenta, portanto, um dos mais altos potenciais de prevenção e cura, chegando perto de 100%, quando diagnosticado nas fases pré-invasivas, podendo ser tratado em nível ambulatorial em cerca de 80% dos casos. Seu pico de incidência situa-se entre 40 e 60 anos de idade e apenas uma pequena porcentagem ocorre em mulheres com menos de 30 anos (BRASIL, 2011a; CANTOR et al., 2005; ELOVAINIO et al., 1997).

Os programas de rastreamento do câncer do colo do útero se baseiam na história natural da doença e no reconhecimento de que o câncer invasivo evolui a partir da neoplasia intraepitelial cervical de grau 3 (NIC 3), que pode ser detectada e tratada adequadamente, impedindo a progressão para o câncer invasivo. O exame citológico é o método mais difundido mundialmente para o rastreamento dessas lesões, que devem ser confirmadas pelo exame colposcópico com biópsia dirigida. Dessa maneira é possível reduzir a mortalidade e a morbidade, pois desde sua introdução por George Papanicolaou na década de 1940, uma significativa redução das taxas de incidência e mortalidade devidas a esse câncer foi alcançada em

países com programas de rastreamento organizado (ARBYN et al., 2009b; BRASIL, 2011a; BRASIL, 2011b, FERRAZ et al., 2005; LIU et al., 2001; MORRISON, 1992).

A *The International Agency for Research on Cancer (IARC)* estima que um programa de rastreamento das lesões pré-malignas do câncer do colo do útero bem estruturado no qual as mulheres com idade entre 25 e 64 anos realizam o exame com periodicidade entre três e cinco anos é capaz de reduzir a incidência do câncer do colo do útero em pelo menos 80%. O sucesso desses programas depende essencialmente da cobertura populacional, da qualidade do exame citológico realizado bem como da eficiência do seguimento e tratamento das lesões detectadas. Para tanto, é necessário garantir a organização, a integralidade e a qualidade do programa de rastreamento, bem como o seguimento das pacientes (ARBYN et al., 2009b; BRASIL, 2011a; MURILLO et al., 2008; SCHIFFMAN, CASTLE, 2005; VAN OORTMARSEN, HABBEMA, 1991).

Uma série de fatores podem influenciar as taxas de detecção das lesões pré-malignas do câncer do colo do útero, nos programas de rastreamento. Dentre eles, o exame citológico, cujo desempenho depende de fatores relacionados à qualidade da amostra e ao desempenho do profissional que realiza o escrutínio de rotina. Esses fatores têm sido investigados, porém continua sendo um desafio superá-los ou atenuar seus efeitos (ELLIS, RENSHAW, DUDDING, 2010; ELSHEIKH et al. 2010a; GARY, 2005; MURILLO et al., 2008; PHADNIS et al., 2005; RENSHAW, ELSHEIKH, 2010b; TAVARES et al., 2007; WILGENBUSCH et al., 2010).

Um programa eficaz para o rastreamento, deve compreender métodos para detecção de alta sensibilidade, especificidade e facilidade de implementação. A realização do exame citológico é uma estratégia para a detecção das lesões pré-invasoras, porém questionou-se a sua eficiência, pois a despeito de repetidos exames, certo número de mulheres desenvolve esse câncer, em parte devido às taxas altas de resultados falso-negativos que apresentam índices que variam de dois a 50% (ELSHEIKH et al., 2010b; FERRAZ et al., 2005; KIRSCHNER et al., 2011; MITCHELL; MEDLEY, 1995; NANDA et al., 2000; ROWE; MARSHALL; BENTZ, 2002; O'SULLIVAN et al., 1998; TAVARES et al., 2008b).

Em 1987 umas séries de artigos publicados no *Wall Street Journal* questionaram a qualidade do exame citológico ao declararem que mulheres jovens, com um ou mais resultados falso-negativos continuavam morrendo de câncer do

colo do útero (GUPTA; EROZAN, 1989; JONES; DAVEY, 2000). Desde então, inúmeras estratégias começaram a ser elaboradas para diminuir o impacto negativo sobre o exame e muitas propostas surgiram em todo o mundo com a finalidade de melhorar sua sensibilidade. Foram desenvolvidos novos instrumentos de coleta, como espátulas modificadas a partir do modelo de Ayre e escovas de vários desenhos para alcançar com melhor eficiência a junção escamo-colunar e o canal endocervical (BRASIL, 2011a; BRASIL, 2011b).

No ano seguinte aos artigos publicados no *Wall Street Journal*, o congresso americano aprovou o *The Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA 88)*. Essa legislação normatiza a realização dos exames realizados pelos laboratórios clínicos com a finalidade de melhorar a sua qualidade. No que diz respeito ao exame citológico possui normas específicas regulamentadas que devem ser realizadas de maneira integrada para beneficiar a qualidade dos exames realizados na rotina dos laboratórios e em especial às mulheres (CDC, 1992).

Cinco vertentes vêm sendo estudadas como alternativas ou suplementos ao rastreamento citológico: a detecção molecular do DNA do Papilomavírus humano (HPV) de alto risco oncogênico; o rastreamento baseado na inspeção visual do colo do útero utilizando ácido acético; formas alternativas como a citopatologia em meio líquido ou automatizada assistida por computador; novos biomarcadores associados às anormalidades citológicas decorrentes da infecção pelo HPV e finalmente as vacinas que previnem contra a infecção pelo HPV, que poderão, representar, no futuro, uma importante ferramenta no controle desse câncer. Foram desenvolvidas também novas técnicas de controle interno e externo da qualidade para checar a eficiência dos profissionais envolvidos com o exame citológico (ARBYN, CUZICK, 2009a; ARBYN et al., 2009b; CORDEIRO et al., 2005; DERCHAIN; SARIAN, 2007; du PLESSIS et al., 2001; WENTZENSEN et al., 2009; ZHU et al., 2009).

A garantia da qualidade em laboratórios é definida como o monitoramento contínuo das atividades que envolvem todos os aspectos da função laboratorial, incluindo aqueles relacionados ao pessoal, aos procedimentos operacionais e ao controle da qualidade, para assegurar que todos os sistemas estejam funcionando de maneira adequada. São necessários, portanto, métodos de checagem que assegurem níveis aceitáveis de acurácia e consistência dos laudos emitidos (ASC, 2001; Brasil, 2005; MODY et al., 2000).

Assim, é importante implementar programas de controle interno e externo da qualidade na rotina dos laboratórios, que garantam a qualidade dos exames citológicos em todos os setores. Um programa de garantia da qualidade em citopatologia tem como objetivo melhorar a sensibilidade do exame citológico para detectar anormalidades escamosas e glandulares e, conseqüentemente, reduzir as taxas de resultados falso-negativos (FERRAZ et al., 2005; MICHELOW; MCKEE; HLONGWANE, 2006; PAJTLER et al., 2006; RENSHAW, 2001).

Para o exame citológico o controle interno da qualidade deve ser composto por um conjunto de ações sistematizadas e realizadas regularmente. Há vários métodos ou ações que podem monitorar a qualidade dos exames citológicos, tais como a análise da correlação cito-histopatológica, a revisão retrospectiva dos exames, a revisão hierárquica dos esfregaços, o escrutínio rápido dos esfregaços, o monitoramento estatístico da frequência das lesões e da adequabilidade da amostra e a inclusão proposital de esfregaços anormais na rotina (MODY et al., 2000; MOORE; PUGH-CAIN; WALKER, 2009; NASCIMENTO; CIBAS, 2007; WALKER, 2009; RENSHAW, 2009, RENSHAW ; ELSHEIKH, 2010a).

Com o objetivo de garantir uma terminologia uniforme e facilitadora da comunicação entre o laboratório de citopatologia e o clínico, o *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology* inovou ao introduzir a análise da qualidade do esfregaço no laudo do exame citológico, valorizando a presença das células endocervicais e/ou metaplásicas, bem como a presença de sangue, do processo inflamatório e de artefatos de fixação como fatores relacionados à qualidade do esfregaço que podem potencialmente, prejudicar a análise e propiciar os resultados falso-negativos (FRANCO et al., 2006; MANRIQUE et al., 2009; MINTZER, 1999; O'SULLIVAN et al., 1998; SOLOMON; NAYER, 2004).

A citopatologia em meio líquido é uma das estratégias propostas para a redução dos problemas relacionados à adequabilidade da amostra, propiciando o aumento na sensibilidade para detecção das lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL) diagnosticadas (FREMONT-SMITH et al., 2004; KARNON et al., 2004; PEREIRA et al., 2003; VELASCO, 2001). Entretanto, estudos posteriores, incluindo uma revisão (DAVEY et al., 2006) e uma metanálise (ARBYN et al., 2008), concluíram que o desempenho da citopatologia em meio líquido não é superior à

convencional quando aplicado em um programa de *screening* organizado e com alto padrão de qualidade (SIEBERS, 2008; SIEBERS et al., 2009).

O predomínio do trabalho manual é uma característica marcante do exame citológico do colo do útero. O processo envolvendo coleta, fixação, coloração e leitura do esfregaço até a liberação do resultado pelo laboratório retratam essa situação. Nesse sentido, a certificação dos profissionais, a realização de testes de proficiência e a participação em programas de educação continuada para aprimoramento individual é de fundamental importância, pois o desempenho do profissional está relacionado com a qualidade dos recursos humanos. A redução do estresse da equipe, boas condições de trabalho incluindo um número razoável de lâminas diárias para análise são medidas efetivas para assegurar a qualidade (CDC, 1992; ASC, 2001; WIENER et al., 2007; WOLFENDALE, 1995).

Muitos fatores podem contribuir para limitar o desempenho do profissional, como o fator psicológico representado pela incapacidade em se manter em estado de concentração por períodos longos, o fator fisiológico como a limitação da visão periférica ou a limitação do escrutínio completo da lâmina e o fator físico como fadiga ou jornadas excessivas de trabalho (DAVEY et al., 2000; GARY, 2005; RENSHAW & ELSHEIKH, 2010a). Vários estudos têm demonstrado, por exemplo, que os profissionais que normalmente excedem a carga horária de trabalho recomendada para tal atividade podem apresentar prejuízo na qualidade da análise do esfregaço (ELLIS, RENSHAW, DUDDING, 2010; ELSHEIKH, et al., 2010b; RENSHAW et al., 2010a; RENSHAW; ELSHEIKH, 2010b; TAYLOR; FROST, 1992).

De acordo com a CLIA 88, nos Estados Unidos da América, o limite máximo de análise é de 100 exames diários. Na Europa o *The European Guidelines on Quality Assurance in Cervical Cancer Screening*, recomenda que o limite máximo de análise varie de 25 a 80 exames diários e em alguns países a carga de trabalho é definida por hora, como é o caso da Alemanha que estipula 10 exames por hora (CDC, 1992; WIENER et al., 2007).

Segundo Renshaw & Elsheikh (2010b) existe uma razão inversa entre o número de esfregaços analisados diariamente e a sensibilidade do escrutinador e que a melhor sensibilidade é atingida quando estes examinam no máximo 30 esfregaços diariamente. Outro fator importante associado ao desempenho do escrutínio de rotina é a variabilidade interobservadores. Portanto, é de fundamental

importância que cada profissional, em comum acordo com o gestor, estabeleça um limite diário de lâminas, tendo em vista a qualidade do exame citológico.

O escrutínio do esfregaço é uma atividade repetitiva que exige muita concentração, comportamento metuculoso dos profissionais e adoção de critérios de análise, de tal forma que é importante identificar e intervir nos fatores evitáveis presentes na rotina dos profissionais do laboratório que possam comprometer a qualidade do exame (BOSH; RIETVELD-SCHEFFERS; BOON, 1992). É fato que as alterações observadas nos esfregaços com resultados falso-negativos em grande parte é óbvia na revisão e não foram identificadas devido à falta de concentração durante o escrutínio (DUDDING et al., 2001; O'SULLIVAN et al., 1998).

Foram desenvolvidos vários métodos de controle interno da qualidade dos exames citológicos para minimizar os erros de escrutínio e de interpretação do diagnóstico. Dentre eles o mais eficiente, provavelmente, é a revisão. Essa pode ser feita através da dupla leitura, do escrutínio rápido dos esfregaços negativos no escrutínio de rotina, da revisão de uma porcentagem dos esfregaços interpretados como negativos no escrutínio de rotina ou da revisão utilizando sistemas automatizados (AMARAL et al., 2005a; DI LORETO et al., 1997; DOORNEWAARD et al., 1997; DZIURA; QUINN; RICHART, 2006; ORTIZ-VÁZQUEZ et al., 2001; RENSHAW; ELSHEIKH, 2010b).

Nos Estados Unidos da América, a CLIA 88 estabelece como método de controle interno da qualidade dos exames citológicos, a revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos no escrutínio de rotina, incluindo alguns casos de pacientes com critérios clínicos de risco (informações clínicas relevantes, antecedentes e sintomas referidos pela mulher que podem estar associadas com maior risco para neoplasias intra-epiteliais ou carcinoma invasivo do colo do útero). Deve-se também, revisar os esfregaços negativos prévios de mulheres com HSIL ou lesão mais grave (CDC, 1992).

Na Europa de acordo com o *The European Guidelines on Quality Assurance in Cervical Cancer Screening*, todos os esfregaços negativos e insatisfatórios no escrutínio de rotina devem ser rapidamente revisados ou, alternativamente, pré-escrutinados (WIENER et al., 2007).

No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda a revisão de, no mínimo, 10% dos exames realizados. Esses exames deverão ser selecionados conforme os seguintes critérios: todos os casos com critérios clínicos de risco e citológicos; todos os exames insatisfatórios em decorrência de hemorragia; casos negativos aleatórios perfazendo, no mínimo, 5% do total dos exames realizados (BRASIL, 2002).

Entretanto, vários estudos têm mostrado que o método de revisão de 10% e o método de revisão dos esfregaços selecionados com base em critérios clínicos de risco não são eficientes para detectar as lesões não diagnosticadas durante o escrutínio de rotina e dessa forma reduzir as altas taxas de resultados falso-negativos (FERRAZ et al., 2005; MANRIQUE et al., 2006; PAJTLER et al., 2006; TAVARES et al., 2008a).

Como alternativa à revisão de 10% há o método de revisão rápida de 100% que consiste em escrutinar rapidamente durante 30 a 120 segundos todos os esfregaços interpretados previamente como negativos ou insatisfatórios no escrutínio de rotina. Aqueles esfregaços identificados como suspeitos nessa revisão são posteriormente submetidos à revisão detalhada por um profissional experiente, que determinará o diagnóstico citológico final (AMARAL et al., 2005b; DUDDING et al., 2001; FERRAZ et al., 2005; FRABLE et al., 2010; PAJTLER et al., 2006; TAVARES et al., 2007).

O método de escrutínio rápido foi descrito pela primeira vez em 1957 por Simon; Ricci. Os autores utilizaram o tempo de dois minutos com o objetivo de substituir o método padrão de escrutínio, que apresentava uma série de limitações importantes, como a escassez de tempo e do número de citologistas. No entanto, apesar dos bons resultados não foi mais utilizado e apenas na década de 1990 o método ganhou popularidade ao ser introduzido no Reino Unido como uma alternativa eficiente de controle interno da qualidade (BAKER; MELCHER, 1991; LEMAY; MEISELS, 1999).

Vários estudos avaliaram as técnicas e o tempo em que a revisão rápida de 100% apresenta melhor desempenho. Embora os dados sejam variáveis, quase todos os estudos concluíram que o número de resultados falso-negativos identificados era significativamente maior do que os identificados pela revisão de 10% e a revisão com base em critérios clínicos de risco (AMARAL et al, 2005a,b; BAKER; MELCHER; SMITH, 1995; FERRAZ et al., 2005; MANRIQUE et al, 2006) .

Como resultado o *The National Health Service Cervical Screening Programme* adotou e recomendou a revisão rápida de 100% como procedimento de garantia da qualidade dos exames citológicos no Reino Unido (ARBYN et al., 2000a; WIENER et al., 2007).

Arbyn e Schenck (2000b) em um estudo de metanálise em 11 dessas publicações avaliaram o desempenho da revisão rápida de 100% como método de controle interno da qualidade e concluíram que é um método eficiente e tem melhor relação custo-benefício como garantia interna da qualidade do que a revisão de 10%. Observaram a redução de 2,0% nos resultados falso-negativos dos quais 1,4% corresponderam a HSIL. Apesar da revisão de 10% ser mais sensível, se aplica apenas a 10% dos esfregaços negativos, identificando 5,6 vezes menos lesões intraepiteliais e nove vezes menos HSIL em comparação à revisão rápida de 100%.

Os estudos que avaliaram a revisão rápida de 100% mostraram que a sensibilidade e a especificidade do método varia de 64,3% a 83,7% e 96,6 a 97,7%, respectivamente e a taxa de resultados falso-negativos detectados varia de 0,13% a 13,0% (AMARAL et al., 2005a,b; DIEHL; PROLA, 1998; FARAKER, 1993; FARAKER, 1998; LEE; LAM; WALKER, 2009; LEMAY; MEISELS, 1999; MICHELOW; MCKEE; HLONGWANE, 2006; MANRIQUE et al., 2006, 2011; MONTEMOR et al., 2006; PAJTLER et al., 2006; ROWE; MARSHALL; BENTZ, 2002; SHIELD; COX, 1998; UTAGAWA et al., 2008; WOLFENDALE, 1995).

Outra alternativa descrita para aumentar a sensibilidade do exame citológico é o pré-escrutínio rápido. Esse método, que também utiliza a técnica de escrutínio rápido, consiste no escrutínio de todos os esfregaços, antes do escrutínio de rotina, utilizando o tempo de 30 a 120 segundos. O método apresenta a vantagem de que o trabalho fica mais interessante para os escrutinadores porque a prevalência das anormalidades é maior devido ao fato de que todos os esfregaços são submetidos à pré-avaliação e ainda permite determinar a sensibilidade relativa do pré-escrutínio rápido e do escrutínio de rotina (ARBYN et al., 2003; DJEMLI; KHETANI; AUGER, 2006a; DUDDING et al., 2011; SMITH et al., 2003; TAVARES et al., 2007; TAVARES et al. 2008a,b).

Um estudo que avaliou o desempenho do pré-escrutínio rápido e a variabilidade interobservador na identificação das anormalidades observou que a sensibilidade do pré-escrutínio rápido variou de 54% a 92% para as anormalidades

de alto grau e de 33% a 75% para todos os graus. Compararam o pré-escrutínio rápido com dados de anos anteriores quando era realizada a revisão rápida de 100% e observaram que o pré-escrutínio rápido identificou aproximadamente 63% mais casos que a revisão rápida de 100%. Os autores concluíram que apesar da grande variabilidade interobservadores o pré-escrutínio rápido pode ser utilizado como método de controle interno da qualidade, bem como, para avaliar o desempenho de toda a equipe (BROOKE; DUDDING; SUTTON, 2002).

Djemli et al.(2006a) avaliaram o desempenho do pré-escrutínio rápido e observaram após a análise de 8.364 esfregaços que a sensibilidade do pré-escrutínio rápido foi de 43,5%. No estudo seguinte Djemli et al. (2006b) focaram na variabilidade interobservadores e observaram que a sensibilidade do pré-escrutínio rápido entre os 12 citologistas variou de 15,4% a 72,7%. Os autores concluíram que não houve correlação entre a sensibilidade individual dos citologistas para o pré-escrutínio rápido e a sua sensibilidade ao realizar o escrutínio de rotina ou o tempo de experiência. Estes dados sugerem que um bom escrutinador de rotina não necessariamente será um bom pré-escrutinador. Logo, o pré-escrutínio rápido é uma estratégia eficiente de controle interno da qualidade nos laboratórios de citopatologia ginecológica por permitir monitorar a sensibilidade do exame e corrigir as não conformidades antes da emissão do laudo.

Outro estudo analisou 8.800 esfregaços utilizando o pré-escrutínio rápido nos tempos de 30, 60 e 120 segundos e concluíram que utilizando o tempo de um minuto, o pré-escrutínio rápido detectou 86% dos casos de HSIL, detectados posteriormente pelo escrutínio de rotina. Do total dos diagnósticos anormais, 3,8% das HSIL foram identificados apenas no pré-escrutínio rápido (FARRELL et al., 1997). Placid et al. (2004) compararam o desempenho do pré-escrutínio rápido com o escrutínio de rotina e observaram uma sensibilidade para células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) de 83%, para lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) de 87%, para HSIL de 100%. Esses resultados indicam que 6,5% dos esfregaços positivos foram detectados apenas no pré-escrutínio rápido e concluíram ainda que a maioria das lesões e quase todas as HSIL podem ser identificadas no pré-escrutínio rápido.

A fim de avaliar a eficiência do pré-escrutínio rápido para detectar resultados falso-negativos, Renshaw et al. (1999) utilizaram um painel composto por esfregaços

que continham resultados verdadeiro-positivos, verdadeiro-negativos e resultados falso-negativos e concluíram que o método apesar de apresentar variabilidade entre os escrutinadores apresentou boa reprodutibilidade, especificidade e sensibilidade sendo portanto a melhor maneira de se medir as taxas de resultados falso-negativos do escrutínio de rotina.

Arbyn et al. (2003) que já haviam realizado um estudo de metanálise com foco na revisão rápida de 100%, repetiu a mesma análise com o objeto de avaliar o desempenho do pré-escrutínio rápido e observaram que o método apresentou uma sensibilidade média de 64,9% para todas as anormalidades, de 85,7% para HSIL ou lesões mais severas. A especificidade foi de 96,8%. Aproximadamente 3% das alterações foram identificadas apenas pelo pré-escrutínio rápido. Concluíram, ainda, que a sensibilidade do pré-escrutínio rápido aumenta sensivelmente com a duração do escrutínio rápido e com a experiência dos escrutinadores, no entanto, diminui à medida que aumenta a carga de trabalho.

As metanálises realizadas por Arbyn e Schench (2000b) e Arbyn et al. (2003) a respeito da revisão rápida de 100% e do pré-escrutínio rápido, respectivamente, colocaram os métodos em debate. A primeira, baseada em 14 publicações, concluiu que a revisão rápida de 100% é um dos métodos de controle interno da qualidade com melhor custo-benefício. A segunda, baseada em seis publicações, concluiu que os resultados falso-negativos detectados pela revisão rápida de 100% e pelo pré-escrutínio rápido são comparáveis. Em estudos anteriores nossa equipe observou que esses métodos apresentam um bom desempenho na detecção de resultados falso-negativos (AMARAL et al., 2005; MANRIQUE et al., 2006, 2007, 2011; TAVARES et al., 2007, 2008a, 2008b)

Em um estudo sobre a revisão rápida de 100% Faraker (1998), salientou que apesar de a maioria dos estudos analisados terem utilizado rotineiramente a revisão rápida de 100% após o escrutínio de rotina, alguns deles realizaram o procedimento como pré-escrutínio rápido, ou seja, antes do escrutínio de rotina. Dois desses estudos utilizaram uma bateria de lâminas, com mais esfregaços anormais do que o esperado na rotina de um laboratório de citopatologia. A porcentagem de casos de LSIL detectados variou de 41% a 88%, enquanto para HSIL variou de 35% a 100%. Vários pontos importantes surgiram dessa revisão, entre elas as divergências metodológicas que dificultam a análise comparativa dos dados (BAKER; MELCHER,

1991; CROSS, 1997; FARAKER; BOXER, 1996; FARRELL et al., 1997; JOHNSON et al., 1995; SHIELD; COX, 1998).

A fim de avaliar o desempenho da revisão rápida de 100% na identificação dos resultados falso-negativos cinco estudos compararam o resultado do exame citológico ao resultado do exame histológico desses casos. A frequência de casos anormais na biopsia variou de 25% a 76,9% e para os casos de neoplasia intraepitelial cervical de grau 2 (NIC 2) ou lesão mais grave variou de 13,1% a 45,3%. Um estudo correlacionou os casos com diagnóstico de células escamosas atípicas, não é possível excluir HSIL (ASC-H) e HSIL e observaram a frequência de 62,0% de NIC 2 ou lesão mais grave. Em um estudo que comparou a citopatologia de encaminhamento com a de seguimento a frequência de positividade foi de 84,0% (CLARKE et al., 2008; MICHELOW et al., 2006; SHIELD; COX, 1998; SOOD; SINGH, 2009; WILSON; MOLYNEUX, 2004).

Dois estudos avaliaram o desempenho do pré-escrutínio rápido utilizando o seguimento histológico. O primeiro (PLACIDI et al., 2004) calculou a sensibilidade relativa do pré-escrutínio rápido *versus* escrutínio de rotina e concluíram que o desempenho de ambos foi semelhante nessa relação. No segundo estudo (DUDDING et al., 2011) o exame histológico foi positivo para 21% dos casos de neoplasia intraepitelial cervical de grau 1 (NIC 1) ou lesão mais grave e em 12% dos casos de NIC 3 ou lesão mais grave.

Enfim, as altas taxas de resultados falso-negativos é um dos maiores problemas enfrentados pelos laboratórios de citopatologia. Entretanto, há evidências de que a revisão rápida de 100% e o pré-escrutínio rápido apresentam bons resultados na detecção desses resultados falso-negativos. Esses métodos têm a vantagem de não necessitar de investimentos adicionais em equipamentos e tem um custo operacional relativamente baixo, requerendo apenas treinamento cuidadoso do pré-escrutinador e do revisor rápido. Entretanto, é necessária uma avaliação comparativa mais detalhada para definir qual apresenta melhor eficiência na identificação de resultados falso-negativos dos exames citológicos no rastreamento do câncer do colo do útero.

Nesse sentido, o objetivo desse estudo foi comparar o desempenho do pré-escrutínio rápido e da revisão rápida de 100% como métodos de controle interno da qualidade dos exames citológicos do colo do útero.

2. Objetivos

2.1. OBJETIVO GERAL

Comparar o desempenho do pré-escrutínio rápido de todos os esfregaços e da revisão rápida de 100% dos esfregaços negativos no escrutínio de rotina como métodos de controle interno da qualidade dos exames citológicos do colo do útero.

2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 2.2.1. Comparar o desempenho dos métodos de pré-escrutínio rápido e revisão rápida de 100% para identificar os resultados falso-negativos do escrutínio de rotina;
- 2.2.2. Determinar a frequência dos resultados falso-negativos do escrutínio de rotina identificados pelos métodos de pré-escrutínio rápido e pela revisão rápida de 100%;
- 2.2.3. Avaliar o desempenho dos métodos de pré-escrutínio rápido e revisão rápida de 100% na detecção de anormalidades colposcópicas, histológicas e no novo exame citológico.

3. Metodologia

Este estudo de teste de diagnóstico foi realizado na Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa desta instituição (COEP-UFG) (Anexo A).

3.1. TAMANHO DA AMOSTRA

Para calcular o tamanho da amostra foi usada a fórmula para estudos de uma proporção. Para tal adotou-se como sendo infinita a população de estudo, onde se desejava ter a precisão de 5% e o percentual de resultados verdadeiros positivos do pré-escrutínio rápido de 81% e da revisão rápida de 100% de 58%, tendo como base o trabalho de Faraker; Boxer (1996) e Diehl; Prolla (1998), respectivamente. A partir destes dados chegou-se ao tamanho amostral aproximado de 12.000 exames.

3.2. SELEÇÃO DE CASUÍSTICA

Este estudo teve como base a população feminina usuária do Sistema Único de Saúde (SUS) atendidas nas Unidades de Atenção Básica à Saúde (UABS) do município de Goiânia, Goiás que se submeteram ao exame citológico do colo do útero, no período de março de 2006 a maio de 2008 totalizando 12.208 esfregaços. As amostras foram coletadas nas UABS por médicos e enfermeiros capacitados e a técnica utilizada foi a convencional como preconizada pelo Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2002).

3.2.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos no estudo somente os esfregaços de mulheres que já haviam iniciado a atividade sexual (BRASIL, 2002); as com idade igual ou maior que 18 anos na data da coleta e as que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foram excluídos do estudo os esfregaços de mulheres que não haviam iniciado a atividade sexual; as com idade menor que 18 anos na data da coleta e as que não assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B,C).

3.3. VARIÁVEIS

As variáveis e suas categorias estudadas foram:

Adequabilidade da Amostra – propriedade do esfregaço citológico do colo do útero que permite descrever suas características, avaliadas pelo escrutinador, de acordo com a presença de elementos celulares como: satisfatória para análise e insatisfatória para análise, como descrito no Quadro 1.

Quadro 1. Adequabilidade da amostra para análise citopatológica do colo do útero segundo o Sistema de Bethesda 2001 (SOLOMON; NAYAR, 2004)	
Adequabilidade da amostra	Indicadores de qualidade
Satisfatória para análise	<p>Quando a amostra apresentar número adequado de células epiteliais escamosas bem preservadas, células endocervicais e/ou metaplásicas.</p> <p>Se a amostra apresentar fatores obscurecedores (sangue, infiltrado leucocitário, áreas espessas, dessecamento, artefatos de estiramento, citólise e contaminação) estes não podem prejudicar a análise de mais de 50 a 75 % das células epiteliais presentes no esfregaço e devem ser relatados no laudo.</p>
Insatisfatória para análise	<p>Quando a amostra que apresentar celularidade escassa ou fatores obscurecedores (sangue, infiltrado leucocitário, áreas espessas, dessecamento, artefatos de estiramento, citólise e contaminação) que prejudicam a análise de mais de 75 % das células epiteliais escamosas presentes no esfregaço.</p> <p>O esfregaço insatisfatório para análise que apresentar células atípicas deixa de ser insatisfatório e é classificado de acordo com a alteração observada.</p>

Fonte: SOLOMON; NAYAR, 2004

Diagnóstico citológico final – os esfregaços citológicos do colo do útero identificados como alterados ou insatisfatórios pelo escrutínio de rotina e suspeitos ou insatisfatórios por qualquer um dos métodos de controle interno da qualidade

foram analisados separadamente por dois citologistas; os casos concordantes foram considerados diagnóstico citológico final, quando os resultados foram discordantes, um terceiro citologista revisou o esfregaço e em uma reunião de consenso foi definido o diagnóstico citológico final. Os esfregaços identificados como negativos pelo escrutínio de rotina e que não foram considerados suspeitos por qualquer um dos métodos de controle interno da qualidade foram considerados diagnóstico citológico final. O resultado do exame citológico do colo do útero foi categorizado de acordo com a classificação do Sistema de Bethesda 2001 como descrito no Quadro 2.

Quadro 2. Classificação do resultado do exame citológico do colo do útero segundo o Sistema de Bethesda 2001

Interpretação/Resultado

Negativo para lesão intra-epitelial ou malignidade

Anormalidades em células epiteliais

Células Escamosas

Células Escamosas Atípicas

- de Significado Indeterminado (ASC-US)
- não é possível excluir lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (ASC-H)

Lesão Intra-epitelial Escamosa de Baixo Grau (LSIL) – (abrangendo: Human Papillomavirus/displasia leve/NIC 1)

Lesão Intra-epitelial Escamosa de Alto Grau (HSIL) – (abrangendo: displasia moderada e severa, Carcinoma *in situ*; NIC 2, NIC 3)

Lesão Intra-epitelial Escamosa de Alto Grau (HSIL), com características suspeitas de invasão

Carcinoma Escamoso Invasivo

Células glandulares

Atipias (AGC – SOE)

- Células endocervicais atípicas, sem outras especificações
- Células endometriais atípicas, sem outras especificações
- Células glandulares atípicas, sem outras especificações

Atipias (AGC – NEO)

- Células endocervicais atípicas, possivelmente neoplásicas
- Células glandulares atípicas, possivelmente neoplásicas

Adenocarcinoma endocervical *in situ*

Adenocarcinoma invasivo

- Endocervical
- Endometrial
- Extra-uterino
- Sem outras especificações (SOE)

Outras neoplasias malignas

Fonte: SOLOMON; NAYAR, 2004

Resultado do novo exame citopatológico – resultado do exame citológico do colo do útero que se encontrava no prontuário da mulher e que foi realizado após o exame citológico prévio anormal e teve como finalidade acompanhar a regressão ou progressão das lesões ou como controle pós-tratamento das lesões mais graves. Para atender aos objetivos do estudo quando houve mais de um resultado do novo exame citológico foi considerado o diagnóstico mais grave. O resultado do exame citológico se encontrava no prontuário da mulher e foi realizado no Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha ou nos laboratórios que atendem o Centro de Referência em Diagnóstico e Terapêutica (CRDT) e foi categorizado de acordo com a classificação do Sistema de Bethesda 2001 como descrito no Quadro 2.

Resultado Colposcópico – resultado do exame colposcópico, atribuído pelo médico de acordo com a classificação colposcópica da Federação Internacional de Patologia Cervical, de 2003, cujo resultado se encontrava no prontuário da mulher, como descrito no Quadro 3.

Quadro 3. Classificação do resultado do exame colposcópico do colo do útero segundo a Federação Internacional de Patologia Cervical de 2003	
Insatisfatória	JEC não visualizada, atrofia ou inflamação intensas
Satisfatória	JEC visualizada
Normal	Epitélio escamoso original, epitélio cilíndrico e zona de transformação
Anormal	Alterações menores: epitélio acetobranco denso, mosaico fino, pontilhado fino, leucoplasia tênue Alterações maiores: epitélio acetobranco acentuado, mosaico acentuado, pontilhado grosseiro, leucoplasia densa, vasos atípicos, erosão Suspeita de câncer invasivo: vasos atípicos, erosão

Fonte: WALKER et al., 2003

Resultado Histológico – resultado do exame histológico, atribuído pelo patologista de acordo com a classificação proposta pela Organização Mundial de Saúde (SCULLY et al., 1994), cujo resultado se encontrava no prontuário da mulher. Quando houve mais de um exame histológico devido à biopsia, conização do colo uterino e histerectomia considerou-se o diagnóstico mais grave. Os resultados histológicos foram agrupados como descrito no Quadro 4.

Quadro 4. Classificação do resultado do exame histológico do colo do útero	
Sem neoplasia	Normal Pólipo endocervical Cervicite crônica inespecífica
NIC 1 e/ou HPV	Displasia leve e/ou Alterações histológicas sugestivas de infecção pelo HPV
NIC 2	Displasia moderada
NIC 3	Displasia acentuada e carcinoma <i>in situ</i>
Carcinoma epidermóide microinvasivo	
Carcinoma epidermóide invasivo	
Adenocarcinoma <i>in situ</i>	
Adenocarcinoma	
<i>Outras neoplasias</i>	

SCULLY et al., 1994

3.4. MÉTODOS DE ANÁLISE

Pré-escrutínio rápido – método de controle interno da qualidade, onde o escrutinador analisa rapidamente todos os esfregaços antes do escrutínio de rotina, utilizando a objetiva com aumento de 10x do microscópio óptico e o tempo médio de um minuto, analisando no mínimo 50 campos do esfregaço. A técnica de escrutínio rápido utilizada foi a *Whole* e *Turret*, como indicado nas Figuras 1 e 2 (MONTEMOR et al., 2006). O resultado do pré-escrutínio rápido foi dado como suspeito, negativo ou insatisfatório. Quando o resultado do pré-escrutínio rápido e do escrutínio de rotina foram discordantes entre si o esfregaço foi revisado detalhadamente por dois citologistas que não participaram dessa análise, para definição do diagnóstico citológico final (FARAKER; BOXER, 1996).

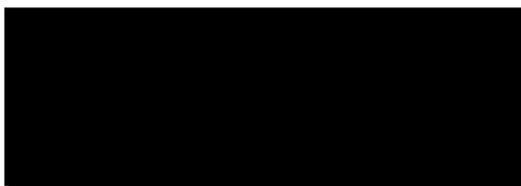


Figura 1. Técnica *Whole*

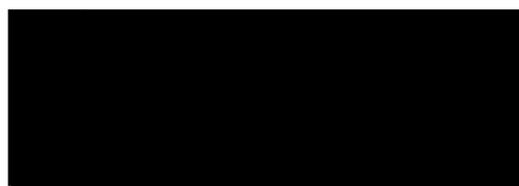


Figura 2. Técnica *Turret*

Escrutínio de rotina – é a análise de todos os campos do esfregaço de rotina por profissionais habilitados, para identificar células atípicas provenientes do colo do útero quando há presença de lesões pré-neoplásicas ou neoplásicas, utilizando a objetiva de 10x e 40x do microscópio óptico e o tempo médio de 6 a 10 minutos.

Revisão rápida de 100% – método de controle interno da qualidade onde 100% dos esfregaços considerados negativos ou insatisfatórios no escrutínio de rotina são revisados utilizando a objetiva com aumento de 10x do microscópio óptico e o tempo médio de um minuto, analisando no mínimo 50 campos do esfregaço. A técnica de escrutínio rápido utilizada foi a *Whole e Turret*, como indicado nas Figuras 1 e 2 (MONTEMOR et al., 2006). O resultado da revisão rápida de 100% foi dado como suspeito, negativo ou insatisfatório. Quando o resultado da revisão rápida de 100% e do escrutínio de rotina foram discordantes entre si o esfregaço foi revisado detalhadamente por dois citologistas que não participaram dessa análise, para definição do diagnóstico citológico final (DIEHL; PROLLA, 1998).

Resultado falso-negativo – esfregaços que foram classificados como suspeitos pelo método de pré-escrutínio rápido ou revisão rápida de 100% e que não foram identificados pelo escrutínio de rotina e confirmados como alterados pelo diagnóstico citológico final.

Resultado verdadeiro-positivo – esfregaços que foram identificados como anormais pelo escrutínio de rotina e confirmados como alterados pelo diagnóstico citológico final.

Resultado verdadeiro-negativo – esfregaços que foram identificados como negativos pelo escrutínio de rotina e pelos métodos de pré-escrutínio rápido e revisão rápida de 100%.

3.5. COLETA DE DADOS

Para esse estudo foi utilizada a ficha de requisição e resultado do exame citológico do colo do útero padronizada pelo Ministério da Saúde - Programa Viva Mulher de Controle do Câncer de Colo de Útero e Mama (Anexo D). A identificação, data de nascimento e informações relevantes referentes à saúde da mulher foram

preenchidas nas UABS pelos médicos e enfermeiros responsáveis pela coleta da amostra. Os dados foram obtidos a partir das fichas de requisição com os respectivos resultados e das planilhas utilizadas no pré-escrutínio rápido e revisão rápida de 100%, revisões detalhadas dos esfregaços anormais e insatisfatórios no escrutínio de rotina e revisão detalhada dos esfregaços discordantes (Apêndice A a D).

Os dados relativos aos exames colposcópico, histológico e ao novo exame citológico das mulheres com anormalidades citológicas foram obtidos a partir do prontuário destas mulheres nas UABS e no CRDT, unidade de média complexidade do município de Goiânia, Goiás para a qual as mulheres são encaminhadas para a realização da colposcopia com biopsia dirigida. Depois de identificados, os resultados foram anotados em uma planilha elaborada para esse fim (Apêndice E).

3.6. PROCEDIMENTO TÉCNICO OPERACIONAL

3.6.1. ETAPA I

Na etapa I do estudo foram realizadas as análises dos esfregaços utilizando o escrutínio de rotina e os métodos de controle interno da qualidade pré-escrutínio rápido e revisão rápida de 100% no Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás.

Contou com a participação de seis citologistas, todos com título de Especialista em Citologia Clínica.

Dois citologistas com experiência de três e 14 anos foram responsáveis pela realização do escrutínio de rotina. Dois citologistas com experiência de sete anos foram responsáveis pela realização do pré-escrutínio rápido e pela revisão rápida de 100%, os quais se alternaram mensalmente nessas funções.

Outros dois citologistas doutores, com experiência de 14 e 16 anos foram responsáveis pelas revisões detalhadas dos esfregaços alterados ou suspeitos identificados pelo escrutínio de rotina e/ou por qualquer um dos métodos de controle interno da qualidade, assim como a revisão dos casos discordantes para a definição do diagnóstico final.

Não foi realizado treinamento para a realização do método de revisão rápida de 100% pois é o método de controle interno da qualidade atualmente realizado no laboratório. Entendeu-se, também, que não era necessário treinamento para a realização do pré-escrutínio rápido, pois esse método assim como a revisão rápida de 100% são técnicas de escrutínio rápido. No entanto, com a finalidade de atender a todos os quesitos e procedimentos estabelecidos na metodologia do estudo, sem alterar a rotina do laboratório, foi realizado um estudo piloto para definir a operacionalização do estudo.

Para evitar a fadiga e conseqüentemente a falta de concentração do pré-escrutinador e do revisor rápido, o pré-escrutínio rápido e a revisão rápida de 100% foram realizados como primeira atividade diária e não foi ultrapassado o limite de 40 lâminas por dia.

As seqüências de eventos foram definidas e executadas da seguinte maneira:

Inicialmente, todos os esfregaços citológicos da rotina foram submetidos ao pré-escrutínio rápido. Os resultados foram classificados como suspeitos, negativos ou insatisfatórios e anotados na planilha (Apêndice A). O pré-escrutinador utilizou o tempo médio de um minuto por esfregaço e não teve acesso à ficha de requisição que contém as informações referentes à mulher e não participou do escrutínio de rotina ou da revisão rápida de 100%.

Após o pré-escrutínio rápido, todos os esfregaços foram submetidos ao escrutínio de rotina (Anexo D), que consistiu na análise de todos os campos do esfregaço no tempo médio de seis a 10 minutos. Os citologistas responsáveis pelo escrutínio de rotina não sabiam o resultado do pré-escrutínio rápido, razão pela qual não foram realizadas identificações ou marcas nos esfregaços.

Em seguida ao escrutínio de rotina, todos os esfregaços classificados como anormais ou insatisfatórios foram submetidos à revisão detalhada e os resultados dessa análise foram anotados na planilha (Apêndice C). Enquanto os esfregaços classificados como negativos no escrutínio de rotina foram submetidos à revisão rápida de 100%. Os resultados dessa revisão foram classificados como suspeitos, negativos ou insatisfatórios e anotados na planilha quando houve discordância com o escrutínio de rotina (Apêndice B).

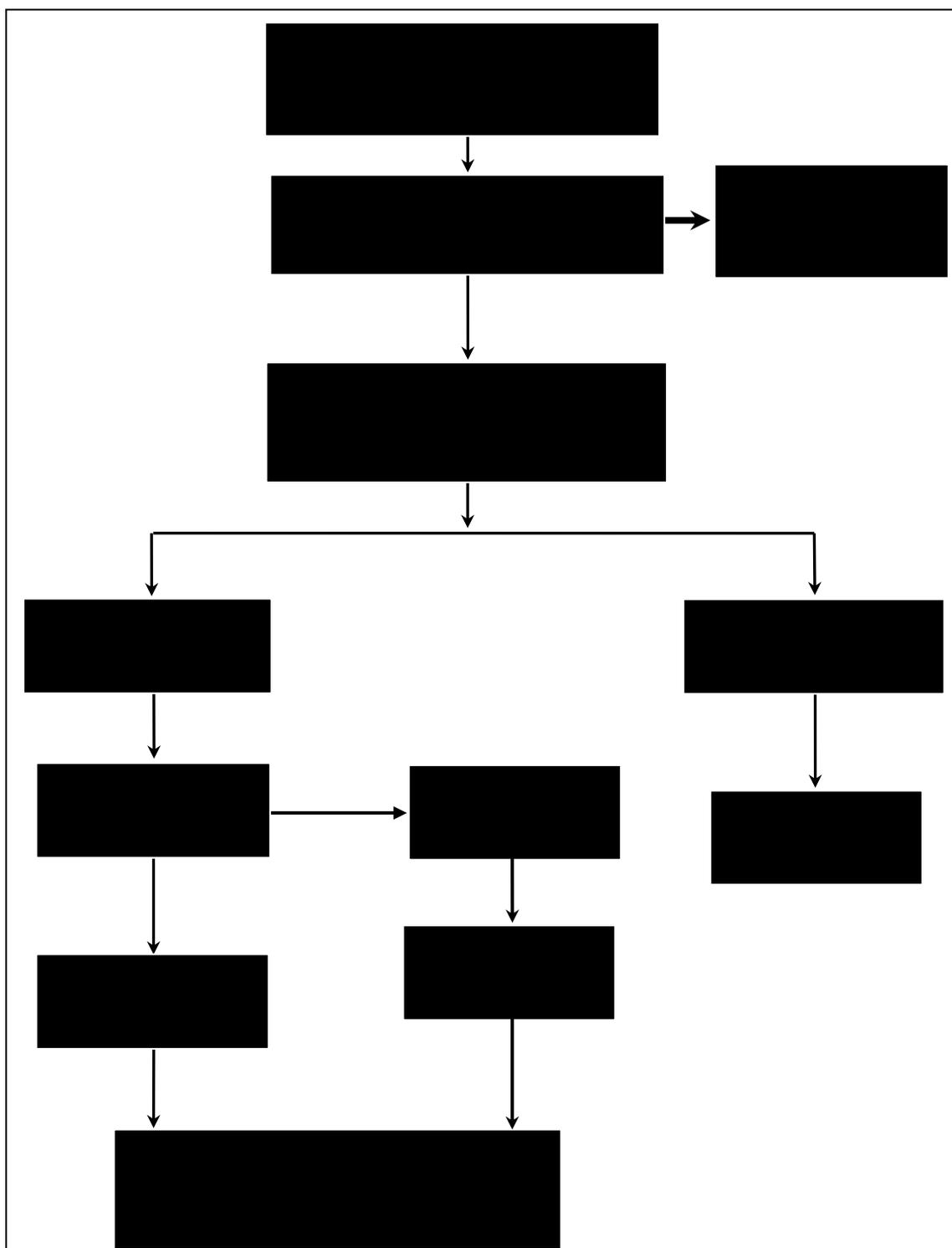
Todos os esfregaços negativos no escrutínio de rotina que foram suspeitos ou insatisfatórios por qualquer um dos métodos de controle interno da qualidade foram anotados em uma planilha para resultados discordantes (Apêndice D).

Todos os esfregaços suspeitos, anormais ou insatisfatórios identificados pelo escrutínio de rotina ou por qualquer um dos métodos de controle interno da qualidade foram submetidos à revisão detalhada, a qual foi realizada por dois citologistas que não participaram de nenhuma etapa anterior. Quando os dois citologistas emitiram diagnósticos concordantes, estes foram considerados diagnóstico final. Os resultados discordantes, nessa etapa, foram avaliados em uma reunião de consenso para definir o diagnóstico final.

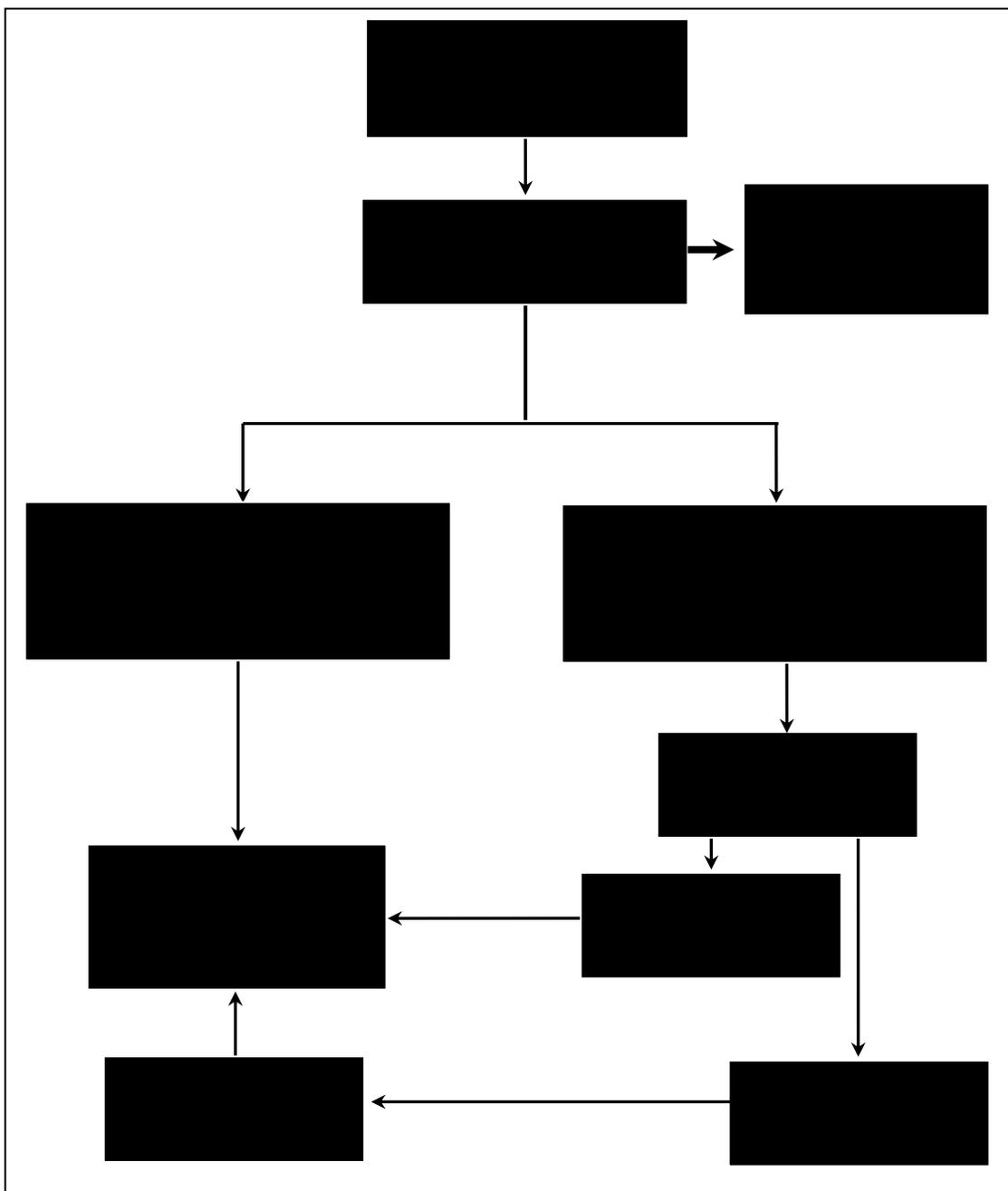
Os esfregaços que foram, igualmente, identificados como negativos pelo pré-escrutínio rápido, escrutínio de rotina e pela revisão rápida de 100% foram considerados diagnóstico final. O procedimento técnico operacional está representado nos fluxogramas 1 e 2.

3.6.2. ETAPA II

As mulheres com anormalidades citológicas identificadas na etapa I do estudo foram avaliadas por colposcopia com biopsia dirigida ou por novo exame citológico. Portanto, para avaliar o resultado dos exames colposcópico, histológico e do novo exame citológico, foi realizado o levantamento a partir do prontuário das mulheres em suas respectivas unidades de saúde e/ou no CRDT. O resultado do exame colposcópico, do exame histológico e do novo exame citológico, foram anotados em uma planilha (Apêndice E). O procedimento técnico operacional está representado no fluxograma 3.



Fluxograma 1. Procedimento técnico operacional – Etapa I



Fluxograma 2. Procedimento técnico operacional – Etapa I

3.7. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram armazenados em banco de dados utilizando-se o programa Epi Info TM Versão 3.3.2 (EPI INFO, 2006), a partir das informações contidas nas fichas de requisição e resultados do exame citológico do colo do útero, na planilha do pré-escrutínio rápido, na planilha de revisão rápida de 100%, na planilha de revisão dos esfregaços alterados e insatisfatórios no escrutínio de rotina, na planilha

de revisão dos esfregaços com diagnósticos discordantes e na planilha de seguimento dos casos anormais (Apêndice A a E; Anexo D).

Após a digitação dos dados das planilhas, o banco foi conferido, quando foi identificada alguma inconsistência, as correções foram feitas e novamente submetidas à digitação.

Para a análise estatística foi utilizado o programa SAS versão 8.2 (SAS, 2001). As variáveis foram estudadas de maneira descritiva, através do cálculo de freqüências absolutas e relativas. Para comparar o desempenho dos métodos de pré-escrutínio rápido e da revisão rápida de 100% de acordo com o diagnóstico citológico final e o resultado do exame colposcópico, do exame histológico e do novo exame citológico, foram estimadas a sensibilidade e a especificidade com seus respectivos intervalos de confiança a 95% (IC 95%), bem como o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo dos métodos.

A taxa de resultados falso-negativos foi calculada tendo como numerador o total de resultados falso-negativos e como denominador o total de esfregaços analisados.

Para avaliar o desempenho dos métodos de pré-escrutínio rápido e revisão rápida de 100% foi considerado o diagnóstico citológico final, o resultado do exame colposcópico, do exame histológico e do novo exame citológico.

4. Publicações

ARTIGO 1

Improvement in the Routine Screening of Cervical Smears: A Study Using Rapid Prescreening and 100% Rapid Review as Internal Quality Control Methods

Suelene Brito Nascimento Tavares, MSc¹; Nadja L. Alves de Sousa, BSc²; Edna J. C. Manrique, PhD²; Zair B. Pinheiro de Albuquerque, BSc²; Luiz C. Zeferino, PhD³; Rita G. Amaral, PhD².

Aceito para publicação pela revista Cancer Cytopathology em 17 de maio de 2011.

Versão online em 22 de setembro de 2011. (Anexo E)

ARTIGO 2

Garantia Interna da Qualidade do Exame Citológico do Colo do Útero: Desempenho do pré-escrutínio rápido e da revisão rápida de 100% quando comparados ao exame colposcópico com biopsia dirigida e ao novo exame citopalógico

Suelene Brito Nascimento Tavares, MSc¹; Nadja L. Alves de Sousa, BSc¹; Edna J. C. Manrique, PhD¹; Cinara Zago Silveira Ázara MSc¹; Luiz C. Zeferino, PhD², Rita G. Amaral, PhD¹.

Será enviado para publicação à revista Cancer Cytopathology

4.1. ARTIGO 1

Improvement in the Routine Screening of Cervical Smears: A Study Using Rapid Prescreening and 100% Rapid Review as Internal Quality Control Methods.

Running title: Rapid Prescreening, 100% Rapid Review

Suelene Brito Nascimento Tavares, MSc¹; Nadja L. Alves de Sousa, BSc¹; Edna J. C. Manrique, PhD¹; Zair B. Pinheiro de Albuquerque, BSc¹; Luiz C. Zeferino, PhD²; Rita G. Amaral, PhD¹.

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

²Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences, State University of Campinas (UNICAMP), Campinas, São Paulo, Brazil.

Corresponding author:

Suelene Brito do Nascimento Tavares, Msc

School of Pharmacy, Federal University of Goiás

Rua 110-B, Qd F33, Lt 04, Setor Sul,

74085-120, Goiânia, Goiás, Brazil.

Telephone: Fax: +55 62 3209-6037; E-mail: suelenetavares@gmail.com

Total number of pages: 1) Text (title to references): 26 pages; 2) Tables: 4 pages.

Supported by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq; Grant MCT/CNPq 02/2006-Universal) and by the Foundation for the Support of Research in the State of Goiás, Brazil (FAPEG; Grant 02/2007 and 09/2009).

Condensed abstract: Rapid prescreening performed better than 100% rapid review of negative smears as a method of internal quality control of cervical cytology exams. This method permits constant evaluation of the sensitivity of pre-screeners and routine reviewers and provides assurance that the rate of false-negative results in cytology remains within minimum acceptable levels.

Abstract

Background: High rates of false-negative results constitute a routine problem in cytology laboratories. Of currently available internal quality control methods, 10% random review is the least effective in detecting false-negatives in routine screening. There is evidence that 100% rapid review and rapid prescreening perform well for this purpose. This study compared the performance of rapid prescreening and 100% rapid review as internal quality control methods for cervical cytology exams. **Methods:** Over 27 months, 12,208 cervical cytology smears were submitted to rapid prescreening and routine screening. The 100% rapid review method was performed on all smears classified as negative or unsatisfactory at routine screening. Conflicting results obtained with either method were reviewed in detail to define final diagnosis, which was considered the gold-standard for evaluating the performance of rapid prescreening and 100% rapid review. **Results:** Compared with final diagnosis, the sensitivity of routine screening and rapid prescreening was 72.9% and 75.6%, respectively. Considering only smears classified as negative or unsatisfactory at routine screening, the sensitivity of rapid prescreening and 100% rapid review was 90.2% and 57.0%, respectively. Of 244 (2.0%) cases of false-negative results at routine screening, rapid prescreening identified 220 (1.80%) cases, while 100% rapid review identified 140 (1.15%). Rapid prescreening detected all cases of HSIL identified as false-negatives. **Conclusions:** Rapid prescreening is more effective than 100% rapid review for the detection of false-negatives at routine screening, thus providing subsidies for the performance of cervical cytology, the principal function of which is to detect precursor lesions of cervical cancer.

Key words: rapid prescreening; routine screening; rapid review; sensitivity; improvement; quality control; gynecological cytology.

Introduction

Cervical cytology is a safe, effective method of detecting cervical cancer and its precursor lesions. In developed countries where programs are well-structured and this method is used to screen for these lesions, a significant reduction has occurred in the mortality and morbidity rates associated with this disease.¹ Nevertheless, mortality rates continue high in many developing countries and variations in incidence rates occur due to ineffective screening programs that hamper women's access to testing and to exams in which the quality is not always optimal.¹ Consequently, ever since Papanicolaou first showed that cervical cancer could be detected at a preinvasive phase by analyzing cells removed from the cervix, numerous investigators have attempted to develop methods that would make this tool more effective in preventing this type of cancer.

Over many years, numerous debates have taken place in attempts to identify the optimal method of internal quality control for cervical cytology.²⁻⁹ Without doubt, the most rigorous method of avoiding screening errors and consequently monitoring the quality of routine cytology in laboratories is the repeat screening of all smears defined as negative in routine screening. Unfortunately, there are many problems associated with this method, including the time required to screen all negative smears in duplicate.¹⁰

Reviewing smears defined as negative at routine screening is the most common approach used to detect false-negative results.¹¹ The methods used include retrospective review, the review of cases based on clinical risk criteria and the 10% random review of negative smears. Other methods also used as forms of internal quality control aimed at reducing the impact of high rates of false-negative results are the rapid screening techniques, i.e. the rapid review of all negative smears and, more recently, the rapid prescreening of all smears.

The 10% random review method was initially introduced by the International Academy of Cytology in 1970¹² and is an obligatory internal quality control method used in cytology exams in the United States, as defined in the Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) 88.¹³ Nevertheless, this method has received

much criticism since it detects few cases of false-negatives.^{3,5,14,15} The review of cases based on clinical risk criteria has also been reported to have produced poor results in various studies.^{5,15}

A rapid review method was initially described as a possible substitute to routine screening; however, it never came into use.¹⁶ In fact, the method most commonly used is the 100% rapid review of negative and unsatisfactory smears, which is currently the internal quality control method of choice in the United Kingdom.¹⁶ The 100% rapid review method was originally described by Baker and Melcher¹⁷, who showed that it was possible to detect abnormal smears in only 30-60 seconds. Nevertheless, the objective of developing this specific method was not that it should substitute routine screening or even to suggest that the latter should be performed in less time.

The 100% rapid review method was compared with 10% random review for the first time by Faraker¹⁸, who performed 100% rapid review in a time of 30 seconds and reported a significant improvement in identifying false-negatives. Since then, many studies have shown the advantage of this method over the traditional 10% random review method for the identification of cases not identified in routine screening.^{3,15,19} Nevertheless, one of the criticisms of the technique is the fact that it permits only partial evaluation of the rapid reviewer's performance, since only smears defined as negative in routine screening are revised; therefore, it is impossible for 100% rapid review to detect any abnormal cases that were not identified at routine screening.^{20,21}

Rapid prescreening permits the sensitivity not only of routine screening but also of rapid prescreening itself to be calculated. This is possible because all pre-screened smears will be evaluated later at routine screening. As shown in various studies, it is possible to use abnormal cases identified both by rapid prescreening and by routine screening to monitor the performance of professionals in the daily routine of cytology laboratories.^{6,9,20,22-25} Nonetheless, it is only in Canada and in the United Kingdom that this method is being routinely used.^{4,25,26}

Finally, the high rates of false-negatives constitute one of the principal problems faced by cytology laboratories. Of the internal quality control methods currently available, 10% random review is the least effective for detecting false-negative results at routine screening. Nevertheless, despite evidence that 100% rapid review and rapid prescreening are effective for the detection of these false-negatives, further studies are necessary to compare the efficacy of these methods. Therefore, the objective of the present study was to compare the performance of rapid prescreening and 100% rapid review as internal quality control methods for cervical cytology exams.

Methods

This study was conducted at the *Rômulo Rocha* Center for Clinical Analyses at the School of Pharmacy, Federal University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil and was approved by the internal review board of this institution, as well as the informed consent was obtained from all woman who women agreed to participate of the study. Conventional cervical smears were collected at basic healthcare clinics in the municipality of Goiânia between March 2006 and May 2008. A total of 12,208 cytology exams were performed.

Two cytologists with 3 and 14 years of experience, respectively, participated in this study and were responsible for performing routine screening. Another two cytologists with 7 years of experience, were responsible for performing rapid prescreening and 100% rapid review, alternating monthly between these two functions. Another two cytologists, with 14 and 16 years of experience, were responsible for the detailed review of slides identified as abnormal at routine screening and also of any suspect slides identified by the internal quality control methods. These cytologists were also responsible for the review of any discordant cases to enable a final diagnosis to be reached.

No training was given to the reviewers prior to performing the 100% rapid review technique, since this is the internal quality control method currently used in the laboratory. However, the cytologists had no experience in performing rapid prescreening and despite being familiar with the 100% rapid review method, which is

also based on the technique of rapid review, it was understood that training was required prior to performing rapid prescreening. Training was given in the form of a pilot study conducted over a three-month period during which the cytologists had the opportunity to practice and standardize the two methods and to define the operational features of the study in such a way as to ensure that all the requirements and procedures established in the methodology were fulfilled.

To avoid fatigue and any consequent lack of concentration during the study, the work of the pre-screener and rapid reviewer was limited to 40 slides a day in rapid prescreening and 100% rapid review, each slide being examined for a mean of one minute as the first activity of the day.

The study procedures were conducted in the following sequence: all routine cytology slides were submitted to rapid prescreening and classified as suspect, negative or unsatisfactory, the results then being recorded onto a spreadsheet. The pre-screener had no access to the woman's clinical data, and did not participate in routine screening or in 100% rapid review. Furthermore, no marks were made on the smears.

Following rapid prescreening, all the smears were submitted to routine screening. There was no time limit for this screening; however, the mean time for analysis of the smears was around 6-10 minutes. The cytologists responsible for routine screening were unaware of the findings at rapid prescreening.

Following routine screening, all the smears classified as abnormal were submitted to a detailed review and the results were recorded on the spreadsheet, whereas the smears classified as negative or unsatisfactory in this analysis were submitted to 100% rapid review. The results of this review were classified as suspect, negative or unsatisfactory and recorded on the spreadsheet.

All the smears defined as negative or unsatisfactory at routine screening that had discordant results in either of the internal quality control methods were registered on a spreadsheet for discordant results.

All the smears identified at routine screening or by either of the internal quality control methods as suspect, abnormal or unsatisfactory were submitted to a detailed review, which was performed by two cytologists who had not participated in any of the previous steps. When the two cytologists issued concordant diagnoses, this was considered the final diagnosis. In this analysis, discordant results were analyzed in a consensus meeting to define the final diagnosis. When smears were identified as negative at rapid prescreening, routine screening and 100% rapid review, this was considered the final diagnosis.

All the review steps were blinded except for the consensus meeting. The results were classified in accordance with the 2001 Bethesda System.²⁷

The final diagnosis was considered to constitute the gold standard for the evaluation of the performance of rapid prescreening and 100% rapid review. Therefore, the smears identified as suspect at rapid prescreening or 100% rapid review and confirmed as abnormal in the final diagnosis were considered to represent false-negatives of routine screening.²²

The false-negative rate of routine screening was defined as the number of abnormal smears unidentified at routine screening divided by the total number of smears and expressed as a percentage.

In the statistical analysis, the sensitivity and specificity of rapid prescreening, routine screening and 100% rapid review were calculated together with their respective 95% confidence intervals (95%CI) and positive (PPV) and negative predictive values (NPV).

Results

Rapid prescreening and routine screening were performed on a total of 12,208 smears (100%) received for analysis, and 100% rapid review was performed on 11,245 smears (92,11%) classified as negative or unsatisfactory at routine screening.

The final diagnosis, considered the gold standard for the evaluation of the performance of 100% rapid review and rapid prescreening, consisted of: 11,078 negative smears (90.74%), 230 unsatisfactory smears (1.88%) and 900 abnormal smears (7.37%).

Compared to final diagnosis the sensitivity of routine screening and rapid prescreening was 72.9% (95% CI 70.0% - 75.8%) and 75.6% (95% CI 72.8% - 78.4%), respectively, for abnormalities as severe as atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) or worse.

Table 1 shows the performance of the internal quality control methods. For the purpose of analysis, only smears considered negative or unsatisfactory at routine screening were taken into consideration. In this analysis, the sensitivity of rapid prescreening and of 100% rapid review was 90.2% and 57.0%, respectively, for abnormalities as severe as ASC-US or worse. When cytology results were stratified, sensitivity was found to be best with rapid prescreening compared to 100% rapid review for all abnormalities.

Table 2 shows the frequency of abnormal cytology results before and after performing internal quality control methods. Routine screening detected 656 (5.37%) of the 900 (7.37%) abnormal results confirmed in the final diagnosis. The greatest frequency of false-negative results was found with rapid prescreening (7.17%), which also successfully detected all the cases of AGC and HSIL.

Table 3 shows the false-negative results identified by the internal quality control methods. Rapid prescreening detected the greatest number of false-negatives in all the categories of cytology results. Indeed, one third of false-negatives classified as HSIL in the final diagnosis were identified only by rapid prescreening.

Table 4 shows the number of hours required to introduce each method into the routine of a cytology laboratory. Rapid prescreening requires approximately 19% more time in the daily routine of a laboratory compared to 100% rapid review.

Discussion

The present results show the performance of rapid prescreening to be better than that of 100% rapid review as a method of internal quality control in the routine screening of cervical smears. These findings confirm that rapid prescreening is in fact an effective method for evaluating and monitoring the quality of cervical cytology exams.

The sensitivity of rapid prescreening was approximately 60% higher than that of 100% rapid review in detecting abnormalities as severe as ASC-US or worse and although no other studies have yet been carried out to compare these methods, these findings are in agreement with other studies that have evaluated rapid prescreening and 100% rapid review separately.^{3,4,9,19,20,28,29,30-32}

A significant improvement in sensitivity was found in routine screening following implementation of rapid prescreening and 100% rapid review as methods of internal quality control. Sensitivity increased 24% and 15%, respectively, for rapid prescreening and 100% rapid review in detecting abnormalities as severe as ASC-US or worse. Other studies have also reported an improvement in the sensitivity of the exam when rapid prescreening was used as an internal quality control.^{4,7,24,29,33}

The rates of false-negative results of 1.80% and 1.15% identified by rapid prescreening and 100% rapid review, respectively, were consistent with those reported from other studies in which the rate of false-negative results ranged from 0.0% to 9.8% with rapid prescreening and from 1.07% to 33.1% with 100% rapid review.^{9,15,20,28,34-38}

What, then, would explain the fact that one method is more sensitive than the other despite the fact that both methods use the same rapid screening technique? Why was sensitivity higher in some studies evaluating the 100% rapid review method compared to others that evaluated the same technique? This may be due to the methodology of these studies, in which rapid screening was performed on a battery of smears for which the results were already known (normal or abnormal) as a tool to measure sensitivity with the 100% rapid review method. The fact that the examiner

was aware that there were not only normal smears but also abnormal ones in that batch of smears may explain these findings and this is precisely the benefit of rapid prescreening.^{17,28,39-41}

It is already known that the principal difference between rapid prescreening and 100% rapid review is the fact that rapidly screening only those smears considered normal or unsatisfactory at routine screening means evaluating a group of smears in which the incidence of abnormality is low. This is a tedious task that may reduce concentration and result in screening errors. On the other hand, with rapid prescreening, the group of smears to be screened rapidly is composed of normal, abnormal and unsatisfactory smears and is performed prior to routine screening, which makes the work more interesting. Another possible explanation for the better performance of rapid prescreening may lie in the fact that cytologists are more alert while performing rapid prescreening and routine screening since they are aware that they are being evaluated daily.^{17,20,42}

A possible manner in which to improve the sensitivity of 100% rapid review would be to place abnormal slides into the routine. This was first suggested by Clark et al.⁴³ who placed abnormal smears with various degrees of difficulty into the group of smears for 100% rapid review and the reviewers stated that knowledge of this fact increased their state of alertness. Nonetheless, this routine may demand time and effort, since it requires a person to perform this task daily without the reviewers knowing which slide is not part of the routine.

Few publications have evaluated the sensitivity of 100% rapid review and, of these, the majority evaluated the accuracy of the method, performing rapid screening prior to routine screening, i.e. the smears were pre-screened and not reviewed. With this methodology, 100% rapid review has shown better sensitivity, particularly in the detection of high-grade lesions.^{17,39,40} In the present study, the sequence of events was established in accordance with the principle of each method, i.e. rapid prescreening was performed prior to routine screening, whereas 100% rapid review was performed afterwards. Results showed that rapid prescreening performed best for the detection of HSIL, whereas 100% rapid review performed better in cases of LSIL. Other studies have also reported similar results.^{22,31,43,44}

Using the final diagnosis as the gold standard, it was possible to calculate the sensitivity of rapid prescreening and 100% rapid review for all abnormalities separately or as a group. The question then arises with respect to the optimal method for evaluating the performance of the team – by assessing the sensitivity of the method for the detection of all lesions or only for HSIL? The sensitivity of the methods (rapid prescreening and 100% rapid review) in identifying more severe lesions probably makes this the best choice for at least two reasons: first because sensitivity in detecting HSIL will not be affected if there is an increase in the number of borderline cases (ASC and/or AGC) due to an overestimation by the rapid prescreeners or reviewers; secondly, the cases of HSIL are the most significant in the progression and treatment of the disease; therefore, poor sensitivity in the detection of these lesions represents a significant problem that should be corrected immediately. In the present study, rapid prescreening proved best for the detection of HSIL compared to 100% rapid review.

Since 100% rapid review is performed after routine screening, many abnormal cases have already been removed, including those most easily detected such as smears with an abundance of abnormal cells and those with obvious criteria of malignancy. Many but not all of the abnormal smears that failed to be identified at routine screening probably contain few abnormal cells or cells with few criteria indicative of malignancy, in addition to obscuring factors.^{38,43,45,46,47} Hence, the sensitivity of rapid prescreening compared to 100% rapid review may be overestimated, since the former includes both truly positive and false-negative results. Nevertheless, in the present study the sensitivity of rapid prescreening was calculated at two moments: when the truly positive and false-negative findings at routine screening were included in the analysis, the sensitivity of rapid prescreening was 75.6%, whereas when only the false-negatives were included in the analysis, the sensitivity of rapid prescreening was higher (90.2%) while that of 100% rapid review was only 57.0%. These data suggest that other factors are associated with the greater sensitivity of rapid prescreening.

Rapid prescreening has at least two advantages when incorporated into the routine of a laboratory as internal quality control. First, by not marking the slides and referring them for routine screening, it is possible to use the cases identified as

abnormal at rapid prescreening to calculate the sensitivity both of routine screening and of rapid prescreening. It is for this same reason that it is impossible to use 100% rapid review to measure the sensitivity of routine screening since in this method only the negative cases are reviewed. Secondly, irrespective of the result of rapid prescreening, this method offers an advantage that 100% rapid review does not: if rapid prescreening fails, false-negative cases may still be picked up during routine screening, since, if the sensitivity of this method is not as good as expected, this will be evident and it will be possible to calculate the exact extent of this shortcoming. With 100% rapid review, only the performance of the routine screener can be evaluated.^{21,42,48}

Nevertheless, there are disadvantages associated with rapid prescreening. It is known, for example, that rapid prescreening is more time-consuming than 100% rapid review and demands significant change in the workflow of the laboratory. Moreover, since the slides are not marked, when a difference of opinion occurs with respect to a certain case, the pre-screener has to reevaluate the slide in question and detect the cells that were initially identified during rapid prescreening. Another disadvantage is the fact that there is no guarantee that the cytologist performs in the same way as a pre-screener and routine screener.²³ Another limitation of the methods of rapid screening (100% rapid review and rapid prescreening) that also apply to other review methods is the fact that the performance of these methods is optimal when carried out by cytologists who did not participate in routine screening, since any errors of interpretation would probably be repeated.⁴⁹ Therefore, laboratories with only one cytologist will find difficulty in implementing these methods. Nevertheless, in these cases strategies may be created such as performing the techniques on different days from those on which routine screening is carried out or even entering into an agreement with another laboratory to perform this task.

In addition to the limitation posed by the number of cytologists in the laboratory, other limitations may be minimized or even eliminated. The present study shows that rapid prescreening involves a 19% increase in the time spent at the task compared to 100% rapid review. If we take into account that rapid prescreening detected approximately 58% more false-negatives, six of which corresponded to cases of HSIL that had not been identified by 100% rapid review, this time is insignificant. Brooke et

al.²⁰ also observed that rapid prescreening increased the time spent in performing internal quality control by 15% and detected a greater number of false-negatives when the results of their study were compared with the period in which 100% rapid review was used as internal quality control in the laboratory routine.

The fact that the smear is returned to the pre-screener to identify abnormalities that were not detected in the detailed review also functions as an exercise to improve cytology criteria, since sometimes, when reevaluating the smear, the reviewer perceives his/her error, thereby enabling a reduction to be made in such cases over time. It also enables an evaluation to be made of the laboratory, the team and the individual by the continuous monitoring of rapid prescreening and routine screening. Therefore, it allows evaluation to be made of which member of the team performs each of these activities best and which needs continued education to improve the agreement of cytology results. Smith et al.²² compared two periods in which rapid prescreening was used and found that the majority of their pre-screeners who had had a poor performance at the first evaluation improved their sensitivity merely by knowing that their performance had been poorer than that of their colleagues. Dudding, et al.⁷ reported that pre-screeners were keenly aware of the importance and power of rapid prescreening and are willing to expend extra time in achieving the best result possible. Wilgenbusch, et al.³³ related that the added feedback associated to RPS are very important to ensure the quality of screening because leads the cytotechnologists to perform better.

In analyzing the results of this study, many hypotheses were raised with respect to the factors associated with the better performance of rapid prescreening compared to 100% rapid review. Nevertheless, these hypotheses were based on studies that evaluated the methods separately and that used different methodology, which does not permit us to say with any certainty which are correct and which are not. Therefore, new studies should be conducted to compare the various factors involved in these two methods in order to clarify the various hypotheses made with respect to the performance of each one.

Nevertheless, despite all the unanswered hypotheses, there is a consensus that every screener commits errors. This is inevitable in the case of an exam as

subjective as this one, hence prone to human failure. Unfortunately, these errors may cause harm to women whose result is a false-negative. Consequently, there is a risk of legal proceedings and a lack of credibility in the laboratory and in screening programs in general.² Therefore, the false-negative rates for the laboratory and for each individual screener should be calculated at regular intervals to ensure that performance is being kept within minimum acceptable limits. Finally, in accordance with the results of this study, this is possible if rapid prescreening is used as a method of internal quality control, since this method has proven effective in detecting false-negatives from routine screening, constantly providing subsidies to improve the performance of cervical cytology exams, whose principal function is to detect precursory lesions of cervical cancer.

References

1. Trottier H, Franco EL. Human papillomavirus and cervical cancer: burden of illness and basis for prevention. *Am J Manag Care*. 2006;12:S462-472.
2. Faraker CA. Rapid review. *Cytopathology*. 1998;9:71-76.
3. Amaral RG, Zeferino LC, Hardy E, Westin MC, Martinez EZ, Montemor EB. Quality assurance in cervical smears: 100% rapid rescreening vs. 10% random rescreening. *Acta Cytol*. 2005;49:244-248.
4. Djemli A, Khetani K, Auger M. Rapid prescreening of Papanicolaou smears: a practical and efficient quality control strategy. *Cancer*. 2006;108:21-26.
5. Tavares SB, Alves de Sousa NL, Manrique EJ, Pinheiro de Albuquerque ZB, Zeferino LC, Amaral RG. Comparison of the performance of rapid prescreening, 10% random review, and clinical risk criteria as methods of internal quality control in cervical cytopathology. *Cancer*. 2008;114:165-170.
6. Renshaw AA, Deschenes M, Auger M. ASC/SIL ratio for cytotechnologists: a surrogate marker of screening sensitivity. *Am J Clin Pathol*. 2009;131:776-781.
7. Dudding N, Renshaw AA, Ellis K. Improved sensitivity over time with rapid prescreening in gynecologic cytology. *Diag Cytopathol*. [first published online] 2010;39: n/a. Available from URL:
<http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/%28ISSN%291097-0339/earlyview>
[accessed Apr 22, 2011].
8. Elsheikh TM, Kirkpatrick JL, Ficher D, Herbert KD, Renshaw AA. Does the time of day or weekday affect screening accuracy? A pilot correlation study with cytotechnologist workload and abnormal rate detection using the ThinPrep Imaging System. *Cancer Cytopathol*. 2010;118:41-46.
9. Dudding N, Renshaw AA, Ellis K. Rapid Pre-Screening is more sensitive in liquid-based cytology than in conventional smears. *Acta Cytol*. 2011;55:54-56.
10. Hutchinson ML. Assessing the costs and benefits of alternative rescreening strategies. *Acta Cytol*. 1996;40:4-8.
11. Renshaw AA. Experts in Wonderland: in search of the right test and the scientific method. *Diagn Cytopathol*. 2000;23:297-298.

12. International Academy of Cytology. Committee on Registration on Licensure: Certification of Cytology Laboratories. Chicago: IAC, 1970.
13. Centers for Disease Control. Regulations for implementing Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988: a summary. *JAMA*. 1992;267:1725-1727, 1731-1734.
14. Dudding N. Rapid rescreen: a viable alternative to 1:10? *Diagn Cytopathol*. 2001;24:219-221.
15. Manrique EJ, Amaral RG, Souza NL, Tavares SB, Albuquerque ZB, Zeferino LC. Evaluation of 100% rapid rescreening of negative cervical smears as a quality assurance measure. *Cytopathology*. 2006;17:116-120.
16. Simon TR, Ricci A. The efficiency of vaginal and cervical smears. Augusta, Georgia, USA: Transaction of the 5th annual meeting of the Intersociety Cytology Council. 1957.
17. Baker A, Melcher DH. Rapid cervical cytology screening. *Cytopathology*. 1991;2:299-301.
18. Faraker CA. Partial rescreening of all negative smears: an improved method of quality assurance in laboratories undertaking cervical screening. *Cytopathology*. 1993;4:47-50.
19. Utagawa ML, Shirata NK, Mattosinho de Castro Ferraz Mda G, di Loreto C, Dall' Agnol M, Longatto-Filho A. Performance of 3 methods for quality control for gynecologic cytology diagnoses. *Acta Cytol*. 2008;52:439-444.
20. Brooke D, Dudding N, Sutton J. Rapid (partial) prescreening of cervical smears: the quality control method of choice? *Cytopathology*. 2002;13:191-199.
21. Renshaw AA. Quality assessment in the age of machine-aided cervical cytology screening. *Cancer*. 2004;102:345-347.
22. Smith J, Nicholas D, Boyd K, Deacon-Smith R. Rapid pre-screening: a validated quality assurance measure in cervical cytology. *Cytopathology*. 2003;14:275-280.
23. Djemli A, Khetani K, Case BW, Auger M. Correlation of cytotechnologists' parameters with their performance in rapid prescreening of Papanicolaou smears. *Cancer*. 2006;108:306-310.

24. Deschenes M, Renshaw AA, Auger M. Measuring the significance of workload on performance of cytotechnologists in gynecologic cytology: a study using rapid prescreening. *Cancer*. 2008;114:149-154.
25. Brimo F, Renshaw AA, Deschenes M, Charbonneau M, Auger M. Improvement in the routine screening performance of cytotechnologists over time: a study using rapid prescreening. *Cancer Cytopathol*. 2009;117:311-317.
26. Wiener HG, Klinkhamer P, Schenck U, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cytology laboratories. *Cytopathology*. 2007;18:67-78.
27. Solomon D, Nayar R. *The Bethesda System for reporting cervical cytology*. 1st. ed. New York, NY: Springer-Verlag, 2004: 191.
28. Pajtler M, Audy-Jurković S, Skopljanac-Macina L, Antulov J, Barisić A, Milčić-Juhas V. Rapid cervicovaginal smear screening: method of quality control and assessing individual cytotechnologist performance. *Cytopathology*. 2006;17:121-126.
29. Tavares SB, de Sousa NL, Manrique EJ, de Albuquerque ZB, Zeferino LC, Amaral RG. Rapid pre-screening of cervical smears as a method of internal quality control in a cervical screening programme. *Cytopathology*. 2008;19:254-259.
30. Lee BC, Lam SY, Walker T. Comparison of false negative rates between 100% rapid review and 10% random full rescreening as internal quality control methods in cervical cytology screening. *Acta Cytol*. 2009;53:271-276.
31. Repse-Fokter A, Caks-Golec T. Rapid prescreening as a quality assurance measure in cervical cytology. *Acta Cytol*. 2009;53:268-270.
32. Manrique EJC, Souza NLAS, Tavares SBN, Albuquerque ZBP, Zeferino LC, Amaral RG. Analysis of the performance of 100% rapid review using an average time of 1 and 2 minutes to the quality of cervical cytology specimens. *Cytopathology*. [first published online] 2010;22:no. Available from URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/%28ISSN%291365-2303/earlyview> [accessed Apr 22, 2011].
33. Wilgenbusch H, Mueller G, Neal M, Renshaw AA. Rapid Prescreening is as effective at reducing screening error as postscreening with the FocalPoint automated

screening device. *Diagn Cytopathol.* [first published online] 2010; 39: n/a. Available from URL:

<http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/%28ISSN%291097-0339/earlyview>

[accessed Apr 22, 2011].

34. Lemay C, Meisels A. 100% rapid (partial) rescreening for quality assurance. *Acta Cytol.* 1999;43:86-88.

35. Diehl AR, Prolla JC. Rapid rescreening of cervical smears for internal quality control. *Acta Cytol.* 1998;42:949-953.

36. Arbyn M, Schenck U. Detection of false negative Pap smears by rapid reviewing. A metaanalysis. *Acta Cytol.* 2000;44:949-957.

37. Jensen ML, Dybdahl H, Svanholm H. [Partial re-screening of all negative smears. A method of quality control of pathology department concerning smear screening against cervix cancer]. *Ugeskr Laeger.* 2000;162:3024-3027.

38. Wilson NJ, Molyneux AJ. Rapid review in cervical cytology: a retrospective review of cases detected on rapid review within a DGH cytology department and subsequent outcome. *Cytopathology.* 2004;15:93-96.

39. Johnson SJ, Hair T, Gibson L, Ridley B, Wadehra V. An assessment of partial rescreening as an internal quality control method for cervical smears. *Cytopathology.* 1995;6:376-387.

40. Faraker CA, Boxer ME. Rapid review (partial rescreening) of cervical cytology. Four years experience and quality assurance implications. *J Clin Pathol.* 1996;49:587-591.

41. Renshaw AA, Bellerose B, DiNisco SA, Minter LJ, Lee KR. False negative rate of cervical cytologic smear screening as determined by rapid rescreening. *Acta Cytol.* 1999;43:344-350.

42. Arbyn M, Schenck U, Ellison E, Hanselaar A. Metaanalysis of the accuracy of rapid prescreening relative to full screening of pap smears. *Cancer.* 2003;99:9-16.

43. Clarke J, Thurloe JK, Bowditch RC, Roberts JM. Assuring the quality of quality assurance: seeding abnormal slides into the negative Papanicolaou smears that will be rapid rescreened. *Cancer.* 2008;114:294-299.

44. Shield PW, Cox NC. The sensitivity of rapid (partial) review of cervical smears. *Cytopathology*. 1998;9:84-92.
45. Mitchell H, Medley G. Differences between Papanicolaou smears with correct and incorrect diagnoses. *Cytopathology*. 1995;6:368-375.
46. O'Sullivan JP, A'Hern RP, Chapman PA, et al. A case-control study of true-positive versus false-negative cervical smears in women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) III. *Cytopathology*. 1998;9:155-161.
47. Franco R, Amaral RG, Montemor EB, Montis DM, Morais SS, Zeferino LC. [Factors associated with false-negative cervical cytopathological results]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2006;28:479-485.
48. Dudding N, Hewer EM, Lancucki L, Rice S. Rapid screening: a comparative study. *Cytopathology*. 2001;12:235-248.
49. Faraker CA. Partial rescreening for quality assurance in gynecological cytology. *Diagn Cytopathol*. 1997;16:191-192.

TABLE 1. Performance of rapid prescreening and 100% rapid review of smears according to final diagnosis in 11,245 smears analyzed and reported as negative by routine screening

Cytology results	Rapid Prescreening		100% Rapid Review			
	Sensitivity (%) 95% CI	PPV (%)	NPV (%)	PPV (%)	NPV (%)	
ASC-US	87.6 (81.3 – 93.9)	26.1	99.9	50.5 (40.9 - 60.0)	35.6	99.5
ASC-H	83.8 (71.9 - 95.7)	10.7	99.9	48.6 (32.5 – 64.8)	15.8	99.8
LSIL	93.8 (88.6 – 99,1)	22.6	100.0	66,7 (56,4 – 76.9)	36.0	99.8
HSIL	100.0 (100.0 - 100.0)	6.5	100.0	66,7 (44.9 – 88.4)	11.1	99.9
AGC	100.0 (100.0 - 100.0)	1.1	100.0	66.7 (13.3 - 120.0)	2.0	100.0
ASC-US +	90.2 (86.4 - 93.9)	45.8	99.8	57.0 (50.8 - 63.2)	59.1	99.0
Specificity		97.6 (97.3 - 97.9)		99.1 (98.9 - 99.3)		

NB. The unsatisfactory smears were excluded from this analysis. 95% CI indicates 95% confidence interval reported in percentages; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; ASC-US, atypical squamous cells of undetermined significance; ASC-H, atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion; LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion; AGC, atypical glandular cells; ASC-US +, ASC-US or worse.

TABLE 2. Frequency of abnormal cervical cytology results before and after internal quality control methods

Cytology results	Routine screening		Routine screening and Rapid prescreening		Routine screening and 100% rapid review		Final Diagnosis	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
ASC-US	172	1.41	264	2.16	226	1.85	277	2.27
ASC-H	84	0.69	115	0.94	102	0.84	121	0.99
LSIL	221	1.81	297	2.43	275	2.25	302	2.47
HSIL	158	1.29	176	1.44	170	1.39	176	1.44
AGC	21	0.17	24	0.20	23	0.19	24	0.20
ASC-US +	656	5.37	876	7.17	796	6.52	900	7.37

NB. The percentage of abnormal cervical cytology results was based on the total number of smears analyzed. ASC-US indicates atypical squamous cells of undetermined significance; ASC-H, atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion; LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion; AGC, atypical glandular cells; ASC-US +, ASC-US or worse..

TABLE 3. Frequency of false-negative cervical cytology results identified by the methods of rapid prescreening and 100% rapid review

Cytology results	Rapid Prescreening		100% Rapid Review		Detected only by Rapid Prescreening		Detected only by 100% Rapid Review		Total number of false-negative results	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
ASC-US	92	0.75	54	0.44	52	0.43	13	0.11	105	0.86
ASC-H	31	0.25	18	0.15	19	0.15	6	0.05	37	0.30
LSIL	76	0.62	54	0.44	27	0.22	5	0.04	81	0.66
HSIL	18	0.15	12	0.10	6	0.05	0	0.00	18	0.15
AGC	3	0.03	2	0.02	1	0.01	0	0.00	3	0.03
ASC-US +	220	1.80	140	1.15	105	0.86	24	0.20	244	2.0

NB. The percentage of abnormal false-negative cervical cytology was based on the total number of smears analyzed.

ASC-US, atypical squamous cells of undetermined significance; ASC-H, atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion; LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion; AGC, atypical glandular cells; ASC-US +, ASC-US or worse..

TABLE 4. Differences in workload between the two internal quality control methods analyzed

	Rapid prescreening	100% Rapid review
Number of smears rapidly screened	12,208	11,245
Number of suspect smears	481	236
Number of suspect smears confirmed as positive in final diagnosis	220	140
Number of smears reviewed for each false-negative result identified	55.49	80.32
Hours used for rapid screening	203.47	187.42
Hours used for detailed review	48.10	23.60
Hours used for internal quality control	251.57	211.02

4.2. ARTIGO 2

Garantia Interna da Qualidade do Exame Citológico do Colo do Útero: Desempenho do pré-escrutínio rápido e da revisão rápida de 100% quando comparados ao exame colposcópico com biopsia dirigida e ao novo exame citológico

Running title: Rapid Prescreening, 100% Rapid Review

Suelene Brito Nascimento Tavares, PhD¹; Nadja L. Alves de Sousa, BSc¹; Edna J. C. Manrique, PhD¹; Cinara Zago Silveira Ázara MSc¹; Luiz C. Zeferino, PhD², Rita G. Amaral, PhD¹.

¹ Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil.

² Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, São Paulo, Brasil.

Correspondência:

Suelene Brito do Nascimento Tavares, PhD

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás

Rua 110-B, Qd F33, Lt 04, Setor Sul,

74085-120, Goiânia, Goiás, Brasil.

Telephone: +55 62 3242.0963 Fax: +55 62 3209.6037;

E-mail: suelenetavares@gmail.com

Número de páginas: 1) Texto (título até referências): 23 páginas; 2) Tabelas: 5 páginas, Figuras: 1.

Apoio: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Edital MCT/CNPq 02/2006-Universal) e Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de Goiás, Brasil (FAPEG; Edital 02/2007 and 09/2009).

Resumo condensado: O pré-escrutínio rápido apresentou melhor desempenho do que a revisão rápida de 100% quando comparado aos resultados dos exames colposcópicos, histológicos e do novo exame citológico dos casos com resultados falso-negativos no escrutínio de rotina, e deve, portanto, ser considerado como uma ferramenta para garantir a qualidade dos exames citológicos do colo do útero.

Resumo

Introdução: O pré-escrutínio rápido e a revisão rápida de 100% são métodos de escrutínio rápido dos esfregaços citológicos do colo do útero, eficientes na detecção de resultados falso-negativos do escrutínio de rotina. O objetivo desse estudo foi avaliar o desempenho desses métodos quando comparado aos resultados dos exames colposcópicos, histológicos e do novo exame citológico dos casos com resultados falso-negativos no escrutínio de rotina. **Método:** Entre março/2006 e maio/2008 foram analisados 12.208 esfregaços dos quais 900 (7,4%) tiveram resultado anormal. Destes 656 (72,9%) foram identificados pelo escrutínio de rotina, 220 (90,2%) pelo pré-escrutínio rápido e 140 (57,4%) pela revisão rápida de 100%. Dos casos anormais, 436 (48,4%) tiveram resultado de exames complementares.

Resultados: A sensibilidade do pré-escrutínio rápido na detecção de anormalidades colposcópicas, histopatológicas e no novo exame citológico foi de 87,5% (IC95%: 74,3%-100,7%), 82,4% (IC95%: 64,2%-100,5%), 95,7% (IC95%: 89,8%-101,5%), respectivamente e a sensibilidade da revisão rápida de 100% foi de 54,2% (IC95%: 34,2%-74,1%), 52,9% (IC95%: 29,2%-76,7%), 47,8% (IC95%: 33,4%-62,3%), respectivamente. Quando comparado aos exames colposcópico, histológico e à nova citologia apresentou sensibilidade de 83,2% (IC95%: 77,1%-89,3%), 85,7% (IC95%: 79,4%-92,0%), 73,3% (IC95%: 66,6%-79,9%), respectivamente.

Conclusão: O desempenho do pré-escrutínio rápido foi melhor do que o da revisão rápida de 100% em relação aos resultados dos exames colposcópicos e do novo exame citológico.

Palavras-chave: pré-escrutínio rápido; revisão rápida; escrutínio de rotina; controle de qualidade; seguimento; citopatologia ginecológica.

Introdução

O exame citológico é o método universalmente utilizado para o rastreamento das lesões precursoras do câncer do colo do útero. No entanto, o método, se realizado fora dos padrões de qualidade recomendados apresenta altos índices de resultados falso-negativos.¹⁻⁴

Ao longo dos anos vários métodos de controle interno da qualidade foram estudados com o objetivo de melhorar o desempenho do exame. Dentre eles os mais utilizados são a revisão detalhada de 10% dos esfregaços negativos no escrutínio de rotina e a revisão dos casos com critérios clínicos de risco, como recomendado, por exemplo, pela *The Clinical Laboratory Improvement Amendments* (CLIA 88) nos Estados Unidos da América e pelo Ministério da Saúde do Brasil.^{5,6} No entanto, desde sua implantação como medida de garantia interna da qualidade do laboratório de citopatologia, têm se mostrado ineficazes para avaliar o desempenho do escrutínio de rotina.^{3,7-10}

A partir da década de 1990 após inúmeras críticas às altas taxas de resultados falso-negativos do exame citológico, o método de revisão rápida de 100% dos esfregaços negativos no escrutínio de rotina começou a ser introduzido como método de controle interno da qualidade nos laboratórios de citopatologia do Reino Unido¹¹. Desde então vários estudos mostraram um melhor desempenho na detecção dos resultados falso-negativos quando comparados com os métodos de revisão aleatória de 10% e critérios clínicos de risco.^{3,7,12-15}

Recentemente, o pré-escrutínio rápido, outro método de escrutínio rápido, começou a ser utilizado, também no Reino Unido. Vários estudos mostraram ser um método eficiente de controle interno da qualidade. O método permite, a um só tempo, estimar a sensibilidade e a especificidade dos profissionais responsáveis pelo pré-escrutínio rápido e pelo escrutínio de rotina.^{8,10,16-20} Após longo período de uso, o pré-escrutínio, ainda melhora o desempenho do laboratório, pois fornece retorno imediato das não conformidades ocorridas, que podem ser corrigidas, melhorando, dessa maneira a acurácia e a precisão do exame citológico.¹⁹

Apesar dos inúmeros estudos sobre a revisão rápida de 100% e sobre o pré-escrutínio rápido, nenhum comparou, na mesma população, os resultados dos exames colposcópicos, histológicos e do novo exame citológico dos casos identificados como falso-negativos no escrutínio de rotina. Portanto, o objetivo desse estudo foi avaliar o desempenho dos métodos de pré-escrutínio rápido e de revisão rápida de 100% quando comparados aos resultados dos exames colposcópico, histológico e do novo exame citológico, dos casos com resultados falso-negativos no escrutínio de rotina.

Metodologia

Este estudo foi desenvolvido no Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa dessa instituição, sob o protocolo N.001/09. Os esfregaços incluídos no estudo foram de mulheres usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS) atendidas nas Unidades de Atenção Básica à Saúde do município de Goiânia, Goiás, Brasil que se submeteram ao exame citológico do colo do útero, no período de março de 2006 a maio de 2008.

Durante este período foram analisados 12.208 esfregaços dos quais 900 (7,4%) tiveram resultado anormal. Destes, 656 (72,9%) foram corretamente identificados pelo escrutínio de rotina e, portanto, corresponderam aos resultados verdadeiro-positivos. Outros 244 (27,1%) foram identificados apenas pelos métodos de controle interno da qualidade e corresponderam aos resultados falso-negativos do escrutínio de rotina. Dentre os resultados falso-negativos, o pré-escrutínio rápido identificou 220 (90,2%) e a revisão rápida de 100% identificou 140 (57,4%). A metodologia utilizada para a realização dos métodos de controle interno da qualidade e a frequência das anormalidades identificadas, estratificadas pelo grau da lesão, foram descritas previamente.²¹ A Figura 1 descreve a distribuição dos casos com anormalidades citológicas que tiveram resultado do exame colposcópico, do exame histológico e do novo exame citológico.

O levantamento do resultado dos exames complementares foi feito a partir do prontuário das mulheres em suas respectivas Unidades de Atenção Básica à Saúde

e/ou no Centro de Referência em Diagnóstico e Terapêutica, unidade de média complexidade do município de Goiânia, Goiás, Brasil. Foi anotado em uma planilha o resultado do exame colposcópico, do exame histológico e do novo exame citológico.

As anormalidades citológicas foram categorizadas de acordo com a classificação do Sistema de Bethesda 2001²² em: células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US); células escamosas atípicas não é possível excluir lesão intraepitelial escamosa de alto grau (ASC-H); lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL); lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL); células glandulares atípicas (AGC). Para a análise estatística os resultados foram agrupados e categorizados de acordo com a gravidade da lesão da seguinte maneira: os resultados classificados como ASC-US ou LSIL foram categorizados como ASC-US/LSIL, bem como os classificados como ASC-H, HSIL, carcinoma invasor, adenocarcinoma invasor ou AGC foram categorizados como ASC-H/+. Os resultados insatisfatórios no novo exame citológico foram excluídos da análise. O novo exame citológico correspondeu aos exames realizados com a finalidade de acompanhar as mulheres com exame prévio anormal ou como controle pós-tratamento.

O resultado do exame colposcópico foi atribuído pelo médico de acordo com a classificação colposcópica da Federação Internacional de Patologia Cervical, de 2003, cujo resultado se encontrava no prontuário da mulher.²³ Independente da subclassificação ou da gradação existentes nesses achados, a colposcopia foi classificada, para fins de análise, em colposcopia normal e colposcopia anormal e foram excluídos os casos em que o resultado da colposcopia foi insatisfatória e sem lesão.

O resultado do exame histológico do material obtido por biópsia dirigida ou por conização foi atribuído pelo patologista de acordo com a classificação proposta pela Organização Mundial de Saúde, cujo resultado se encontrava no prontuário da mulher.²⁴ Essa nomenclatura classifica as alterações histopatológicas cervicais em neoplasia intraepitelial cervical de grau 1 (NIC 1), neoplasia intraepitelial cervical de grau 2 (NIC 2), neoplasia intraepitelial cervical de grau 3 (NIC 3) e carcinoma invasor. Para a análise estatística os casos anormais foram categorizados de acordo com a gravidade da lesão em dois grupos: no grupo NIC I foram incluídos os casos

classificados como NIC 1 e no grupo NIC2 +/- foram incluídos os casos classificados como NIC 2, NIC 3, carcinoma invasor e adenocarcinoma invasor.

Para atender aos objetivos do estudo quando houve mais de um resultado do novo exame citológico, do exame colposcópico ou do exame histológico devido à biopsia ou conização foi considerado o diagnóstico mais grave.

Os dados foram armazenados em banco de dados, utilizando-se o programa Epi Info TM Versão 3.3.2. e a análise estatística foi realizada, utilizando o programa SAS 2001.^{25,26} Para avaliar o desempenho dos achados citológicos identificados pelo escrutínio de rotina e pelos métodos de controle interno da qualidade pré-escrutínio rápido e revisão rápida de 100% foi estimada a sensibilidade e o valor preditivo positivo dos métodos, uma vez que somente os exames citológicos anormais encaminhados para seguimento citológico ou exame colposcópico com biopsia dirigida foram considerados para análise. A sensibilidade foi estimada com seu respectivo intervalo de confiança de 95%. O padrão ouro considerado para avaliar o desempenho do pré-escrutínio rápido e da revisão rápida de 100% foi o resultado do exame colposcópico, do exame histológico e do novo exame citológico.

Resultados

No grupo de anormalidades identificadas pelo escrutínio de rotina e no grupo de anormalidades identificadas pelos métodos de controle interno da qualidade foram avaliados o resultado da colposcopia, da histologia e do novo exame citológico. Dos 900 casos com resultados citológicos anormais, 436 (48,4%) tiveram resultado da colposcopia, da histologia ou do novo exame citológico e estão descritos na Tabela 1, de acordo com a anormalidade citopatológica e o tipo de exame realizado.

Das 244 mulheres com anormalidades citológicas identificadas apenas pelos métodos de controle interno da qualidade, 35 foram submetidas ao exame colposcópico. Destas, 24 (68,6%) apresentaram achado colposcópico anormal: 21 (60,0%) foram identificadas como anormais pelo pré-escrutínio rápido no exame citológico prévio e 13 (37,2%) pela revisão rápida de 100%. A sensibilidade do pré-escrutínio rápido quando comparado ao resultado do exame colposcópico foi de

87,5% (IC 95%: 74,3 a 100,7) e da revisão rápida de 100% foi de 54,2% (IC 95%: 34,2 a 74,1) (Tabela 2).

Das 244 mulheres com anormalidades citológicas identificadas apenas pelos métodos de controle interno da qualidade, 22 foram submetidas à biopsia. Destas, 17 (77,3%) apresentaram resultado do exame histológico anormal: 14 (63,6%) foram identificadas como anormais pelo pré-escrutínio rápido no exame citológico prévio, e 9 (40,8%) pela revisão rápida de 100%. O pré-escrutínio rápido identificou a maioria dos casos de NIC II/+ e a revisão rápida de 100% apenas a metade. A sensibilidade do pré-escrutínio rápido quando comparado ao resultado do exame histológico foi de 82,4% (IC 95%: 64,2 a 100,5) e da revisão rápida de 100% foi de 52,9% (IC 95%: 29,2 a 76,7) (Tabela 2).

Das 244 mulheres com anormalidades citológicas identificadas apenas pelos métodos de controle interno da qualidade, 99 realizaram novo exame citológico. Destas, 46 (46,5%) tiveram resultado do novo exame citológico anormal: 44 (44,4%) foram identificadas como anormais pelo pré-escrutínio rápido no exame citológico prévio e 22 (22,2%) pela revisão rápida de 100%. O pré-escrutínio rápido identificou todos os casos com diagnóstico de ASC-H/+ no novo exame citológico e a revisão rápida de 100% não identificou 12,1% desses casos. A sensibilidade do pré-escrutínio rápido quando comparado ao resultado do novo exame citológico foi de 95,7% e da revisão rápida de 100% foi de 47,8% (Tabela 2).

Das 900 mulheres com anormalidades no exame citológico prévio, 656 (72,9%) foram identificados no escrutínio de rotina, e 186 (28,4%) realizaram o exame colposcópico. Destas, 143 (76,9%) apresentaram achado colposcópico anormal: 119 (64,0%) foram identificadas como anormais no escrutínio de rotina do exame citológico prévio. A biopsia foi realizada em 148 (16,4%) mulheres. Destas, 119 (80,4%) apresentaram resultado histológico anormal: 102 (68,9%) foram identificadas como anormais pelo escrutínio de rotina do exame citológico prévio. O novo exame citológico foi realizado em 370 (41,1%) mulheres. Destas, 172 (46,5%) tiveram resultado anormal no novo exame citológico: 126 (34,0%) foram identificadas como anormais no escrutínio de rotina do exame citológico prévio. O escrutínio de rotina não identificou 18 (4,9%) dos casos com diagnóstico de ASC-H/+. A

sensibilidade do escrutínio de rotina quando comparado ao resultado do exame colposcópico, do exame histológico e do novo exame citológico, foi de 83,2% (IC 95%: 77,1 a 89,3), 85,7% (IC 95%: 79,4 a 92,0) e 73,3% (IC 95%: 66,6 a 79,9), respectivamente (Tabela 3).

Discussão

Os resultados deste estudo mostraram que o pré-escrutínio rápido, quando utilizado como método de controle interno da qualidade, melhora consideravelmente o desempenho da triagem citológica. Observou-se que as anormalidades citológicas identificadas por este método, quando comparado à revisão rápida de 100%, estão associados a um número significativo de casos alterados confirmados pelos resultados do exame colposcópico, histológico e do novo exame citológico.

O pré-escrutínio rápido mostrou maior sensibilidade (95,7%) na detecção de resultados falso-negativos do escrutínio de rotina quando comparado ao resultado do novo exame citológico do que a revisão rápida de 100% que apresentou sensibilidade aproximadamente 50% inferior. Um estudo que utilizou o resultado do novo exame citológico como padrão ouro observou uma sensibilidade média de 60% para neoplasias intraepiteliais, em nosso estudo a melhor sensibilidade foi de 95,7% utilizando o pré-escrutínio rápido.²⁷

Poucos estudos compararam o desempenho da citologia de encaminhamento com o resultado do novo exame citológico em casos com resultados falso-negativos do escrutínio de rotina. Michelow et al.²⁸ observaram que 16/19 (84,0%) dos casos identificados pela revisão rápida de 100% foram confirmados pelo novo exame citológico, e ainda que as taxas de resultados concordantes em nosso estudo tenham sido menos frequentes, o resultado do novo exame citológico confirmou 44,5% dos casos identificados pelo pré-escrutínio rápido e apenas 22,2% dos casos identificados pela revisão rápida de 100%. Outros estudos, como o de Lapin et al.²⁹ e de Alves et al.³⁰, observaram que 62,4% e 80,9%, respectivamente, dos exames citológicos tiveram resultado anormal no novo exame citológico.

É sensato observar que o resultado de um novo exame citológico não é o padrão ouro ideal para avaliarmos o desempenho do exame citológico, no entanto, é necessário considerar que muitas vezes, na prática clínica, este é o único exame anormal, sendo, nestes casos, suficiente para indicar a realização da excisão da zona de transformação ou conização do colo, diante de colposcopia satisfatória normal ou insatisfatória, respectivamente.^{31,32} McCord et al.³³ encontraram lesões intraepiteliais em 89% das amostras provenientes de conização cujas mulheres apresentavam resultado negativo no exame histológico e anormal no exame citológico. Anderson & Jones³⁴ verificaram que a frequência de resultado anormal no novo exame citológico foi de 53,9% em casos com exame citológico prévio anormal e exame histológico negativo.

Ainda neste estudo observou-se que o pré-escrutínio rápido apresentou melhor desempenho quando comparado ao resultado do exame colposcópico, do que a revisão rápida de 100%, cuja sensibilidade foi de 87,5% ao passo que a sensibilidade da revisão rápida de 100% foi cerca de 40% menor. Se levarmos em conta os casos identificados pelos métodos de controle interno da qualidade, a frequência de colposcopias anormais foi de 60,0% e 37,2% para o pré-escrutínio rápido e revisão rápida de 100%, respectivamente. No entanto, aproximadamente um terço dos casos identificados pela revisão rápida de 100% no exame citológico prévio teve colposcopia normal. Estes resultados são semelhantes aos de Lapin et al.²⁹ que verificaram resultado anormal na colposcopia em 70,9% dos casos com resultado citológico prévio também anormal. A frequência de resultados confirmados no estudo de Katz et al.³⁵ foi maior (95,6%), no entanto não houve muita concordância entre o exame citológico e a colposcopia.

Quanto ao resultado do exame histológico, observou-se que o desempenho do pré-escrutínio rápido e da revisão rápida de 100% foram semelhantes, apresentando sensibilidade de 82,4% (IC 95%: 64,2 a 100,5) e de 52,9% (IC 95%: 29,2 a 76,7), respectivamente. O pré-escrutínio rápido e a revisão rápida de 100% identificaram 63,6% e 40,8% das NIC 1 ou lesões mais graves e 31,8% e 18,1% das NIC 2/+, respectivamente. No entanto, ainda que estes dados estejam de acordo com outros estudos,^{36,37} o tamanho da amostra pode ter influenciado nesse resultado, pois apenas 48% dos casos com resultado citológico prévio anormal teve algum exame

complementar e em apenas 33,6% dos casos de ASC-H, HSIL e AGC foi realizado colposcopia com biopsia dirigida.

Dois estudos avaliaram o desempenho do pré-escrutínio rápido utilizando o resultado do exame histológico das mulheres com resultado do exame citológico prévio anormal identificado por esse método. O primeiro calculou a sensibilidade do pré-escrutínio rápido e do escrutínio de rotina e concluíram que o desempenho de ambos foi semelhante nessa relação. No segundo estudo, o resultado do exame histológico foi anormal em 21% dos casos de lesões igual a NIC 1 ou lesão mais grave e em 12% dos casos com lesões de NIC 2 ou lesão mais grave.^{36,37} O desempenho da revisão rápida de 100% nos estudos que levaram em conta o resultado do exame histológico variou de 25% a 76,9% para NIC 1 ou lesões mais graves e de 13,1% a 31,6% para NIC 2 ou lesões mais graves.^{14,28,38-39}

Ainda neste estudo, observou-se que houve uma melhora no desempenho do escrutínio de rotina e conseqüentemente na qualidade do resultado do exame citológico entregue à mulher quando empregado os métodos de controle interno da qualidade. Estes resultados estão de acordo com outros estudos que avaliaram o desempenho do exame citológico utilizando o exame histológico como padrão ouro. Nesses estudos a frequência de resultados confirmados pela histologia variou de 62,8% a 86,6%.^{29,30,35,40,41} A sensibilidade variou de 51,0% a 91,6%.^{31,41-50}

O número de casos com seguimento adequado por colposcopia com biopsia dirigida e repetição do exame citológico neste estudo foi baixo, mas uma maior frequência de casos anormais identificados pelo pré-escrutínio rápido esteve correlacionada a algum dos exames complementares anormais do que os casos identificados pela revisão rápida de 100%.

O pré-escrutínio rápido e a revisão rápida de 100% figuram como os métodos alternativos a serem utilizados para melhorar o desempenho do exame citológico do colo do útero. No entanto, a sensibilidade do pré-escrutínio rápido é maior do que a da revisão rápida de 100%.^{15,17,18,51,52} Há poucos estudos que avaliaram o seguimento de casos falso-negativos identificados pelo pré-escrutínio rápido e pela revisão rápida de 100%. Estudos que avaliaram o seguimento de casos identificados

pelo pré-escrutínio rápido ou pela revisão rápida de 100% não estavam focados especificamente em comparar o desempenho dos dois métodos na mesma população. Este estudo oferece dados adicionais ao comparar os casos identificados pelo pré-escrutínio rápido e pela revisão rápida de 100% com o eventual resultado do novo exame citológico, do exame colposcópico e do exame histológico das mesmas mulheres.

Um importante achado neste estudo foi que muitos casos identificados tanto pelos métodos de controle interno da qualidade quanto pelo escrutínio de rotina apresentaram resultados normais no novo exame citológico, bem como na colposcopia e na biopsia. Provavelmente isto ocorreu devido à regressão das lesões, uma vez que os exames complementares nas mulheres com resultado do exame citológico prévio anormal ocorreu com um intervalo de tempo muito longo com mediana de 260 dias, 82 dias e 86 dias, respectivamente, para o novo exame citológico e para o exame colposcópico e histológico. O estudo de Lapin et al.²⁹ também apresentou esse resultado e os exames complementares foram realizados com intervalo entre 12 a 713 dias após o exame citológico de encaminhamento.

Lamentavelmente, observou-se uma taxa muito baixa de seguimento adequado para lesões importantes, e esta foi a grande limitação do estudo. Segundo as diretrizes brasileiras, as mulheres com ASC-US e LSIL devem repetir o exame citológico em um período entre seis e 12 meses para averiguar a regressão ou progressão da lesão; e aquelas com ASC-H, HSIL ou AGC devem ser encaminhadas para realização da colposcopia em até três meses a contar da data da realização do exame citológico alterado.⁵⁴ Portanto, o seguimento precisa ser melhorado e deve ser feito de forma correta para que o acompanhamento e o tratamento das lesões sejam realizados com eficiência. Apenas com acompanhamento adequado é possível diminuir o número de casos de câncer de colo do útero diagnosticados e conseqüentemente diminuir a morbidade e mortalidade devido à essa neoplasia.

Não há um padrão ouro ideal para avaliar o desempenho do exame citológico do colo do útero. Apesar de o mais eficiente ser o resultado do exame histológico, ainda não é perfeito, pois assim como o exame citológico e colposcópico sofre influências da qualidade da amostra, da variabilidade interobservador, do local onde se

encontra a lesão, no direcionamento correto da biopsia e ainda da possibilidade de regressão da doença.⁵³ Um grande estudo clínico mostrou que mais de 10% dos casos de HSIL ou lesão mais grave não foram confirmados pelo exame histológico, mesmo após afastar a possibilidade de resultado falso-positivo no exame citológico.³¹

Há vantagens em utilizar a revisão de todos os esfregaços na rotina do laboratório de citopatologia. Entre elas, a de que o esfregaço está disponível e é possível corrigir os erros antes da liberação dos resultados. A desvantagem é que erros devido à qualidade da amostra não podem ser sanados com a revisão. Nesse caso apenas uma nova amostra poderá corrigí-los. Por outro lado, embora o exame histológico ofereça a vantagem de um segundo espécime para medir independentemente erros de amostra, na realidade, não há indicação de biópsia para uma mulher com exame citológico normal. Além disso, o exame histológico também está associado ao erro amostral e à variabilidade interobservador da mesma forma que o exame citológico e colposcópico. Portanto, na rotina diária do laboratório de citopatologia, provavelmente, o melhor padrão ouro para determinar a sensibilidade envolve a análise do espécime mais de uma vez e o pré-escrutínio rápido permite essa análise.

O pré-escrutínio rápido como originalmente estipulado é mais do que um método de controle interno da qualidade, ele é essencialmente um método de escrutínio rápido completo e independente dos esfregaços citológicos e não sofre o viés da análise do escrutínio de rotina uma vez que, o método é realizado às cegas antes deste escrutínio. A razão pela qual o método funciona tão bem é que dois escrutínios dos casos é muito melhor do que um. Obviamente, o tempo necessário para realizar dois escrutínios de rotina é proibitivo quando a única opção é o escrutínio manual, ou seja, a automação está ausente na grande maioria dos laboratórios de citotologia. É por isto que o pré-escrutínio rápido apresenta vantagens sobre outros métodos de revisão, inclusive a revisão rápida de 100%, pois ele permite uma segunda análise de maneira independente de todos os esfregaços, utilizando aproximadamente o mesmo tempo que seria utilizado para fazer a revisão detalhada de apenas parte dos esfregaços.

A maior limitação do método de revisão rápida de 100% é sua baixa sensibilidade na detecção de resultados falso-negativos. Além disso, não há como controlar o desempenho do escrutinador e do revisor, uma vez que apenas os esfregaços negativos são revisados.⁵⁵ Apesar de haver vários fatores relacionados ao desempenho do pré-escrutínio rápido, acredita-se que o *feedback* imediato associado ao pré-escrutínio rápido permite que os escrutinadores tenham um desempenho melhor. O pré-escrutinador sabe que ao apresentar desempenho ruim isto ficará claro com os resultados do escrutínio de rotina e ao mesmo tempo o escrutinador de rotina sabe que se seu desempenho for ruim, o fato também será evidenciado pelo resultado do pré-escrutínio rápido.

Vários fatores podem desempenhar um papel importante para que um programa de *screening* não tenha sucesso, entre eles a falta de planejamento, a cobertura de um número pequeno de mulheres, laboratórios de citopatologia com controle de qualidade ineficiente, falta de seguimento e tratamento adequado das mulheres com anormalidades citológicas. A falha dos programas de *screening* tem como consequência a não redução da incidência e mortalidade do câncer do colo do útero.^{56,57} Embora o laboratório de citopatologia não possa resolver muitas das causas que levam à falha dos programas de *screening*, ele pode e deve implementar programas de controle interno e externo da qualidade para assegurar que os aspectos relacionados ao exame citológico sejam tão eficientes quanto possível.

Os resultados deste estudo mostraram que o desempenho do pré-escrutínio rápido foi melhor do que o da revisão rápida de 100% quando comparado com os resultados dos exames colposcópicos, e do novo exame citológico, das mulheres com anormalidades no colo do útero. Estes dados reiteram a importância do pré-escrutínio rápido por detectar esfregaços com anormalidades não elucidadas no escrutínio de rotina. É, portanto, um método de controle interno da qualidade eficiente que aumenta a possibilidade de identificar mulheres com lesões precursoras do câncer do colo do útero que necessitam de seguimento e/ou tratamento. O custo relativamente baixo comparado a outras modalidades de revisão é outro atrativo do método quando há poucos recursos disponíveis. É importante lembrar que nenhum método é capaz de eliminar os resultados falso-negativos

inerentes ao exame citológico, mas com certeza o pré-escrutínio rápido, dentre os métodos estudados é o mais eficiente.

Referências

1. Mitchell H, Medley G. Differences between Papanicolaou smears with correct and incorrect diagnoses. *Cytopathology*. 1995;6:368-375.
2. O'Sullivan JP, A'Hern RP, Chapman PA, et al. A case-control study of true-positive versus false-negative cervical smears in women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) III. *Cytopathology*. 1998;9:155-161.
3. Ferraz MG, Dall Agnol M, Di Loreto C, et al. 100% Rapid Rescreening for Quality Assurance in a Quality Control Program in a Public Health Cytologic Laboratory. *Acta Cytologica*. 2005;46:639-643.
4. Kirschner B, Poll S, Rygaard C, Wahlin A, Junge J. Screening history in women with cervical cancer in a Danish population-based screening program. *Gynecol Oncol*. 2011;120:68-72.
5. Centers for Disease Control. Regulations for implementing Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988: a summary. *JAMA*. 1992;267:1725-1727, 1731-1734.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Prevenção do câncer do colo do útero. Manual Técnico para Laboratórios. Brasília, DF, 2002: 19.
7. Amaral RG, Zeferino LC, Hardy E, Westin MC, Martinez EZ, Montemor EB. Quality assurance in cervical smears: 100% rapid rescreening vs. 10% random rescreening. *Acta Cytol*. 2005;49:244-248.
8. Pajtler M, Audy-Jurković S, Skopljanac-Macina L, Antulov J, Barisić A, Milicić-Juhas V. Rapid cervicovaginal smear screening: method of quality control and assessing individual cytotechnologist performance. *Cytopathology*. 2006;17:121-126.
9. Manrique EJ, Amaral RG, Souza NL, Tavares SB, Albuquerque ZB, Zeferino LC. Evaluation of 100% rapid rescreening of negative cervical smears as a quality assurance measure. *Cytopathology*. 2006;17:116-120.
10. Tavares SB, Alves de Sousa NL, Manrique EJ, Pinheiro de Albuquerque ZB, Zeferino LC, Amaral RG. Comparison of the performance of rapid prescreening, 10% random review, and clinical risk criteria as methods of internal quality control in cervical cytopathology. *Cancer*. 2008;114:165-170.

11. Baker A, Melcher DH. Rapid cervical cytology screening. *Cytopathology*. 1991;2:299-301.
12. Lemay C, Meisels A. 100% rapid (partial) rescreening for quality assurance. *Acta Cytol*. 1999;43:86-88.
13. Dudding N. Rapid rescreen: a viable alternative to 1:10? *Diagn Cytopathol*. 2001;24:219-221.
14. Sood N, Singh V. Evaluation of 100% rapid rescreening of cervical smears. *Indian J Pathol Microbiol*. 2009;52:495-497.
15. Manrique EJ, Souza NL, Tavares SB, Albuquerque ZB, Zeferino LC, Amaral RG. Analysis of the performance of 100% rapid review using an average time of 1 and 2 minutes according to the quality of cervical cytology specimens. *Cytopathology*. 2011;22:195-201.
16. Renshaw AA, Bellerose B, DiNisco SA, Minter LJ, Lee KR. False negative rate of cervical cytologic smear screening as determined by rapid rescreening. *Acta Cytol*. 1999;43:344-350.
17. Djemli A, Khetani K, Case BW, Auger M. Correlation of cytotechnologists' parameters with their performance in rapid prescreening of Papanicolaou smears. *Cancer*. 2006;108:306-310.
18. Tavares SB, de Sousa NL, Manrique EJ, de Albuquerque ZB, Zeferino LC, Amaral RG. Rapid pre-screening of cervical smears as a method of internal quality control in a cervical screening programme. *Cytopathology*. 2008;19:254-259.
19. Brimo F, Renshaw AA, Deschenes M, Charbonneau M, Auger M. Improvement in the routine screening performance of cytotechnologists over time: a study using rapid prescreening. *Cancer Cytopathol*. 2009;117:311-317.
20. Frable WJ, Pedigo MA, Powers CN, et al. Rapid prescreen of cervical liquid-based cytology preparations: Results of a study in an academic medical center. *Diagn Cytopathol*. [first published online] 2010. Disponível em URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21197642. [Acesso Jun 25, 2011].
21. Tavares SBN, de Sousa NLA, Manrique EJC, de Albuquerque ZBP, Zeferino LC, Amaral RG. Improvement in the routine screening of cervical smears : a study using

rapid prescreening and 100% rapid review as internal quality control methods. **Cancer Cytopathol.** [first publish online] 2011. Disponível em URL :

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21954191. [Acessed Nov 02, 2011].

22. Solomon D, Nayar R. **The Bethesda System for reporting cervical cytology.** 1st. ed. New York, NY: Springer-Verlag, 2004: 191.

23. Walker P, de Palo G., Barrasso R et al. International Terminology of Colposcopy: An Updated Report. From the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2003; 101:175-177.

24. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RI, Silverberg SG, Wilkins EJ. **Histological typing of female genital tract tumors. World Health Organizations** - Internacional Histological Classification of Tumors. 2. ed. Berlin: Springer-verlag, 1994.

25. EPI INFO. Epidemiology Program Office Division of Public Health Surveillance and informatics. Version: Epi Info TM Version 3.2.2, 9 fev. 2005. Disponível em: <http://www.cdc.gov/epiinfo/>. [Acesso Mar 04, 2006].

26. SAS Institute Inc. SAS/SAT Software changes and enhancements through release 8.2. Cary, NC: SAS Institute, Inc. 1999-2001.

27. Coppelson LW, Brown B. Estimation of the screening error rate from the observed detection rates in repeated cervical cytology. *Am J Obstet Gynecol.* 1974;119:953-958.

28. Michelow P, Mckee G, Hlongwane F. Rapid rescreening of cervical smears as quality control method in a high-risk population. *Cytopathology.* 2006;17:110-115.

29. Lapin GA, Derchain SFM, Tambascia J. Comparação entre a colpocitologia oncológica de encaminhamento e a da gravidade das lesões cervicais intra-epiteliais. *Rev. Saúde Pública.* 2000;34:120-125.

30. Alves RR, Rabelo-Santos SH, Ribeiro AA, et al. Usefulness of repeat cytology at the time of first colposcopy. *Diagn Cytopathol.* 2009;37:68-73.

31. Hutchinson ML, Zahniser DJ, Sherman ME, et al. Utility of liquid-based cytology for cervical carcinoma screening. Results of a population-based study conducted in a region of Costa Rica with a high incidence of cervical carcinoma. *Cancer.* 1999;87:48-55.

32. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde. 2. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2006:56.
33. McCord ML, Stovall TG, Summitt RL, Ling FW. Discrepancy of cervical cytology and colposcopic biopsy: is cervical conization necessary? *Obstet Gynecol.* 1991;77:715-719.
34. Anderson MB, Jones BA. False positive cervicovaginal cytology. A follow-up study. *Acta Cytol.* 1997;41:1697-700.
35. Katz LMC, Souza ASR, Fittipaldi SO, Santos GM, Amorim MMR. Concordância entre citologia, colposcopia e histopatologia cervical. *Ver Bras Ginecol Obstet.* 2010;32:368-373.
36. Placidi A, Manca G, Mania E, Arbyn M. Rapid pre-screening of Pap smears in quality control: an Italian experience. *Cytopathology.* 2004;15:121-123.
37. Dudding N, Renshaw AA, Ellis K. Rapid Pre-Screening is more sensitive in liquid-based cytology than in convencional smears. *Acta Cytol.* 2011;55:54-56.
38. Wilson NJ, Molyneux AJ. Rapid review in cervical cytology: a retrospective review of cases detected on rapid review within a DGH cytology department and subsequent outcome. *Cytopathology.* 2004;15:93-96.
39. Clarke J, Thurloe JK, Bowditch RC, Roberts JM. Assuring the quality of quality assurance: seeding abnormal slides into the negative Papanicolaou smears that will be rapid rescreened. *Cancer.* 2008;114:294-299.
40. Di Loreto C, Maeda MYS, Utagawa A, Longatto Filho A, Alves VAF. Garantia de qualidade em citopatologia: aspectos da correlação cito-histopatológica. *Rev Ass Med Brasil.* 1997;43:195-198.
41. Anschau F, Goncalves MAG. Discordance between cytology and biopsy histology of the cervix: what to consider and what to do. *Acta Cytol.* 2011;55:158-162.
42. Friedell GH. Addendum. In: Sommers SC, editor. *Genital and mammary pathology decennial.* New York: Appleton-Century-Crofts, 1975:49-53.

43. Vooijs GP, Elias A, van der Graaf Y, Poelevan de Berg M: The influence of sample takers on the cellular composition of cervical smears. *Acta Cytol* 1989;30:251-257.
44. Soost HJ, Lange HJ, Lehmacher W, Riffing-kullamann B: The validation IF cervical cytology: sensitivity, specificity, and predictive values. *Acta Cytol* 1992;35:8-14.
45. Baldauf JJ, Dreyfus M, Lehmann M, Ritter J, Phillippe E. Cervical cancer screening with cervicography and cytology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995;58:33–39.
46. Agency for Health Care Policy. Evaluation of cervical cytology. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, 1999.
47. Belinson J, Qiao YL, Pretorius R. Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study: a cross-sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2001;83:439-44.
48. Coste J, Cochand-Priollet B, Cremoux P. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ.* 2003;326:733.
49. Abulafia O, Pezzullo JC, Sherer DM. Performance of ThinPrep liquid-based cervical cytology in comparison with conventionally prepared Papanicolaou smears: a quantitative survey. *Gynecol Oncol.* 2003;90:137-144.
50. Halford JÁ, Wright RG, Ditchmen EJ. Quality assurance in cervical cytology screening. Comparison of rapid rescreening and the PAPNET Testing System. *Acta Cytol.* 1997;41:79-81.
51. Deschenes M, Renshaw A A, Auger M. Measuring the significance of workload on performance of cytotechnologists in gynecologic cytology: a study using rapid prescreening. *Cancer.* 2008;114:149-154.
52. Shield PW, Cox NC. The sensitivity of rapid (partial) review of cervical smears. *Cytopathology.* 1998;9:84-92.
53. Joste NE, Crum CP, Cibas ES. Cytologic/histologic correlation for quality control in cervicovaginal cytology. Experience with 1,582 paired cases. *Am J Clin Pathol.* 1995;103:32-34.

54. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica. **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero**. 1. Ed. Rio de Janeiro: INCA, 2011c. 104p.
55. Baker A, Melcher D, Smith R. Role of re-screening of cervical smears in internal quality control. *Jour Clin Pathol*. 1995;48:1002-1004.
56. Lazcano-Ponce EC, Rascon-Pacheco RA, Lozano-Ascencio R, Velasco-Mondragon HE. Mortality from cervical carcinoma in Mexico: impact of screening, 1980-1990. *Acta Cytol*. 1996;40:506-512.
57. Editorial: Cancer of the cervix: death by incompetence. *Lancet*. 1985;2:363-364.

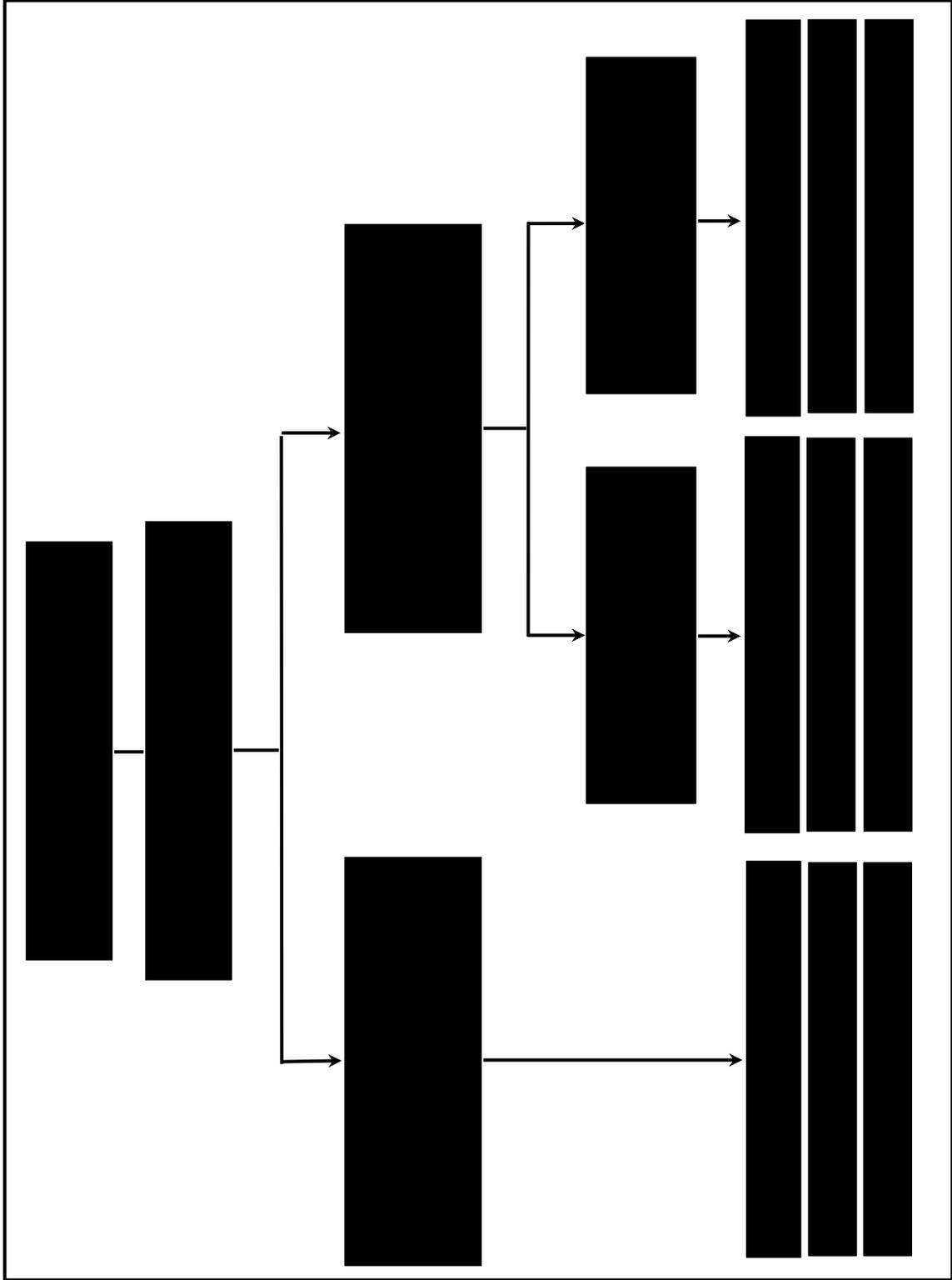


Figura 1: Distribuição dos casos com anomalias citológicas em exame citológico prévio que tiveram resultado do exame colposcópico, do exame histológico e do novo exame citológico.

Tabela 1: Distribuição das anormalidades em exame citológico prévio das mulheres que realizaram colposcopia com biópsia dirigida e novo exame citológico

Resultado citológico prévio	Mulheres com exames complementares		Exames complementares					
			Exame colposcópico		Exame histológico		Novo exame citológico	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ASC-US	117	26,8	34	18,3	20	13,5	106	28,6
ASC-H	69	15,8	33	17,7	23	15,5	56	15,1
LSIL	149	34,2	50	26,9	39	26,4	132	35,7
HSIL	95	21,8	66	35,5	63	42,6	71	19,2
AGC	6	1,4	3	1,6	3	2,0	5	1,4
Total	436	100	186	100	148	100	370	100

ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado; **ASC-H:** células escamosas atípicas não é possível excluir lesão intraepitelial escamosa de alto grau; **LSIL:** lesão intraepitelial escamosa de baixo grau; **HSIL:** lesão intraepitelial escamosa de alto grau; **AGC:** células glandulares atípicas.

Tabela 2: Desempenho do pré-escrutínio rápido e da revisão rápida de 100% na detecção de anormalidades citológicas não identificadas pelo escrutínio de rotina quando comparado aos resultados dos exames colposcópicos, histológicos e do novo exame citológico

Pré-escrutínio rápido									
Resultado do exame citológico prévio	Achados colposcópicos		Resultado do exame histológico		Resultado do novo exame citológico		Resultado do novo exame citológico		ASC-H/+ n (%)
	Normal n (%)	Anormal n (%)	Negativo n (%)	NIC 1 n (%)	NIC 2/+ n (%)	Negativo n (%)	ASC-US/LSIL n (%)	ASC-H/+ n (%)	
Normal	1 (2,9)	3 (8,5)	0 (0,0)	2 (9,1)	1 (4,6)	6 (6,1)	2 (2,0)	0 (0,0)	
Anormal	10 (28,6)	21 (60,0)	5 (22,7)	7 (31,8)	7 (31,8)	47 (47,5)	26 (26,2)	18 (18,2)	
Total	11 (31,4)	24 (68,6)	10 (22,7)	9 (40,9)	8 (36,4)	53 (53,6)	28 (28,3)	18 (18,2)	
Sensibilidade (IC 95%)	87,5% (74,3 a 100,7)		82,4% (64,2 a 100,5)		95,7% (89,8 a 101,5)		48,4%		
VPP	67,7%		73,7%		48,4%				
Revisão rápida de 100%									
Resultado do exame citológico prévio	Achados colposcópicos		Resultado do exame histológico		Resultado do novo exame citológico		Resultado do novo exame citológico		ASC-H/+ n (%)
	Normal n (%)	Anormal n (%)	Negativo n (%)	NIC 1 n (%)	NIC 2/+ n (%)	Negativo n (%)	ASC-US/LSIL n (%)	ASC-H/+ n (%)	
Normal	5 (14,3)	11 (31,4)	2 (9,1)	4 (18,2)	4 (18,2)	20 (20,2)	12 (12,1)	12 (12,1)	
Anormal	6 (17,1)	13 (37,2)	3 (13,6)	5 (22,7)	4 (18,1)	33 (33,4)	16 (16,2)	6 (6,0)	
Total	11 (31,4)	24 (68,6)	5 (22,7)	9 (40,9)	8 (36,3)	53 (53,6)	28 (28,3)	18 (18,2)	
Sensibilidade (IC 95%)	54,2% (34,2 a 74,1)		52,9% (29,2 a 76,7)		47,8% (33,4 a 62,3)		40,0%		
VPP	68,4%		75,0%		40,0%				

Obs.: Foram incluídos nessa análise apenas os casos com resultados falso-negativos no escrutínio de rotina.

ASC-US/LSIL: células escamosas atípicas de significado indeterminado, lesão intraepitelial escamosa de baixo grau; **ASC-H/+:** células escamosas atípicas não é possível excluir lesão de alto grau ou lesão mais grave; **NIC1:** neoplasia intraepitelial cervical de grau 1; **NIC2/+:** neoplasia intraepitelial cervical de grau 2 ou lesão mais grave; **IC 95%:** intervalo de confiança de 95%; **VPP:** valor preditivo positivo.

Tabela 3: Desempenho do escrutínio de rotina na detecção de anormalidades citológicas quando comparado aos resultados dos exames colposcópicos, histológicos e do novo exame citológico

Resultado do exame citológico prévio	Achados colposcópicos		Resultado do exame histológico			Resultado do novo exame citológico		
	Normal n (%)	Anormal n (%)	Negativo n (%)	NIC I n (%)	NIC II/+ n (%)	Negativo n (%)	ASC-US/LSIL n (%)	ASC-H/+ n (%)
Normal	11 (5,9)	24 (12,9)	5 (3,4)	9 (6,1)	8 (5,4)	53 (14,3)	28 (7,6)	18 (4,9)
Anormais	32 (17,2)	119 (64,0)	24 (16,2)	49 (33,1)	53 (35,8)	145 (39,2)	62 (16,7)	64 (17,3)
Total	43 (23,1)	143 (76,9)	29 (19,6)	58 (39,2)	61 (41,2)	198 (53,5)	90 (24,3)	82 (22,2)
Sensibilidade (IC 95%)	83,2% (77,1 a 89,3)		85,7% (79,4 a 92,0)			73,3% (66,6 a 79,9)		
VPP	78,8%		81,0%			46,5%		

Obs.: Foram incluídos nessa análise apenas os casos com resultados verdadeiro-positivos no escrutínio de rotina.

ASC-US/LSIL: células escamosas atípicas de significado indeterminado, lesão intraepitelial escamosa de baixo grau; **ASC-H/+:** células escamosas atípicas não é possível excluir lesão de alto grau ou lesão mais grave; **NIC I:** neoplasia intraepitelial cervical de grau leve; **NICII/+:** neoplasia intraepitelial cervical de grau moderado ou lesão mais grave; **IC 95%:** intervalo de confiança de 95%; **VPP:** valor preditivo positivo.

5. Conclusões

A sensibilidade do método de pré-escrutínio rápido foi 33,2% maior que a da revisão rápida de 100% na detecção de resultados falso-negativos.

O método de pré-escrutínio rápido identificou 90,0% dos resultados falso-negativos do escrutínio de rotina ao passo que a revisão rápida de 100% identificou 57,7%.

O pré-escrutínio rápido apresentou melhor desempenho quando comparado aos resultados dos exames colposcópicos e ao novo exame citológico do que para a revisão rápida de 100%.

O pré-escrutínio rápido apresentou desempenho semelhante ao da revisão rápida de 100% quando comparado aos resultados dos exames histológicos.

6. Considerações Finais

6.1. CONSIDERAÇÕES

O exame citológico é o método universalmente utilizado para o rastreamento das lesões precursoras do câncer do colo do útero. Os benefícios de sua aplicação no rastreamento dessas lesões, em grandes populações, são inquestionáveis. No entanto, são cada vez maiores as evidências de que o exame tem limitações a serem consideradas e que, um dos maiores problemas são os resultados falso-negativos, que causam transtornos, tanto para a mulher quanto para o Sistema de Saúde, implicando em falsa segurança, postergando condutas adequadas, levando a gastos maiores em condutas mais agressivas que deverão ser tomadas no futuro. Nos programas de rastreamento, o combate a esse tipo de erro deve ser de máxima prioridade.

O exame citológico requer profissional com perfil capaz de suportar longas horas de atividade, de altíssima concentração e de avaliação. Sabe-se que, os erros de escrutínio e de interpretação dos resultados são as principais causas responsáveis pelas altas taxas de falso-negativos, que é um dos maiores problemas enfrentados na rotina dos laboratórios de citopatologia. Portanto, é importante que os laboratórios tenham um programa de controle interno da qualidade eficiente que deve incluir a atualização e o aprimoramento contínuo dos profissionais responsáveis pela análise do exame. Dessa forma é possível identificar, minimizar e/ou corrigir as não conformidades.

Os resultados desse estudo mostraram que o pré-escrutínio rápido dos esfregaços citológicos do colo do útero é um método de controle interno da qualidade eficiente e pode contribuir na redução das taxas de resultados falso-negativos dos laboratórios de citopatologia, e servirão de subsídios para o Ministério da Saúde como método alternativo de controle da qualidade interno da qualidade que poderá ser implementado na rotina dos laboratórios, dentre outros métodos já recomendados, como revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos e revisão de esfregaços contendo informações clínicas relevantes, conseqüentemente, haverá ganho econômico, pois uma lesão inicial não diagnosticada precocemente poderá

evoluir para uma lesão mais grave, como o câncer invasor, cujo tratamento demanda altos custos e muitas vezes causa a morte da mulher.

6.2. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este estudo mostrou que o pré-escrutínio rápido identificou um número significativo de casos que foram confirmados como alterados pelos exames colposcópicos e pelo novo exame citológico. No entanto, apesar de este não ter sido objetivo do estudo, observou-se que boa parte das mulheres com resultado citológico prévio alterado não foram encaminhadas para seguimento conforme normas preconizadas pelo Ministério da Saúde, dificultando uma melhor comparação com os exames complementares.

Durante o período de coleta de dados referentes aos exames complementares que deviam ser realizados nas mulheres com exame citológico prévio alterado, observou-se que um grande número dos encaminhamentos para colposcopia e/ou biopsia ocorreu devido a resultados citológicos normais que apresentavam apenas alguma reação inflamatória. E ainda, muitos dos casos em que a recomendação é repetir o exame citológico foram encaminhadas para colposcopia. Por outro lado, observou-se mulheres com resultados citológicos prévios classificados como lesões mais graves que deveriam ser encaminhadas imediatamente para colposcopia e biopsia e não foram.

Outro fato importante observado foi o número significativo de mulheres às quais não foi possível obter o resultado dos exames complementares devido à falta de informações no prontuário da mulher. A seguinte pergunta deve ser feita: Isto ocorreu devido à não realização dos exames complementares ou os dados não foram inseridos no prontuário da mulher?

Entende-se que são questões importantes que devem ser esclarecidas e/ou corrigidas, pois o seguimento e/ou tratamento correto das alterações identificadas no exame citológico são de extrema importância para que o programa de rastreamento do câncer do colo do útero tenha sucesso. Ao mesmo tempo as informações referentes a esse seguimento são uma ferramenta importante para avaliar e planejar as ações de controle do câncer do colo do útero.

6.3. RECOMENDAÇÕES

No Brasil o Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero estabelece uma cadeia de eventos que devem acontecer com o objetivo final de diminuir a mortalidade pelo câncer de colo do útero. No entanto, várias etapas dessa cadeia não ocorrem como preconizadas. No que diz respeito aos laboratórios de citopatologia a qualidade do exame deve ser assegurada por meio de um programa de garantia da qualidade que deve abranger o controle interno e externo da qualidade dos exames.

Para minimizar os erros de escrutínio e de interpretação nos resultados dos exames citológicos do colo do útero deve ser implantado no laboratório de citopatologia o controle interno da qualidade, que, segundo os resultados deste estudo a melhor escolha é o pré-escrutínio rápido dos esfregaços. O monitoramento dos dados referentes ao pré-escrutínio rápido permitirá ao gestor identificar as deficiências da equipe e direcionar as reuniões de educação continuada de acordo com a deficiência individual e da equipe. Permitirá, também, remanejar o citologista de acordo com a função em que apresenta melhor desempenho (pré-escrutínio rápido, escrutínio de rotina ou revisão detalhada). Dessa forma será possível reduzir o número de resultados falso-negativos do laboratório.

Recentemente o Ministério da Saúde publicou as novas *Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero* (INCA, 2011c). Nela, a recomendação é que as mulheres sejam rastreadas entre os 25 e 64 anos de idade. Quanto ao seguimento das mulheres com exame citológico classificado como ASC-US ou lesão mais grave houve poucas alterações. Algumas condutas foram reavaliadas e levou em conta a idade da mulher no momento do diagnóstico. Este é um grande avanço no tratamento das lesões precursoras do câncer do colo do útero, pois é sabido que o índice de remissão de lesões de alto grau é maior em mulheres de até 20 anos.

Quanto ao seguimento das mulheres com resultados anormais no exame citopatológico é importante que as condutas preconizadas nas diretrizes sejam realizadas de maneira eficiente evitando a realização de exames desnecessários que muitas vezes congestionam o sistema e impede que mulheres com lesões

graves tenham tratamento adequado. Nessa rede os enfermeiros e médicos devem ser capacitados para garantir o encaminhamento correto e a realização adequada dos procedimentos preconizados. Portanto, os profissionais envolvidos no processo devem ficar atentos às mudanças para que estas sejam efetivas e possam contribuir para o atendimento visando a saúde integral da mulher.

Finalmente, é de extrema importância que o sistema de informação do Programa Nacional de Controle do Câncer de Colo do Útero (SISCOLO) seja alimentado de maneira correta para fornecer subsídios aos gestores para a tomada de decisões que melhorem a rede de atendimento.

Dessa forma, este estudo mostrou que o método do pré-escrutínio rápido é uma alternativa eficiente de controle interno da qualidade e poderá, a exemplo do Reino Unido, ser incluído como norma de garantia da qualidade preconizada pelo Ministério da Saúde do Brasil. Pois, além de não exigir custos logísticos e não requerer investimentos adicionais permitirá uma diminuição nos custos do SUS com procedimentos de alto custo relacionados ao câncer do colo do útero e dará também, maior segurança às mulheres com resultados negativos no exame citológico.

Referências Bibliográficas

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, maio 2005a.

AMARAL, R.G. et al. 100% rapid rescreening for quality assurance in a quality control program in a public health cytology laboratory. **Acta Cytologica**, St. Louis, v.49, n.6, p.639-643, nov. 2005b.

ARBYN, M. et al. Controlled evaluation of competitive quality control methods in cervical cytology. In: Proceedings of the 25th European Congresso of Cytology, Lillehammer, Norway, set. 16-19, 2000a.

ARBYN, M.; SCHENCK, U. Detection of false negative Pap Smears by rapid reviewing. A metaanalysis. **Acta Cytologica**, St. Louis, v.44, n.6, p.949-957, nov. 2000b.

ARBYN, M. et al. Meta analysis of the accuracy of rapid prescreening relative to full screening of Pap smears. **Cancer Cytopathology**, Atlanta, v.99, n.1, p.9-16, fev. 2003.

ARBYN, M. et al. Liquid compared with conventional cervical cytology: A Systematic Review and Meta-analysis. **Obstetrics & Gynecology**, Washington, v.111, n.1, p.167-177, jan. 2008.

ARBYN, M.; CUZICK, J. International agreement to join forces in synthesizing evidence on new methods for cervical cancer prevention. **Cancer Letters**, Oxford, v.278, n.1, p.1-2, jun. 2009a.

ARBYN, M. et al. How to evaluate emerging technologies in cervical cancer screening? **International Journal of Cancer**, Heidelberg, v.125, n.11, p.2489-2496, dez. 2009b.

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

BAKER, A.; MELCHER, D. Rapid cervical cytology screening. **Cytopathology**, Reino Unido, v.2, n.6, p.299-302, dez. 1991.

BAKER, A.; MELCHER, D.; SMITH, R. Role of re-screening of cervical smears in internal quality control. **Journal of Clinical Pathology**, Sydney, v.48, n.11, p.1002-1004, nov. 1995.

BOSCH, M.M.; RIETVELD-SCHEFFERS, P.E.M.; BOON, M.E. Characteristics of false-negative smears tested in the normal screening situation. **Acta Cytologica**, St. Louis, v.36, n.5, p.711-716, set. 1992.

BRASIL. Ministério da Saúde. Prevenção do câncer do colo do útero. **Manual Técnico para Laboratórios**. Brasília, DF, 2002. 19p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. **Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde**. 2. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2006. 56p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada. RDC nº. 302, de 13 de Outubro de 2005. Dispõe sobre regulamento técnico para funcionamento de laboratórios clínicos. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/e-legis/>>. Acesso em: 17 de fev. 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. **Estimativas 2010: Incidência de Câncer no Brasil**. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/>>. Acesso em: 17 jun. 2011a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama – Viva Mulher**. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=140>. Acesso em: 8 mar. 2011b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica. **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero**. 1. Ed. Rio de Janeiro: INCA, 2011c. 104p.

BROOKE, D.; DUDDING, N.; SUTTON, J. Rapid (partial) prescreening of cervical smears: the quality control method of choice? **Cytopathology**, Reino Unido, v.13, n.4, p.191-199, ago. 2002.

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, jul. 2005.

CDC. Centers for Disease Control. Regulations for Implementing Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988: a summary. **JAMA**, Chicago, v.267, n.13, p.1725-1727, abr. 1992.

CLARKE, J. Assuring the quality of quality assurance: seeding abnormal slides into the negative Papanicolaou smears that will be rapid rescreened. **Cancer Cytopathology**, Atlanta, v.115, n.5, p.294-299, out. 2008.

CORDEIRO, M.R.A. et al. Inspeção visual do colo uterino após aplicação de ácido acético no rastreamento das neoplasias intra-epiteliais e lesões induzidas por HPV. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v.27, n.2, p.51-57, fev. 2005.

CROSS, P. A. Rapid rescreening of cervical smears as a quality control method. **Cytopathology**, Atlanta, v.8, n.2, p.79-84, abr. 1997.

DAVEY, D. D. et al. Competency assessment and proficiency testing. **Acta Cytologica**, St. Louis, v.44, n.6, p.939-943, nov. 2000.

DAVEY, E. et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classification and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. **The Lancet**, New York, v.367, n.9505, p.122-132, jan. 2006.

DERCHAIN, S.F.M., SARIAN, L.O.Z. Vacinas profiláticas para o HPV. [Editorial]. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v.29, n.6, p.281-284, jun. 2007.

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

DI LORETO, C. et al. Garantia de qualidade em citopatologia: aspectos da correlação cito-histopatológica. **Revista da Associação Médica Brasileira, São Paulo**, v.43, n.3, p.195-198, jul. 1997.

DJEMLI, A.; KHETANI, K.; AUGER, M. Rapid prescreening of Papanicolaou smears. A practical and efficient quality control strategy. **Cancer Cytopathology**, Atlanta, v.108, n.1, p.21-26, jan. 2006a.

DJEMLI, A. et al. Correlation of cytotechnologists' parameters with their performance in rapid prescreening of Papanicolaou smears. **Cancer Cytopathology**, Atlanta, v.108, n.5, p.306-310, set. 2006b.

DOORNEWAARD, H. et al. Negative cervical smears before CIN 3/carcinoma. Reevaluation with the PAPNET testing system. **Acta Cytologica**, St. Louis, v.41, n.1, p.74-78, jan.1997.

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

DUDDING, N.; RENSHAW, A.A.; ELLIS, K. Rapid pre-screening is more sensitive in liquid-based cytology than in conventional smears. **Acta Cytologica**, St. Louis, v.55, n.1, p.54-56, jan. 2011.

du PLESSIS, J.M. 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, set. 2001.

DZIURA, B.; QUINN, S.; RICHARD, K. Performance of an imaging system vs. manual screening in the detection of squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. **Acta Cytologica**, St. Louis, v.50, n.3, p.309-311, maio 2006.

ELLIS, K.; RENSHAW, A.A.; DUDDING, N. Individual estimated sensitivity and workload for manual screening of SurePath gynecologic cytology. **Diagnostic Cytopathology**, Chicago, 2 nov. 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21046592>. Acesso em: 24 jun. 2011.

ELOVAINIO, L.; NIEMINEN, P.; MILLER A.B. Impact of cancer screening on womwn's health. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, London, v.58, n.1, p.137-47, jul. 1997.

ELSHEIKH, T.M. et al. Does the time of day or weekday affect screening accuracy? A pilot correlation study with cytotechnologist workload and abnormal rate detection

using the ThinPrep Imaging System. **Cancer Cytopathology**, Atlanta, v.118, n.1, p.41-46, fev. 2010a.

ELSHEIKH, T.M. et al. Increasing cytotechnologist workload above 100 slides per day using the ThinPrep imaging system leads to significant reductions in screening accuracy. **Cancer Cytopathology**, Atlanta, v.118, n.1, p.75-82, abr. 2010b.

EPI INFO. Epidemiology Program Office Division of Public Health Surveillance and informatics. Version: Epi Info TM Version 3.2.2, 9 fev. 2005. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/epiinfo/>>. Acesso em: 04 mar. 2006.

FARAKER, C.A. Partial rescreening of all negative smears: an improved method of quality assurance in laboratories undertaking cervical screening. **Cytopathology**, Reino Unido, v.4, n.1, p.47-50, jan. 1993.

FARAKER, C.A.; BOXER, M.E. Rapid review (partial rescreening) of cervical cytology. Four years experience and quality assurance implications. **Journal of Clinical Pathology**, Sydney, v.49, n.7, p.587-591, jul. 1996.

FARAKER, C.A. Rapid review. **Cytopathology**, Reino Unido, v.9, n2, p.71-76, jul. 1998.

FARRELL, D.J. et al. Rapid screening of cervical smears as a method of internal quality control. For how long should we rescreen? **Acta Cytologica**, St. Louis, v.41, n.2, p.251-260, mar.1997.

FERRAZ, M.G.M.C. et al. 100% Rapid Rescreening for Quality Assurance in a Quality Control Program in a Public Health Cytologic Laboratory. **Acta Cytologica**, St. Louis, v.46, n.6, p.639-643, nov. 2005.

FRABLE, W.J. et al. Rapid prescreen of cervical liquid-based cytology preparations: Results of a study in an academic medical center. **Diagnostic Cytopathology**, Chicago, 31 dez. 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21197642>. Acesso em: 25 jun. 2011.

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

FREMONT-SMITH, M. et al. Comparison of the SurePath liquid-based Papanicolaou smear with the conventional Papanicolaou smear in a multisite direct-to-vial study. **Cancer Cytopathology**, Atlanta, v.102, n.5, p.269-279, out. 2004.

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

GUPTA, P.K.; Erozan, Y.S. Cytopathology laboratory accreditation, with special reference to the American Society of Cytology programs. **Acta Cytologica**, St. Louis, v.33, n.4, p.443-447, jul. 1989.

JONES, B.A.; DAVEY, D.D. Quality management in gynecologic cytology using interlaboratory comparison. **Archives of Pathology & Laboratory & Medicine**, Northfield, v.124, n.5, p.672-681, maio 2000.

JOHNSON, S.J.; HAIR, T.; GIBSON, L.; RIDLEY, B.; WADEHRA, V. An assessment of partial rescreening as an internal quality control method for cervical smears. **Cytopathology**; v.6, n.6, p.376-87, dez. 1995.

KARNON, J. et al. Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. **Technology Assessment in Health Care**, Helsinki, v.8, n.20, p.iii,1-78, maio 2004.

KIRSCHNER, B. et al. Screening history in women with cervical cancer in a Danish population-based screening program. **Gynecologic Oncology**, Los Angeles, v.120, n.1, p. 68-72, jan. 2011.

LEE, B.C.; LAM, S.Y.; WALKER, T. Comparison of false negative rates between 100% rapid review and 10% random full rescreening as internal quality control methods in cervical cytology screening. **Acta Cytologica**, St. Louis, v.53, n.3, p.271-276, maio. 2009.

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

LIU, S. et al. Cervical câncer in Canada: changing patterns in incidence and mortality. **Internacional Journal of Gynecological Cancer**, Malden, v.11, n.1, p.24-31, jan. 2001.

MANRIQUE, E.J.C. et al. Evaluation of 100% rapid rescreening of negative cervical smears as a quality assurance measure. **Cytopathology**, Reino Unido, v.17, n.3, p.116-120, maio 2006.

MANRIQUE, E. J. C. et al. A revisão rápida de 100% é eficiente na detecção de resultados falsos-negativos dos exames citopatológicos cervicais e varia com a adequabilidade da amostra: uma experiência no Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v.29, n.8, p.408-413, ago. 2007.

MANRIQUE, E.J. et al. Fatores que comprometem a adequabilidade da amostra citológica cervical. **Femina**, Rio de Janeiro, v.37, n.5, p.283-297, maio 2009.

MANRIQUE, E. J. et al. Analysis of the performance of 100% rapid review using an average time of 1 and 2 minutes according to the quality of cervical cytology specimens. **Cytopathology**, Reino Unido, v.22, n.3, p.195-201, jun. 2011.

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

MINTZER, M. The effect of the quality of Papanicolaou smears on the detection of cytologic abnormalities. **Cancer Cytopathology**, Atlanta, v.87, n.3, p.113-117, jun. 1999.

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

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

MONTEMOR, E.B.L. et al. Whole, Turret and Step Methods of Rapid Rescreening: Is There Any Difference in Performance? **Diagnostic Cytopathology**, Chicago, v.35, n.1, p.57-60, jan. 2006.

MOORE, D.; PUGH-CAIN, D.; WALKER, T. Cervical smear adequacy: cellularity references were found to increase both interobserver agreement and unsatisfactory rate. **Cytopathology**, Reino Unido, v.20, n.3, p.161-168, ago. 2009.

MORRISON, A.S. **Screening in Chronic Disease**. *Oxford University Press, Inc.*, 1992; 2:1–254.

MURILLO, R. et al. Cervical Cancer Screening programs in Latin America and the Caribbean. **Vaccine**, Rochester, v.26, sp.11, p.L37-L48, ago. 2008.

NANDA, K. et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. **Annals of Internal Medicine**, USA, v.132, n.10: 810-19, maio 2000.

NASCIMENTO, A.F.; CIBAS, E.S. The ASC/SIL ratio for cytopathologists as a quality control measure: A follow-up study. **American Journal of Clinical Pathology**, Chicago, v.128, n.4, p.653-656, out. 2007.

ORTIZ-VÁZQUEZ, G. et al. Control de calidad interno em citologia cérvico-vaginal mediante revisión rápida. Evaluación de la capacidad del personal del laboratorio para utilizar el procedimiento. **Revista Medica del Hospital General del Mexico**, México, v.64, n.1, p.6-10, jan. 2001.

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**, reino Unido, v.9, n.3, p.155-161, maio 1998.

PAJTLER, M. et al. Rapid cervicovaginal smear screening: method of quality control and assessing individual cytotechnologist performance. **Cytopathology**, Reino Unido, v.17, n.3, p.121-6, jun. 2006.

PEREIRA, S.M.M. et al. Avaliação da celularidade citológica em preparados de base líquida. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, Rio de Janeiro, v.62, n.1, p.35-39, jan. 2003.

PHADNIS, S.V. et al. Inadequade Cervical Smear: What do we do? **Acta Obstetricia et gynecologica Scandinavica**, v.84, n.5, p.486-8, maio 2005.

PLACIDI, A. et al. Rapid pre-screening of Pap smears in quality control: an Italian experience. **Cytopathology**, Reino Unido, v.15, n.4, p.121-3, ago. 2004.

RENSHAW, A.A. et al. Performance Characteristics of Rapid (30-Second) Prescreening. Implications for Calculating the False-Negative Rate and Comparison

with Other Quality assurance Techbiques. **American Journal of Clinical Pathology**, Chicago, v.111, n.4, p.517-522, abr. 1999.

RENSHAW, A.A. An accurate and precise methodology for routine determination of the false-negative rate of Papanicolaou smear screening. **Cancer Cytopathology**, Atlanta, v.93, n.2, p.86-92, abr. 2001.

RENSHAW, A.A.; DESCHENES, M.; AUGER, M. ASC/SIL ratio for cytotechnologists: A useful surrogate of screening sensitivity. **American Journal of Clinical Pathology**, Chicago, v.131, n.6, p.776-781, jun. 2009.

RENSHAW, A.A.; ELSHEIKH, T.M. Predicting screening sensitivity from workload in gynecologic cytology: A review. **Diagnostic Cytopathology**, Chicago, 22 nov. 2010a. Disponível em:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21104844>. Acesso em: 25 jun. 2011.

RENSHAW, A.A.; ELSHEIKH, T.M. Sensitivity and workload for manual and automated gynecologic screening: Best current estimates. **Diagnostic Cytopathology**, Chicago, 13 out. 2010b. Disponível em:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20945459>. Acesso em: 25 jun. 2011.

ROWE, L.R.; MARSHALL, C.J.; BENTZ, J.S. One hundred percent thorough quality control rescreening of liquid-based monolayers in cervicovaginal cytopathology. **Cancer Cytopathology**, Atlanta, v.96, n.6, p.325-329, dez. 2002.

SAS Institute Inc. SAS/SAT Software changes and enhancements though release 8.2. Cary, NC: SAS Institute, Inc. 1999-2001.

SCHIFFMAN, M.; CASTLE, P. E. The promise of global cervical-cancer prevention. **New England Journal of Medicine**, London, v.353, n.20, p.2101-2104, nov. 2005.

SCULLY, R.E. et al. **Histological typing of female genital tract tumors. World Health Organizations** - Internacional Histological Classification of Tumors. 2. ed. Berlin: Springer-verlag, 1994.

SHIELD, P. W.; COX, N. C. The sensitivity of rapid (partial) review of cervical smears. **Cytopathology**, Reino Unido, v.9, n.2, p.84-92, abr. 1998.

SIEBERS, A. G. Cytologic detection of cervical abnormalities using liquid-based compared with conventional cytology: a randomized controlled Trial. **Obstetrics & Gynecology**, Washington, v.112, n.6, p.1327-1334, dez. 2008.

SIEBERS A.G. et al. Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors. A randomized controlled Trial. **JAMA**, Chicago, v.302, n.16, p.1757-1764, out. 2009.

SIMON, T.R.; RICCI, A. The efficiency of rapid scanning of vaginal and cervical smears. In: Transactions of the Fifth Annual meeting of the Intersociety Cytology Council, Augusta, GA, 1957. p.121-124.

SMITH, J. et al. Rapid pre-screening: a validated quality assurance measure in cervical cytology. **Cytopathology**, Reino Unido, v.14, n.5, p.275-280, out. 2003.

SOLOMON, D.; NAYAR, R. **The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology**. 1. ed. New York: Springer-Verlag, 2004. 191p.

SOOD, N.; SINGH, V. Evaluation of 100% rapid rescreening of cervical smears. **Indian Journal of Pathology and Microbiology**, Andhra Pradesh, v.52, n.4, p.495-497, dez. 2009.

TAVARES, S.B.N. et al. Controle da Qualidade em Citopatologia cervical: Revisão de Literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v.53, n.3, p.355-364, jul. 2007.

TAVARES, S.B.N. et al. Comparison of the performance of rapid prescreening, 10% random review, and clinical risk criteria as methods of internal quality control in cervical cytopathology. **Cancer Cytopathology**, Atlanta, v.114, n.13, p.165-170, jun. 2008a.

TAVARES, S.B.N. et al. Rapid pre-screening of cervical smears as a method of internal quality control in a cervical screening programme. **Cytopathology**, Reino Unido, v.19, n.4, p.254-259, ago. 2008b.

TAYLOR, V.; FROST, F. cervical cytology quality assurance in Washington state. **Acta Cytologica**, St. Louis, v.36, n.2, p.246-250, mar. 1992.

UTAGAWA, M. L. Performance of 3 methods for quality control for gynecologic cytology diagnoses. **Acta Cytologica**, v.52, n.4, p.439-444, jul. 2008.

van OORTMARSSSEN, G.J.; HABBEMA, J.D. Epidemiological evidence for agedependent regression of pre-invasive cervical cancer. **British Journal of Cancer**, London, v.64, n.13, p.559–565, set. 1991.

VELASCO, J. Citologia Líquida. **VPH Hoje**, v.1, n.1, p.8-9, jan. 2001.

WALKER P. et al. International Terminology of Colposcopy: An Updated Report. From the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. **Obstet Gynecol**, Los Angeles, v.101, n.1, p.175-177, jan. 2003.

WENTZENSEN N. et al. Utility of methylation markers in cervical cancer early detection: Appraisal of the state-of-the-science. **Gynecologic Oncology**, Los Angeles, v.112, n.2, p.292-299, fev. 2009.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World Cancer Report, 2008**. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2009. Lyon. 2009. Disponível em: <<http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/cervix.asp>>. Acesso em: 26 abr. 2011.

WIENER, H.G. et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cytology laboratories. **Cytopathology**, Reino Unido, v.18, n.2, p.67-78, abr. 2007.

WILGENBUSCH, H. et al. Rapid prescreening is as effective at reducing screening error as postscreening with the FocalPoint automated screening device. **Diagnostic Cytopathology**, Chicago, 14 out. 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20949451>. Acesso em: 25 jun. 2011.

WILSON, N.J.; MOLYNEUX, A.J. Rapid review in cervical cytology: a retrospective review of cases detected on rapid review within a DGH cytology department and subsequent outcome. **Cytopathology**, Chicago, v.5, n.2, p.93-96, abr. 2004.

WOLFENDALE, M. Internal quality control with reference to rapid rescreening [Editorial]. **Cytopathology**, Reino Unido, v.6, n.6, p.365-367, dez.1995.

ZHU, X. et al. Proteomic identification of differentially-expressed proteins in squamous cervical câncer. **Gyneologic Oncology**, Los Angeles, v.112, n.1, p. 248-256, jan. 2009.

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 da UFG**. Universidade Federal de Goiás, Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Goiânia, 2005, 48p.

Apêndices

APÊNDICE E– FICHA PARA COLETA DE DADOS REFERENTES AO NOVO EXAME
CITOLÓGICO, AO EXAME COLPOSCÓPICO E HISTOLÓGICO

1. NÚMERO DA CITOLOGIA DE ENCAMINHAMENTO: _____

2. UNIDADE DA SAÚDE: _____

3. DATA DA COLHEITA: __/__/__

4. DATA LIBERAÇÃO: __/__/__

5. NOME DA MULHER: _____

6. DATA NASCIMENTO: __/__/__

7. IDADE: ____ **FONE:** () _____

**8. DIAGNÓSTICO DA CITOLOGIA DE
ENCAMINHAMENTO (CITO 1)**

- Normal
- Inflamatório
- ASC-US
- ASC-H
- LSIL
- HSIL
- HSIL com suspeita de invasão
- AGC - SOE
- AGC - NEO
- Adenocarcinoma *in situ*
- Adenocarcinoma invasivo

9. SITUAÇÃO DA CITOLOGIA 1

- Falso-negativo
- Verdadeiro-positivo

10. SUSPEITA POR:

- Pré-escrutínio rápido
- Escrutínio de rotina
- Revisão rápida

15. UNIDADE DE REFERÊNCIA DE MÉDIA COMPLEXIDADE

I | CRDT
 I | Santa Casa

I | Hospital das Clínicas
 I | Outros _____

16. MÉDICO RESPONSÁVEL PELO ENCAMINHAMENTO: _____

17. MÉDICO RESPONSÁVEL PELO SEGUIMENTO: _____

DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO DO SEGUIMENTO**18. CITO 2**

NÚMERO: _____

COLHEITA: __/__/__

I | Normal
 I | Inflamatório
 I | ASC-US
 I | ASC-H
 I | LSIL
 I | HSIL
 I | HSIL com suspeita de invasão
 I | AGC - SOE
 I | AGC - NEO
 I | Adenocarcinoma *in situ*
 I | Adenocarcinoma invasivo

19. CITO 3

NÚMERO: _____

COLHEITA: __/__/__

I | Normal
 I | Inflamatório
 I | ASC-US
 I | ASC-H
 I | LSIL
 I | HSIL
 I | HSIL com suspeita de invasão
 I | AGC - SOE
 I | AGC - NEO
 I | Adenocarcinoma *in situ*
 I | Adenocarcinoma invasivo

20. CITO 4

NÚMERO: _____

COLHEITA: __/__/__

I | Normal
 I | Inflamatório
 I | ASC-US
 I | ASC-H
 I | LSIL
 I | HSIL
 I | HSIL com suspeita de invasão
 I | AGC - SOE
 I | AGC - NEO
 I | Adenocarcinoma *in situ*
 I | Adenocarcinoma invasivo

OBSERVAÇÕES

DIAGNÓSTICO COLPOSCÓPICO

REALIZADO: __/__/__

 Insatisfatória Satisfatória Normal Anormal

Observações: _____

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

COLHEITA: __/__/__

LESÕES DE CARÁTER BENIGNO Metaplasia escamosa Pólipo endocervical Cervicite crônica Alterações compatíveis com HPV**LESÕES DE CARÁTER NEOPLÁSICO OU PRÉ-NEOPLÁSICO** NIC 1 Carcinoma epidermóide invasivo NIC 2 Adenocarcinoma *in situ* NIC 3 Adenocarcinoma Carcinoma epidermóide microinvasivo Outras neoplasias

Observações: _____

CIRURGIA DE ALTA FREQUENCIA (CAF) Sim Não

DATA: __/__/__

RESULTADO DO: _____

MARGENS

 Livres Comprometidas

Observações: _____

CONIZAÇÃO A FRIO Sim Não

DATA: __/__/__

RESULTADO: _____

MARGENS:

 Livres Comprometidas

Observações: _____

OUTROS TRATAMENTOS Sim Não

DATA: __/__/__

 Histerectomia Wertherim-Meigs Radioterapia Clínico Quimioterapia Outros: _____

Observações: _____

Anexos

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFG

Protocolo N. 09/09



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

PARECER CONSUBSTANCIADO

I – Identificação:

Título do projeto: **CONTROLE INTERNO DA QUALIDADE DOS EXAMES
CITOPATOLÓGICOS CERVICAIS: PRÉ-ESCRUTÍNIO RÁPIDO VERSUS
REVISÃO RÁPIDA DE 100%.**

Pesquisador Responsável: Rita Goreli Amaral - Faculdade de Farmácia da
UFG.

Pesquisadores Participantes:

Faculdade de Farmácia da UFG: Cinéa Zago Silveira Amorim, Marquês Rodrigues
Machado, Nadja Lindany Alves de Souza, Suelene Brito de Nascimento Tereza,
Zair Benedita Pinheiro da Albuquerque, Edna Joana Claudio Marques, Luana
Viana Araújo e Talyana Xavier A. Matosol Farias.

Data de apresentação ao CEP/UFG: 08.01.09

Comentários do relator frente à Resolução CNS-195/96 e complementares em
particular sobre:

II – Estrutura do Protocolo:

Processo devidamente instruído com os documentos solicitados pelo CEP.

III – Resumo do Projeto e Objetivos:

Este estudo foi estruturado para ser realizado em três etapas, as etapas duas
serão realizadas na 2ª e 3ª etapas do estudo. A etapa anterior já foi aprovada por
este comitê de ética em dezembro de 2008. O estudo consiste em avaliar a
qualidade de exames citopatológicos cervicais. O método a ser utilizado consiste
em garantir rapidamente (entre 30 e 120 segundos) todos os esfregaços
interpretados previamente como negativos ou insatisfatórios para análise. As
esfregaços identificados como suspeitos são posteriormente submetidos a uma
revisão detalhada por um profissional experiente, que determinará o diagnóstico

Protocolo N. 00708

Final. O objetivo geral do estudo é de comparar o desempenho do pré-escrutínio rápido de todos os esfregaços e da revisão rápida de 100% dos esfregaços negativos no escrutínio de rotina como métodos de controle interno da qualidade dos exames citopatológicos cervicais.

IV – Projeto de pesquisa

Na segunda etapa terão analisadas a adequabilidade da amostra, o padrão celular e os critérios citomorfológicos dos exames citopatológicos. E finalmente, na terceira etapa será realizado o seguimento citológico e histológico das pacientes.

Descrição e caracterização da amostra

Este estudo terá como base a população feminina usuária do Sistema Único de Saúde (SUS) atendida nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) do município de Goiânia que se submeteram ao exame citopatológico cervical, no período de março de 2006 a maio de 2006, cujas análises dos esfregaços foram realizadas pela equipe de citologistas do Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (FF-UFG). O tamanho da amostra é de 12.000 exames.

Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos no estudo os esfregaços de mulheres que já iniciaram a atividade sexual (INCA 2002); as maiores que 18 anos na data da coleta e que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram excluídos do estudo os esfregaços de mulheres que não iniciaram a atividade sexual; as menores de 18 anos na data da coleta e que não assinaram o TCLE.

V – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Na segunda etapa serão analisados os critérios de adequabilidade e citomorfológicos sem interferir nos resultados previamente enviados às pacientes. Na terceira etapa será baseada apenas nos resultados de seguimento identificados nos prontuários. Sendo assim, não haverá contato dos pesquisadores com as mulheres e nem interferência na conduta médica. Será respeitado o sigilo em relação às informações coletadas e em momento algum a mulher será identificada. Portanto, solicitamos ao Comitê de Ética em Pesquisa a dispensa da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, para a realização da segunda e terceira etapa.

VI – Cronograma e Orçamento

Essas duas últimas etapas terão início a partir de março de 2008. Este estudo contará ainda com o apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (Edital MCT/CNPq 02/2008 – Universal) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG) (Edital 02/2007).

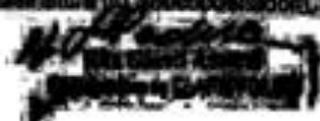
Protocolo 11.09188

VII - Parecer do CEP: APROVADO, em todas as partes.

Observar os itens que constam das condições de pesquisadores anexo.

VIII - Data da reunião: 18.02.2009

Assinatura do Subcoordenador CEP:



ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Eu, _____,
 RG: _____ CPF: _____ Prontuário: _____, abaixo assinado, aceito participar como voluntária do projeto “**COMPARAÇÃO DO DESEMPENHO DO PRÉ-ESCRUTÍNIO RÁPIDO, REVISÃO ALEATÓRIA DE 10% E CRITÉRIOS CLÍNICOS COMO MÉTODOS DE CONTROLE INTERNO DA QUALIDADE DOS EXAMES CITOPATOLÓGICOS NO RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO**”, cujo objetivo é comparar o desempenho do pré-escrutínio rápido, revisão aleatória de 10% e critérios clínicos como métodos de controle interno da qualidade dos exames citopatológicos no rastreamento do câncer do colo do útero. Estou informada que a minha participação nesse estudo consiste na coleta de material para a realização do exame de prevenção do câncer e que esse exame não será prejudicial à minha saúde, mas ao contrário já será o meu exame preventivo para o câncer de colo de útero, nesse ano. E caso eu não aceite participar desse estudo, isso não prejudicará o meu atendimento médico. Fui esclarecida, também, que quando os resultados forem divulgados, o meu nome não será mencionado, será confidencial e respeitada minha privacidade. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento, assistência ou tratamento. Posso tirar minhas dúvidas com as pesquisadoras Profa. Dra. Rita Goreti Amaral e Suelene Brito do Nascimento Tavares pelo telefone (62) 3209-6044 Ramal 206 ou 302. Posso, também, pedir esclarecimentos ligando para a Comissão de Ética da Universidade Federal de Goiás pelo telefone 3821-1075 ou 3821-1076.

A minha assinatura significa que aceito participar deste estudo.

Local: _____

Data: ___/___/___

Assinatura

da

mulher: _____

ANEXO C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Você está sendo convidada para participar, como voluntária, em uma pesquisa. Após ser esclarecida sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizada de forma alguma. Em caso de dúvida você pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás pelo telefone 3521-1075 ou 3521-1076.

Informações sobre a pesquisa:

Título do Projeto: Análise do desempenho da revisão rápida de 100% na detecção de resultados falso-negativos dos exames citopatológicos cervicais

Pesquisador Responsável : Rita Goreti Amaral e Edna Joana Cláudio Manrique

Telefone para contato (inclusive ligações a cobrar): (62) 3209-6044 Ramal 206 ou 224

Pesquisadores participantes: Nadja L. A. de Souza, Suelene B. do N. Tavares, Zair B. P. de Albuquerque, Marcelo R. Martins.

Telefones para contato : (62) 3209-6044 Ramal 206 ou 224

Resumo da Pesquisa:

Um dos maiores problemas vivenciado pelas mulheres e laboratórios que realizam o exame de prevenção do câncer do colo do útero são os resultados liberados como negativos e que na realidade não são (falso-negativos). Portanto, na tentativa de identificar uma maneira mais segura de diminuir esses resultados este estudo terá como objetivo testar se o tempo utilizado pelo método de controle interno da qualidade (revisão rápida de 100%) para exames preventivos que seriam liberados como negativo, influencia na identificação de mais ou menos resultados falso-negativos. A pesquisa será realizada da seguinte forma: todo exame preventivo negativo, antes de ser encaminhado o resultado para a mulher será revisado por duas vezes utilizando o tempo de um e dois minutos, sendo então encaminhado o

resultado encontrado após as revisões. Este estudo poderá colaborar com estratégias ou intervenções mais eficientes a ser utilizadas nos laboratórios que permitam reduzir os resultados falso-negativos. Com isso dará mais segurança aquela mulher que recebe um exame de prevenção negativo. Porque uma lesão inicial não diagnosticada precocemente poderá evoluir para uma lesão mais grave, como o câncer invasor, responsável por altos índices de mortalidade e alto custo para tratamento.

Assinatura _____ do
pesquisador _____

Rita Goreti Amaral ou Edna Joana C. Manrique

Consentimento da participação da pessoa como sujeito

Eu, _____, RG/CPF _____
_____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo **”Análise do desempenho da revisão rápida de 100% na detecção de resultados falso-negativos dos exames citopatológicos cervicais”**, como sujeito. Fui informada que a minha participação consiste em permitir que utilizem o material que coletei nesta Unidade de Saúde para a prevenção do câncer do colo do útero e que o risco que vou correr é de um pequeno possível sangramento e incômodo que são decorrentes da coleta, para a qual vim espontaneamente. E caso não aceite participar deste estudo, isso não prejudicará o meu atendimento médico e resultado do exame preventivo. Fui esclarecida, também, que quando os resultados forem divulgados, o meu nome não será mencionado, será confidencial e respeitada minha privacidade. Foi garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade.

Local _____ e _____ data _____

Assinatura do sujeito ou
responsável: _____

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar - **Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores)**:

Nome: _____ Assinatura: _____

Nome: _____ Assinatura: _____

ANEXO D – FICHA DE REQUISIÇÃO E RESULTADO DO EXAME CITOLÓGICO

REQUISIÇÃO DE EXAME CITOPATOLÓGICO - COLO DO ÚTERO	
<i>Viva Mulher - Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama</i>	
UF	CMS da Unidade de Saúde
Unidade de Saúde	
Município	
Procedência	
INFORMAÇÕES PESSOAIS	
Cartão SUS	
Nome Completo da Mulher	
Nome Completo da Mãe	
Apelido da Mulher	
Identidade	Cópis Exatidão UF
CNPJ (CPF)	
Data de Nascimento	Idade
Dados Residenciais	
Logradouro	
Número	Complemento
Código do Município	Município
Bairro	UF
CEP	DDD
Telefone	
Ponto de Referência	
EXCLUIÇÃO: <input type="checkbox"/> Ausente <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	
EXAME CLÍNICO	
Data da coleta	Coleta

2/2008

IDENTIFICAÇÃO DO LABORATÓRIO	
CNPJ do Laboratório	Número do Exame
Nome do Laboratório	Recebido em:
RESULTADO DO EXAME CITOPATOLÓGICO - COLÓ DO ÚTERO	
AVILIAÇÃO PRÉ-ANALÍTICA AMOSTRA RECEBIDA POR: <input type="checkbox"/> Análise ou erro na identificação da lâmina, frasco ou formulário <input type="checkbox"/> Lâmina danificada ou acuada <input type="checkbox"/> Causas alheias ao laboratório, especificar: _____ <input type="checkbox"/> Outras causas, especificar: _____	ADEQUABILIDADE DO MATERIAL <input type="checkbox"/> Satisfatória Insuficiente para avaliação analítica devido a: <input type="checkbox"/> Material acilular ou lipocelular em mais de 10% do esfregaço <input type="checkbox"/> Sangue em mais de 75% do esfregaço <input type="checkbox"/> Flocos em mais de 75% do esfregaço <input type="checkbox"/> Artifacts de dessecamento em mais de 75% do esfregaço <input type="checkbox"/> Contaminantes externos em mais de 75% do esfregaço <input type="checkbox"/> Intensa superposição celular em mais de 75% do esfregaço <input type="checkbox"/> Outros
EPITÉLIOS REPRESENTADOS NA AMOSTRA: <input type="checkbox"/> Escamoso <input type="checkbox"/> Glandular <input type="checkbox"/> Metaplasia	
DIAGNÓSTICO DESCRITIVO <input type="checkbox"/> DENTRO DOS LIMITES DA NORMALIDADE, NO MATERIAL EXAMINADO ALTERAÇÕES CELULARES BÊNIGNAS REATIVAS OU REPARATIVAS <input type="checkbox"/> Inflamação <input type="checkbox"/> Metaplasia escamosa ínvoca <input type="checkbox"/> Reparação <input type="checkbox"/> Atrofia com inflamação <input type="checkbox"/> Radiação <input type="checkbox"/> Outros, especificar: _____	CÉLULAS ATÍPICAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO Escamosas: <input type="checkbox"/> Provavelmente não-neoplásicas <input type="checkbox"/> Não se pode afirmar base de alto grau Glandulares: <input type="checkbox"/> Provavelmente não-neoplásicas <input type="checkbox"/> Não se pode afirmar base de alto grau De origem indefinida: <input type="checkbox"/> Provavelmente não-neoplásicas <input type="checkbox"/> Não se pode afirmar base de alto grau
MICROBIOLOGIA <input type="checkbox"/> <i>Lactobacillus</i> sp. <input type="checkbox"/> <i>Coxi</i> <input type="checkbox"/> <i>Sagittaria de Chlamydia</i> sp. <input type="checkbox"/> <i>Actinomyces</i> sp. <input type="checkbox"/> <i>Candida</i> sp. <input type="checkbox"/> <i>Trichomonas vaginalis</i> <input type="checkbox"/> Outros atípicos compatível com vírus do grupo Herpes <input type="checkbox"/> Bacilos apiciloplatos (suspeitos de <i>Citrobacter/Mobiluncus</i>) <input type="checkbox"/> Outros bacilos <input type="checkbox"/> Outros, especificar: _____	ATÍPICAS EM CÉLULAS ESCAMOSAS <input type="checkbox"/> Lesão intra-epitelial de baixo grau (compreendendo efeito citopático pelo HPV e neoplasia intra-epitelial cervical grau I) <input type="checkbox"/> Lesão intra-epitelial de alto grau (compreendendo neoplasia intra-epitelial cervical grau II e III) <input type="checkbox"/> Lesão intra-epitelial de alto grau, não podendo incluir micro-invasão <input type="checkbox"/> Carcinoma epiteloidal invasor
	ATÍPICAS EM CÉLULAS GLANDULARES <input type="checkbox"/> Adenocarcinoma "in situ" Adenocarcinoma invasor: <input type="checkbox"/> Cervical <input type="checkbox"/> Endometrial <input type="checkbox"/> Sem outras especificações
	<input type="checkbox"/> OUTRAS NEOPLASIAS INLOCAIS: _____ <input type="checkbox"/> PRESENÇA DE CÉLULAS ENDOMETRIAIS (NA POS-MENOPÁUSA OU ACIMA DE 40 ANOS, FORA DO PERÍODO MENSTRUAL)
Observações Gerais: _____	
	Responsável pelo resultado
Data da liberação	CNPJ (CNP)

ANEXO E – CARTA DE ACEITE PARA PUBLICAÇÃO DO ARTIGO 1 NA REVISTA CANCER CYTOPATOLOGY

Dear Dr. [Name],

From: Cancer Cytology
To: [Email Address]

Subject: Backup of Manuscript ID: [Manuscript ID]

Re: [Subject]

Dear Dr. [Name],

I am pleased to inform you that the paper entitled "The Routine Screening of Cervical Smears: A Study Using Rapid Pre-screening and 100% Rapid Review as Internal Quality Control Methods" (CNCY 13-0074) has been accepted for publication in Cancer Cytology. On behalf of the Editors, I am pleased to inform you that your paper has been accepted for publication in Cancer Cytology.

Please submit signed copyright transfer agreement by all authors of this manuscript. Once your manuscript has been processed and sent to the publisher, you will receive a final proof directly from the publisher at Wiley.

In order to ensure efficient handling of your proofs, please take a moment to register your ScholarOne Manuscript account at <http://mc.manuscriptcentral.com/cncy> and confirm that your contact information is up-to-date.

All authors wishing to utilize the Online Open service will be subject to a one-off fee to be met by or on behalf of the author upon publication online. Your article (both full text and PDF) will be available to all for viewing and download free of charge on the Wiley website. Authors registered in this service will be required to complete a payment form at the time of downloading articles at <http://onlinelibrary.wiley.com/onlineopen>.

We look forward to the publication of your article in the [Volume] and hope you will continue to contribute to the journal in the future.

Thank you for your contribution.

Sincerely,
 [Name]
 Editor-in-Chief, Cancer Cytology
 [Email Address]

Secretary Comments:
 [Text]

Comments of [Name]:
 This is a very well-written article on an important topic. The authors have done a great job of presenting their work. This manuscript contains convincing data and a clear and concise discussion. The authors have done a great job of presenting their work. This manuscript contains convincing data and a clear and concise discussion. The authors have done a great job of presenting their work. This manuscript contains convincing data and a clear and concise discussion.

Date: [Date]