



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

Edna Joana Cláudio Manrique

**ANÁLISE DO DESEMPENHO DA REVISÃO RÁPIDA DE 100% NA
DETECÇÃO DE RESULTADOS FALSO-NEGATIVOS DOS
EXAMES CITOPATOLÓGICOS CERVICAIS**

**GOIÂNIA
2009**

Edna Joana Cláudio Manrique

**ANÁLISE DO DESEMPENHO DA REVISÃO RÁPIDA DE 100%
NA DETECÇÃO DE RESULTADOS FALSO-NEGATIVOS DOS
EXAMES CITOPATOLÓGICOS CERVICAIS**

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

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

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

**GOIÂNIA
2009**

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

M285a	Manrique, Edna Joana Cláudio. Análise do desempenho da revisão rápida de 100% na detecção de resultados falso-negativos dos exames citopatológicos cervicais [manuscrito] / Edna Joana Cláudio Manrique. - 2009. 91 f. : tabs. Orientador: Prof^a. Dr^a. Rita Goreti Amaral. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2009. Bibliografia. Inclui lista de anexos e abreviaturas. 1. Câncer cervical – Rastreamento 2. Exame citopatológico – Controle da qualidade 3. Exame citopatológico – Revisão rápida 100% 4. Exame citopatológico – Falso-negativo 6. Exame citopatológico – Qualidade da amostra I. Título CDU: 618.146-006-076
-------	--

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno(a): Edna Joana Cláudio Manrique

Orientador(a): Prof^a. Dr^a. RITA GORETI AMARAL

Membros:

1. Prof^a. Dr^a. Rita Goreti Amaral

2. Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler

3. Prof^a. Dr^a. Marília Oliveira Ribeiro

4. Prof. Dr. Délio Marques Conde

5. Prof^a. Dr^a. Janaína Valadares Guimarães

Suplentes

1. Prof. Dr. Marco Túlio A. Garcia-Zapata

2. Prof^a. Dr^a. Maria Alves Barbosa

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

Data: 30/06/2009

Dedico este trabalho...

Aos meus pais, Sebastião Antônio Cláudio (*in memorian*) e Adélcia Joana Cláudio, pela dedicação e sabedoria que me prepararam para a vida.

Ao Aldoem Manrique Faustino, esposo e companheiro, pelo amor, incentivo e compreensão nos momentos difíceis, primordiais para mais esta conquista.

Aos meus filhos Marina Joana Manrique e Humberto Cláudio Manrique, grandes companheiros, alegria que me renova a cada manhã, pelo apoio, carinho e estímulo, essenciais para mais esta etapa da minha vida.

Agradecimentos

A gratidão é uma das mais belas virtudes de um ser humano...

A **Deus**, por nunca faltar na minha vida, sempre me protegendo mesmo nas horas em que eu O esquecia. Pelas oportunidades, vitórias e até mesmo as derrotas, pois foram elas que me ensinaram a refletir e fazer diferente, e certo!

A Professora Dr^a Rita Goreti Amaral, grande mestre e amiga, pela dedicação, amor e doação ao ensinar. Pela valiosa e fundamental orientação que me permitiu dar os primeiros passos, conhecer e atuar no universo da pesquisa científica, orientando-me no mestrado e enfim, por ter me concedido esse grande crédito de ser sua primeira aluna de doutorado; pelos seis anos de convivência aprendendo não somente a pesquisar, mas também, crescendo como ser humano, pois seus exemplos éticos e morais atingem todos os que têm a grande oportunidade de estar ao seu lado.

As Professoras Dr^a Janaína Valadares Guimarães, Dr^a Marília Oliveira Ribeiro e Dr^a Maria Alves Barbosa, não apenas pelas sugestões apresentadas no exame de qualificação, mas pela grande sabedoria e carinho com que as fez.

Aos Professores Dr Luiz Claudio Santos Thuler, Dr Délio Marques Conde, Dr^a Janaína Valadares Guimarães, Dr^a Marília Oliveira Ribeiro, Dr Marco Túlio A. Garcia-Zapata e Dr^a Maria Alves Barbosa, por aceitarem o convite de compor a banca examinadora de defesa da tese.

Ao Professor Luiz Carlos Zeferino, pelo apoio e consultoria, pela sua sabedoria e exemplo de profissionalismo.

Aos Professores do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, pela dedicação em transmitir seus conhecimentos, os quais contribuíram muito para minha formação intelectual e profissional.

As minhas amigas e colegas, Nadja Lindany A. de Souza, Suelene Brito do N. Tavares e Zair Benedita P. Albuquerque, pelo carinho e profissionalismo na colaboração para a realização deste estudo.

À colega Maria de Lourdes Siqueira Batista, pela colaboração na coloração e montagem das lâminas.

Aos alunos de iniciação científica Renata Campos Bernardes, Alice Edi B. Sassine, Jeane Cândida Lopes, pela colaboração na digitação do banco de dados deste estudo.

Aos colegas Cínara Zago S. Ázara, Marcelo Rodrigues Martins, Luciana V. Araújo, Tatyana X. A. Matteucci Ferreira, pelo carinho e apoio.

Aos amigos e funcionários do Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha da Faculdade de Farmácia/Universidade Federal de Goiás (UFG), pelo carinho e apoio.

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

Aos colegas do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da UFG pela convivência e troca de experiências, que são fundamentais para o nosso crescimento intelectual e pessoal.

Às minhas irmãs, Eliane Joana Cláudio Almeida e Elci Joana Cláudio da Silva, grandes companheiras e amigas, pela colaboração, apoio e incentivo.

Aos colegas da Seção de Apoio Técnico do Laboratório de Saúde Pública Drº Giovanni Cysneiros (LACEN-GO), pela compreensão, apoio e pelas inúmeras vezes que me ajudaram, até mesmo sem saber.

A todos os colegas e amigos do Laboratório de Saúde Pública Drº Giovanni Cysneiros (LACEN-GO), pelo carinho e apoio.

A Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG) pelo apoio financeiro.

Em especial... Aos meus **familiares!** Pelo carinho, a torcida, a confiança e os incontáveis elogios. Agradeço por vocês fazerem parte DA MINHA VIDA!

Enfim, a todos que contribuíram de alguma forma para a concretização deste trabalho.

“Dois homens juntos são mais felizes que um isolado. Se um vier a cair, o outro o levanta. Mas, ai do homem solitário, se ele cair, não há ninguém para levantá-lo (Ecle 4.1-10)”.

Dessa forma, pelas motivações, somadas à generosidade de cada um de vocês conseguimos concluir este trabalho. Esta foi a maior alegria que experimentei... Contar com todos vocês. Obrigada.

Estrutura da Tese

Tese apresentada no formato de artigo para obtenção do Título de Doutor, do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás, de acordo com o disposto em normas específicas desse programa.

A tese inclui uma introdução sobre o tema, metodologia, objetivo geral e específicos, um artigo de revisão e dois originais e, por fim, considerações finais, referências bibliográficas referentes a introdução e anexos.

Este estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG), através da Chamada Pública Nº 002/2007 – Programa de Fortalecimento da Ciência.

Sumário

LISTA DE ANEXOS	
LISTA DE ABREVIATURAS	
RESUMO	
ABSTRACT	
1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	22
2.1. OBJETIVO GERAL	22
2.2. OBJETIVO ESPECÍFICO	22
3. METODOLOGIA	23
3.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO	23
3.2. TAMANHO DA AMOSTRA	23
3.3. SELEÇÃO DE CASUÍSTICA.....	23
3.4. VARIÁVEIS E CONCEITOS	24
3.5. INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS	25
3.6. PROCEDIMENTO TÉCNICO.....	26
3.7. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS	28
3.8. ASPECTOS ÉTICOS	29
4. PUBLICAÇÕES.....	31
4.1. ARTIGO 1	32
4.2. ARTIGO 2	45
4.3. ARTIGO 3.....	61
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	76
REFERÊNCIAS.....	78
ANEXOS	86

Lista de Anexos

ANEXO A - Ficha de Requisição e Resultado do Exame Citopatológico – Colo do Útero.....	87
ANEXO B – Planilha do método de revisão rápida de 100%.....	89
ANEXO C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	90
ANEXO D - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.....	91

Lista de Abreviaturas

ASCUS\ ASC- US	<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 uma HSIL)
LSIL	<i>Low grade squamous intraepithelial lesion</i> (Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau)
HSIL	<i>High grade squamous intraepithelial lesion</i> (Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau)
AGC	<i>Atypical glandular cells</i> (Células glandulares atípicas)
FN	Falso-negativo
IC 95%	Intervalo de confiança a 95%
χ^2	Qui-quadrado
p	Valor-p
SUS	Sistema Único de Saúde
UFG	Universidade Federal de Goiás
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendment
CDC	Center for Disease Control
DST	Doença Sexualmente Transmissível
HPV	Papilomavírus humano

Resumo

Objetivos: analisar o desempenho da revisão rápida de 100% na detecção de resultados falso-negativos dos exames citopatológicos cervicais, no controle da qualidade, após o escrutínio de rotina, utilizando o tempo médio de um e dois minutos, de acordo com o diagnóstico final. **Metodologia:** um total 5.235 esfregaços, classificados como negativos e insatisfatórios pelo escrutínio de rotina, foram submetidos à revisão rápida, utilizando os tempos médios de um e dois minutos. Nessas revisões, os esfregaços classificados como insatisfatórios ou suspeitos foram submetidos à revisão detalhada. Os resultados concordantes foram considerados como diagnóstico final, os divergentes foram para reunião de consenso que definiu o diagnóstico final. **Resultados:** dos 5.235 esfregaços submetidos ao método de revisão rápida utilizando o tempo de um e dois minutos, verificou-se uma sensibilidade e especificidade final desse método de 64,3% e 99,2% para o tempo de um minuto e para dois minutos foi 63,8% e 99,5%. Em esfregaços, com a adequabilidade da amostra satisfatória para análise, a sensibilidade e especificidade desse método, utilizando os tempos de um e dois minutos, foram de 64,2%, 98,9%, 61,5% e 99,4%, respectivamente. Em esfregaços, com a adequabilidade da amostra apresentando limitação para análise, a sensibilidade e especificidade, utilizando o tempo de um minuto, foi de 64,7% e 99,9%, para dois minutos foram de 70,6% e 99,8%. Do total de 5.121 esfregaços citopatológicos, 958 (18,7%) tinham informações clínicas, após serem submetidos à revisão rápida, utilizando o tempo de um minuto, 18 desses foram suspeitos, dos quais 10 foram confirmados pelo diagnóstico final como alterados. Quando submetidos à revisão rápida, utilizando o tempo de dois minutos, 13 foram suspeitos, entre eles, nove foram confirmados pelo diagnóstico final como alterados. Um total de 4.163 (81,3%) esfregaços não tinha informações clínicas, após serem submetidos à revisão rápida, utilizando o tempo de um minuto, 70 foram suspeitos, dos quais 35 foram classificados como alterados. Quando submetidos à revisão rápida, utilizando o tempo de dois minutos, 54 foram suspeitos, dos quais 35 foram confirmados pelo diagnóstico final como alterados. A revisão rápida apresentou uma sensibilidade, para esfregaços com informações clínicas, utilizando o tempo de um minuto de 83,3% e para dois minutos de 75%. **Conclusões:** o método de revisão rápida de 100% não apresentou diferença na detecção de resultados falso-negativos utilizando o tempo de um ou dois minutos. A adequabilidade da amostra não influencia na detecção de resultados falso-negativos, utilizando tanto o tempo de um como dois minutos, bem como não houve diferença na detecção de resultados falso-negativos em esfregaços com e sem informações clínicas através do método de revisão rápida, utilizando o tempo de um e dois minutos.

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

Abstract

Objectives: analyze the performance of the 100% rapid re-screening in detecting false-negative results of cervical screening cervical, in quality control, after routine screening, using the average time of one and two minutes, according to final diagnosis. **Methodology:** a total 5,235 smears, classified as negative and unsatisfactory by routine screening, were submitted to 100% rapid re-screening method, using the time average of one and two minutes. In these reviews, the smears classified as unsatisfactory or suspects were subjected to detailed review. The concordant results were considered final diagnosis; the differences were meeting for a consensus that defined the final diagnosis. **Results:** of 5,235 smears submitted rapid re-screening method, of using the time of one minute and two minutes there was sensitivity and specificity of the final method of 64.3% and 99.2% for the time of one minute and two minutes was 63.8% and 99.5%. In smears, with satisfy adequacy for analysis, the sensitivity and specificity of this method, using the time of one and two minutes, were 64.2%, 98.9%, 61.5% and 99.4% respectively. The smears, with the adequacy of the smears presented for analysis limits, the sensitivity and specificity, using the time of one minute, was 64.7%, 99.9% and for two minutes were 70.6% and 99.8%. Of the total of 5,121 cervical smears, had 958 (18.7%) clinical information, after being submitted to rapid re-screening, using the time of one minute, 18 of those were suspects, of which ten were confirmed by final diagnosis as abnormal. When submitted to rapid re-screening using the time of two minutes, 13 were suspects, nine of these were confirmed by final diagnosis as abnormal. A total 4,163 (81.3%) smears had no clinical information, after being submitted to rapid re-screening, using the time of one minute were 70 suspects, of which 35 were classified as abnormal. When submitted to rapid re-screening using the time of two minutes were 54 suspects, of which 35 were confirmed by final diagnosis as abnormal. A rapid re-screening showed a sensitivity to smear with clinical information, using the time of one minute of 83.3% and for two minutes of 75%. **Conclusions:** the rapid re-screening method of 100% showed no difference in the detection of false-negative results using the time of a minute or two. The adequacy of the sample does not influence the detection of false-negative results, using both a time as two minutes, and there was no difference in the detection of false-negative smears with and without clinical information using a time-two minutes and finally, in smears with clinical information.

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

1. Introdução

O câncer do colo do útero é, a princípio, doença evitável, já que apresenta evolução lenta, com longo período desde o desenvolvimento das lesões precursoras até o aparecimento do câncer, permitindo assim, identificá-las. As fases iniciais de evolução são tratáveis e curáveis ou podem regredir espontaneamente, impedindo que as lesões se tornem invasivas (CANTOR et al., 2005).

Atualmente, já está bem definida a relação causal entre o papilomavírus humano (HPV), o câncer do colo do útero e suas lesões precursoras. Este conhecimento trouxe novas metodologias, que contribuíram para a compreensão da evolução natural da doença e para o seu diagnóstico precoce. Muitas das infecções pelo HPV não são detectadas e regredem espontaneamente sem nenhum prejuízo para a mulher e, embora a infecção pelo HPV seja necessária para o desenvolvimento do câncer do colo do útero, isoladamente não é capaz de induzir a progressão de uma célula normal para neoplásica (DERCHAIN et al., 2005; MENDONÇA et al., 2008).

Apesar do principal fator de risco, associado ao câncer do colo do útero, ser a infecção pelo HPV. Co-fatores sócio-econômicos, ambientais, hábitos de vida, atividade sexual precoce, pluralidade de parceiros sexuais, vícios de fumar e o uso prolongado de contraceptivos orais também estão envolvidos (ROMA et al., 2008; UMEZULIKE et al., 2007). O tabagismo é considerado por alguns autores como fator independente associado à presença de lesões pré-neoplásicas cervicais de alto grau (DERCHAIN et al., 1999; KJELLBERG et al., 2000).

Estudos têm mostrado que, mulheres de alto risco estão mais susceptíveis ao desenvolvimento de lesões neoplásicas e pré-neoplásicas cervicais. Portanto, as informações clínicas são muito importantes para direcionar o diagnóstico. A presença de alterações macroscópicas, sangramento ectocervical de contato e doença sexualmente transmissível (DST) constituem forte indício da presença de lesão e ou de algum agente patogênico (BRASIL, 2009a; DERCHAIN et al., 2005; MENDES; SILVEIRA; PAREDES, 2004; MENDONÇA et al., 2008).

Até a década de 1990, a citologia do colo do útero convencional constituiu-se na principal estratégia utilizada em programas de rastreamento voltados para o controle do câncer do colo do útero. Outros métodos de rastreamento, como a inspeção visual do colo do útero utilizando ácido acético (VIA) ou lugol (VILI) e testes de detecção do DNA do HPV são apontados, em vários estudos, como eficazes na redução das taxas de mortalidade por câncer do colo do útero. A incorporação da vacina contra o HPV pode se constituir, no futuro, em importante ferramenta no controle do câncer do colo do útero (BRASIL, 2009b; CORDEIRO, et al., 2005; DERCHAIN; SARIAN, 2007).

É estimada que a redução de cerca de 80% da mortalidade por câncer do colo do útero pode ser alcançada pelo rastreamento de mulheres, através do método de Papanicolaou. Este é o método mais difundido mundialmente para rastreamento de células pré-neoplásicas e neoplásicas. Em 1928, a presença de células neoplásicas em esfregaços vaginais e cervicais foi descrito pelo médico greco-americano George N. Papanicolaou e o patologista Aureli Babes, mas só foi introduzida na década de 40 por Papanicolaou e o ginecologista Herbert Traut, o que representou grande avanço no controle do carcinoma do colo do útero (CRONJÉ, 2004; KOSS; GOMPEL, 2006).

Gradativamente, este método foi adquirindo adeptos, sendo assimilado em serviços de ginecologia e, atualmente, ainda é importante forma de controle do câncer do colo do útero. A aceitação e aplicabilidade do método de Papanicolaou, tanto pela população como pelos próprios profissionais ligados à saúde da mulher, tem permitido a redução da incidência e mortalidade por câncer do colo útero. Assim, a forma mais eficaz de controlar esse tipo de neoplasia é diagnosticar e tratar as lesões precursoras e lesões neoplásicas invasivas em seus estágios iniciais, quando a cura é possível em praticamente 100% dos casos (BRASIL, 2009c; MENDONÇA et al., 2008).

O método de Papanicolaou, também conhecido como citologia cervical, citologia oncótica, citologia esfoliativa, Pap Teste, consiste na identificação ao microscópio de luz comum, através de um esfregaço de células esfoliadas do colo do útero que são colhidas, utilizando uma espátula de Ayre, na ectocérvice e uma escova na endocérvice, colocadas em uma lâmina transparente de vidro. Após serem coradas, são escrutinadas ao microscópio, no qual pessoal treinado poderá distinguir entre o que são células normais, as que se apresentam como evidentemente neoplásicas e as que

apresentam alterações indicativas de lesões pré-neoplásicas (KOSS; GOMPEL, 2006; WIENER et al., 2007).

A forma de interpretar o resultado do exame citopatológico evoluiu e houve modificações desde a classificação de Papanicolaou, que foi dividida em Classes I a V. Sendo: classe I - ausência de células atípicas ou anormais, classe II - citologia atípica sem evidência de malignidade, classe III - citologia sugerindo, sem certeza, malignidade, classe IV - citologia muito suspeita de malignidade e classe V - citologia maligna. Posteriormente, surgiram outras classificações, visando uma melhor definição das alterações pré-neoplásicas ou neoplásicas e para padronizar os laudos citopatológicos, favorecendo ao clínico melhores critérios para a interpretação dos processos citopatológicos (KOSS; GOMPEL, 2006).

O termo displasia foi introduzido, em 1953, com a classificação de Reagan. As lesões foram divididas em três graus (displasia leve, moderada e grave) e foi incluído, também, o termo carcinoma *in situ*. Em 1967, Richart insiste no potencial invasivo das lesões, reunindo todas em um só grupo com a denominação neoplasia intra-epitelial cervical (NIC I, NIC II e NIC III) (KOSS; GOMPEL, 2006).

Em 1988, um grupo de especialistas reuniu-se em Bethesda, Maryland. Este tinha por objetivo desenvolver um sistema de descrição dos esfregaços cervicais que representaria a interpretação citológica de um modo claro e relevante para o clínico. As recomendações sugeridas, neste primeiro encontro, passaram a ser chamadas de Sistema de Bethesda. Esta nova nomenclatura refletiu três princípios fundamentais: uma apreciação sobre a qualidade do esfregaço, um diagnóstico geral e em seguida um fechamento com um diagnóstico descritivo (SOLOMAN; NAYAR, 2005).

Com isso, o Sistema de Bethesda simplificou a classificação em dois grupos, são eles: lesões intra-epiteliais escamosas de baixo (LSIL) e alto grau (HSIL). As LSIL compreendem os achados citopatológicos sugestivos de infecção pelo HPV e as NIC I. Já as HSIL incluem as NIC II e NIC III. Embora essa nomenclatura não substitua os termos histológicos, os diagnósticos de LSIL ou HSIL apresentam correspondência com a possibilidade de progressão da doença (SOLOMAN; NAYAR, 2005).

Em 1991, um segundo encontro foi realizado, no qual se avaliou o impacto do Sistema de Bethesda de 1988 na prática e procurou corrigi-lo onde foi necessário. Uma

das maiores recomendações deste segundo encontro foi quanto à formulação de um critério preciso para os termos diagnósticos e para descrição da amostra adequada (SOLOMAN; NAYAR, 2005).

Nessa classificação foi criada uma nova classe, a das ASCUS (células escamosas atípicas de significado indeterminado), que veio ocupar a lacuna existente na antiga classificação de Papanicolaou, composta pelas alterações nas quais o citopatologista evidencia distorções citológicas, mais intensas do que as verificadas em alterações inflamatórias, sem, entretanto, preencher os critérios para sua classificação como displásicas ou neoplásicas (SOLOMAN; NAYAR, 2005).

Após um terceiro encontro, em 2001, foi publicada a terminologia revisada de Bethesda a qual, é utilizada hoje, foram incluídas alterações baseadas no acúmulo de dados e nos avanços na compreensão da biologia do câncer do colo do útero. A expressão “diagnóstico” foi substituída por “interpretação” ou “resultado” no cabeçalho do laudo do exame citopatológico. Este exame deve ser considerado primariamente como um “teste de *screening*”. A categoria células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) refere-se tanto às alterações sugestivas de LSIL como às lesões intra-epiteliais de grau indeterminado. Na categoria células escamosas atípicas, não é possível excluir uma lesão de alto grau (ASC-H) para as alterações citológicas sugestivas de HSIL (SOLOMAN; NAYAR, 2005).

O Sistema de Bethesda inovou ao introduzir a avaliação da adequabilidade da amostra no resultado do exame citopatológico, valorizando a presença de sangue, infiltrado leucocitário e artefatos de fixação como fatores obscurecedores, que podem prejudicar a análise do esfregaço. Há ainda fatores patológicos, como a citólise e a infecção microbiana, que podem, também, prejudicar as características do esfregaço. Esse sistema visa garantir uma terminologia uniforme e facilitadora da comunicação entre o laboratório e o médico (MINTZER et al., 1999; MOORE; PUGH-CAIN; WALKER, 2009; SOLOMAN; NAYAR, 2005).

No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA), em parceria com diversos segmentos da sociedade científica, criaram a Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e condutas preconizadas que, basicamente incorporou o Sistema de

Bethesda 2001, visando orientar e padronizar as condutas preconizadas para as mulheres com alterações no exame citopatológico cervical (BRASIL, 2006).

As causas de erro são comumente divididas em erros de coleta e laboratoriais. Os erros de coleta ocorrem quando não se obtém material da lesão; ou há obtenção de material da lesão, mas as células alteradas não são transferidas para a lâmina; ou ainda quando as células estão prejudicadas por artefatos de dessecação, obscurecidas por sangue ou outros elementos, impossibilitando o diagnóstico. Confirma-se erro na coleta quando a mulher apresenta uma lesão e, no entanto, o esfregaço cervical recente é negativo para neoplasia e, mesmo após revisão desse esfregaço, verifica-se que as células alteradas não estão presentes (MILLER et al., 2000; SANTOS; MORENO; PEREIRA, 2009; SILVA et al., 2002; WIENER et al., 2007).

Os erros laboratoriais estão relacionados ao escrutínio, quando células alteradas não foram observadas no esfregaço e esses erros são devidos, em parte, à fadiga mental, sobrecarga de trabalho e aos erros de interpretação do diagnóstico, quando células alteradas foram subclassificadas como benignas (ASC, 2001; GILL, 2005; WIENER et al., 2007).

Existem relatos de fatores referentes à adequabilidade da amostra como responsáveis por resultados falso-negativos, tais como a não representação de células endocervicais e/ou zona de transformação, a presença de sangue, infiltrado leucocitário e artefatos de fixação (AMARAL et al., 2006; FRANCO et al., 2006; MARTIN-HIRSCH et al., 1999; MINTZER et al., 1999; RIBEIRO et al., 2007). Esses fatores normalmente retratam os erros da coleta, que podem também levar a resultados falso-negativos relacionados a erros de escrutínio e de interpretação (GILL, 2005) e uma alternativa para minimizá-los seria através dos programas de controle da qualidade em citopatologia (TARKKANEN et al., 2003).

No que diz respeito aos fatores obscurecedores que prejudicam parcialmente a análise dos esfregaços, estudos casos-controle retrospectivos não mostraram risco para resultado falso-negativo (MICHELL; MENDLEY, 1995; O'SULLIVAN et al., 1998), porém, outro estudo mostrou que são fatores que se associaram de maneira independente ao maior risco para resultados falso-negativos (FRANCO et al., 2006).

A presença de células metaplásicas e/ou endocervicais é considerada um indicador importante da qualidade do esfregaço, razão pela qual a coleta da amostra do canal endocervical se faz importante (ZEFERINO et al., 2000). Ademais, sabe-se que a presença de células metaplásicas atípicas no esfregaço citopatológico, principalmente as imaturas, está associada a alto valor preditivo para o diagnóstico de lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (DUFLOTH et al., 2005).

Este fato sugere que, a zona de transformação e, em especial, a junção escamo-colunar deve ser objeto de especial atenção no momento da coleta, pois é a área do colo uterino onde se concentram as células metaplásicas, sendo o local mais propenso ao desenvolvimento de lesões. Dessa forma é importante também ressaltar que, este cuidado deve ser observado independentemente do método do exame citopatológico, convencional ou em meio líquido (SIEBERS et al., 2003).

O método de coleta em meio líquido tem sido proposto como uma alternativa para melhorar a adequabilidade da amostra, diminuir o número de esfregaços insatisfatórios e aumentar a percentagem de diagnóstico de lesões de alto grau (FREMONT-SMITH et al., 2004; KARNON et al., 2004). Todavia, uma revisão sistemática, que analisou a qualidade dos estudos que compararam o desempenho da citologia convencional com a citologia em meio líquido, demonstrou que não houve diferença na proporção de esfregaços insatisfatórios e na detecção de lesões de alto grau entre os dois métodos. No entanto, foi demonstrado que, a maioria dos trabalhos avaliados apresentou alguma restrição metodológica (DAVEY et al., 2006).

As diferentes técnicas de citologia em meio líquido descrevem com detalhes os procedimentos de coleta, que normalmente são seguidos pelos coletadores, como a limpeza prévia do colo. Observou-se também que, os profissionais não tem o mesmo rigor e cuidado durante a coleta para o exame citopatológico convencional, como fazem para o método em meio líquido. Portanto, isto seria um viés quando se compara o desempenho entre as duas técnicas (DAVEY et al., 2006; LONGATTO FILHO et al., 2005; PEREIRA et al., 2003; UTAGAWA et al., 2004).

Por mais que a citologia tenha contribuído significativamente para a redução da incidência do carcinoma invasivo do colo do útero, até hoje não foi possível erradicar essa doença supostamente evitável, mesmo nas populações rastreadas. No entanto, os

carcinomas invasivos do colo do útero continuam ocorrendo mesmo nas populações rastreadas, em decorrência de alguns problemas, tais como má qualidade dos esfregaços, desempenho inadequado dos laboratórios e seguimento ou tratamentos incorretos (KOSS; GOMPEL, 2006).

A qualidade do serviço de citologia ginecológica veio à questão com a publicação de uma série de artigos no *Wall Street Journal* em 1987 (JONES; DAVEY, 2000; KOSS; GOMPEL, 2006). Como efeito, numerosas estratégias começaram a ser elaboradas para diminuir o impacto da má qualidade e muitas propostas foram lançadas em todo o mundo. Introduziram-se novos tipos de instrumentos de coleta, tais como espátulas modificadas a partir do modelo de Ayre, escovas de vários desenhos para alcançar mais eficientemente a junção escamo-colunar e endocérvice. Bem como, foram desenvolvidas novas técnicas para checar a eficiência dos profissionais (ANDERSON et al., 1987; FERREIRA, 2004; LONGATTO FILHO et al., 1991; PLESSIS et al., 2001).

Nesse sentido, o congresso dos Estados Unidos aprovou o *Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988* (CLIA'88). Essa legislação requer certo número de atividades laboratoriais com a intenção de aumentar a qualidade das análises citológicas, incluindo coleta de dados estatísticos, revisão de lâminas, comparação de resultados citológicos e histológicos, limitação da carga de trabalho diária e testes de proficiência. É relevante considerar que, se essas atividades são realizadas independentemente, sem integração, o benefício para laboratórios e para as mulheres será limitado (JONES; DAVEY, 2000).

No Brasil, o Ministério da Saúde, por meio da Secretaria de Políticas de Saúde e Secretaria de Assistência à Saúde, instituiu a Portaria conjunta nº 92, de 16 de outubro de 2001, que determina a execução do monitoramento interno e externo da qualidade dos resultados de exames citopatológicos, por parte de todo laboratório que realiza esses exames para o Sistema Único de Saúde - SUS (BRASIL, 2008).

Em 2005, o Ministério da Saúde por meio da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, instituiu a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 302, que dispõe sobre o Regulamento Técnico para funcionamento de Laboratórios Clínicos Públicos e Privados, também dispõe sobre a execução do controle interno e externo da qualidade (BRASIL, 2005).

A garantia da qualidade requer um sistema operacional orientado para o resultado e que envolva todos os aspectos da função laboratorial, incluindo pessoal, procedimentos operacionais e controle da qualidade (BRASIL, 2005). São necessários sistemas de checagem que assegurem níveis aceitáveis de acurácia e consistência dos laudos emitidos (ASC, 2001; WIENER et al., 2007).

No que diz respeito aos profissionais, deve-se observar que a certificação, teste de proficiência e a educação continuada, são considerados partes importantes para qualquer programa de garantia da qualidade (ASC, 2001; BRASIL, 2005; WIENER et al., 2007). A qualidade deve ser avaliada a cada passo do processo para identificar oportunidades de melhoria. Além dos processos internos de revisão e análise, são necessárias também a comunicação e a interação entre laboratórios e clínicos, para identificar não conformidades e diminuir problemas relacionados à coleta de amostras citológicas, bem como melhorar a detecção de anormalidades, o que beneficia o seguimento da mulher (JONES; DAVEY, 2000).

O objetivo dos programas de controle da qualidade é assegurar a manutenção de um elevado nível de atuação do laboratório e reduzir as chances de erro, bem como de suas consequências clínicas e legais. Existem alguns métodos de revisão dos esfregaços interpretados previamente como negativos, os quais têm sido utilizados como controle interno da qualidade (DIEHL; PROLLA, 1998; MANRIQUE et al., 2007; MICHELOW et al., 2006; PAJTLER et al., 2006).

Nos EUA, a CLIA'88 recomenda a revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos e deverá incluir esfregaços de alto risco a critério do próprio laboratório (CDC, 1992). No Brasil, de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde, os laboratórios deverão revisar pelo menos 10% dos exames realizados, os quais serão selecionados de acordo com o roteiro de critérios de risco clínico (hemorragia genital pós-menopausa, sangramento ectocervical de contato, evidência de doenças sexualmente transmissíveis ao exame ginecológico, alterações macroscópicas significativas ao exame especular ou a colposcopia, rádio ou quimioterapia prévia e portadoras de HIV) e critérios citopatológicos (esfregaços com atipias escamosas ou glandulares e insatisfatórios em decorrência de hemorragia). Também deve ser incluído

na revisão pelo menos 5% de esfregaços negativos selecionados aleatoriamente (BRASIL, 2002).

Outra alternativa é a revisão rápida de 100%, introduzida na Europa, especialmente no Reino Unido, desde a década de 90, como método de controle interno da qualidade. Esse método foi descrito pela primeira vez em 1957, com o objetivo de substituir os métodos padrões de escrutínio e consiste em revisar rapidamente (30 segundos a 2 minutos) todos os esfregaços classificados previamente como negativos ou insatisfatórios após o escrutínio de rotina (DUDDING et al., 2001; FERRAZ et al., 2005).

Este método pode ser utilizado também na forma de pré-escrutínio, em que todos os esfregaços são analisados de uma forma rápida antes do escrutínio de rotina. Os esfregaços identificados como suspeitos pela revisão rápida ou pelo pré-escrutínio rápido são revisados detalhadamente por um profissional experiente que definirá o resultado final (RENSHAW, 2008; TAVARES et al., 2007, 2008).

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

Em outro estudo, os autores compararam o desempenho dos métodos de revisão rápida de 100% com o método de revisão de 10% dos esfregaços negativos e observaram que, a revisão rápida de 100% demonstrou uma sensibilidade de 73,5%, ao passo que, a revisão de 10% apresentou sensibilidade de 40,9% (AMARAL et al., 2005).

Michelow et al. (2006) avaliaram o desempenho da revisão rápida de 100% em esfregaços negativos e insatisfatórios de uma população de alto risco, utilizando a técnica "turret". Dos 62.866 esfregaços submetidos à revisão rápida, detectaram 373 esfregaços suspeitos, desses 101 foram classificados posteriormente como HSIL e ASC-H, 143 casos como LSIL, 54 ASC-US e 33 casos como atipias glandulares.

Em resumo, os resultados falso-negativos ainda constituem um dos grandes desafios que os laboratórios de citopatologia enfrentam em sua rotina. Entretanto, há evidências de que o método de revisão rápida de 100% detecta mais resultados falso-negativos, tem a vantagem de não requerer investimentos em equipamentos e apresenta custo operacional relativamente baixo, requerendo, no entanto treinamento cuidadoso do revisor.

Todavia, não foram encontrados relatos se a adequabilidade da amostra influencia na detecção de resultados falso-negativos e qual a frequência de resultados falso-negativos, com e sem informações clínicas relevantes, identificados pelo método de revisão rápida de 100%, utilizando o tempo médio de um e dois minutos.

Dessa forma, faz-se necessário uma avaliação mais detalhada do método de revisão rápida de 100% utilizando os tempos de um e dois minutos, para definir qual apresenta melhor eficiência na identificação de resultados falso-negativos dos exames citopatológicos no rastreamento do câncer do colo do útero.

Os resultados deste estudo poderão servir de subsídios na identificação do melhor tempo utilizado pelo método de revisão rápida. Bem como, para verificar se a adequabilidade da amostra e informações clínicas relevantes influencia na detecção de resultados falso-negativos, contribuindo assim, na melhoria do controle interno da qualidade dos exames citopatológicos e no rastreamento do câncer do colo uterino. Dessa forma, poderá aumentar a sensibilidade do exame e, conseqüentemente, reduzir o percentual de resultados falso-negativos através da revisão dos esfregaços negativos e insatisfatórios, aumentando a eficiência do processo de diagnóstico citopatológico e diminuindo os custos finais.

2.Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Analisar o desempenho da revisão rápida de 100% na detecção de resultados falso-negativos dos exames citopatológicos cervicais, no controle da qualidade, após o escrutínio de rotina, utilizando o tempo médio de um minuto e dois minutos, de acordo com o diagnóstico final.

2.2. Objetivos Específicos

2.2.1. Comparar o desempenho do método de revisão rápida de 100%, utilizando o tempo médio de um e dois minutos, de acordo com o diagnóstico final;

2.2.2. Verificar se a adequabilidade da amostra dos esfregaços cervicais influencia na frequência de resultados falso-negativos identificados através do método de revisão rápida de 100%, utilizando o tempo médio de um e dois minutos, de acordo com o diagnóstico final;

2.2.3. Avaliar a frequência de resultados falso-negativos, com e sem informações clínicas relevantes, identificadas pelo método de revisão rápida de 100%, utilizando o tempo médio de um e dois minutos, de acordo com o diagnóstico final;

3. METODOLOGIA

3.1. Delineamento do Estudo

Este foi um estudo do tipo de validação de teste de diagnóstico, o qual faz parte da linha de pesquisa Aspectos Clínicos, Laboratoriais e Morfológicos das Doenças Transmissíveis e Não Transmissíveis.

3.2. Tamanho da Amostra

Para calcular o tamanho amostral foi usado o cálculo 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 verdadeiros positivos (falso-negativos do escrutínio de rotina) da revisão rápida de 58%, tendo como base o trabalho de Diehl, Prolla (1998). A partir desses dados chegou-se ao tamanho amostral aproximado de 5000 exames (EPI INFO, 2007).

3.3. Seleção de Casuística

Este estudo teve como base os resultados de exames citopatológicos de mulheres usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS) de Goiânia-Goiás, cadastradas na Estratégia da Saúde da Família que, procuraram espontaneamente, as Unidades Básicas de Saúde e concordaram em participar do estudo, assinando o termo de consentimento livre esclarecido. Os exames foram realizados no Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás, no período de maio de 2007 a junho de 2008, totalizando 5.235 esfregaços.

A coleta dos exames citopatológicos foi realizada por médicos e enfermeiros através da técnica convencional para rastreamento do câncer do colo do útero.

Os critérios de inclusão foram os esfregaços cervicais negativos com adequabilidade da amostra satisfatória, negativos com adequabilidade da amostra satisfatória com fatores obscurecedores, insatisfatório para a análise (SOLOMON; NAYAR, 2005) e esfregaços negativos de mulheres que tinham informações clínicas

relevantes após o escrutínio de rotina (BRASIL, 2002). Foram excluídos os esfregaços com resultados citopatológicos classificados como atipias de significado indeterminado e com alterações pré-neoplásicas ou neoplásicas após o escrutínio de rotina.

3.4. Variáveis e conceitos

3.4.1. Variáveis

A seguir são apresentadas as variáveis que foram estudadas com suas respectivas definições e categorias.

Adequabilidade da amostra- propriedades do esfregaço citopatológico que permite descrever suas características, avaliadas pelo escrutinador, de acordo com a presença de elementos celulares e fatores que podem prejudicar parcialmente ou totalmente a análise do esfregaço, classificadas em satisfatória ou insatisfatória (SOLOMON; NAYAR, 2005).

Resultado citopatológico- foi estabelecido de acordo com a classificação proposta pelo Sistema de Bethesda 2001 (SOLOMON; NAYAR, 2005).

a) Negativo para lesão intra-epitelial ou malignidade (NILM)

b) Células epiteliais escamosas:

- Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado (ASC-US)
- Células Escamosas Atípicas, não pode excluir lesão de alto grau (ASC-H)
- Lesão Intra-epitelial Escamosa de Baixo Grau (LSIL) – (NIC 1, efeito citopático compatível com HPV)
- Lesão Intra-epitelial Escamosa de Alto Grau (HSIL) – (NIC 2, NIC 3)
 - o Com características suspeitas de invasão
- Carcinoma de Células Escamosas

c) Células epiteliais glandulares:

- Atipias Glandulares, sem outras especificações
- Atipias Glandulares, possivelmente neoplásicas
- Adenocarcinoma “*in situ*”
- Adenocarcinoma invasivo

3.4.2. Conceitos

Diagnóstico final- esfregaços citopatológicos identificados como suspeitos pelo método de revisão rápida de 100% no controle da qualidade foram analisados separadamente por dois citologistas; os casos concordantes foram considerados diagnóstico final, enquanto que os resultados discordantes, um terceiro citologista revisou o esfregaço e em uma reunião de consenso definiu o diagnóstico final.

Escrutínio de rotina- é a análise de todos os campos dos esfregaços de rotina através do microscópio óptico, para o rastreamento do câncer do colo útero, utilizando o tempo de 6 a 10 minutos por profissionais habilitados.

Revisão Rápida de 100%- método de controle interno da qualidade, onde os esfregaços considerados negativos no escrutínio de rotina foram revisados, analisando o máximo de campos do esfregaço, utilizando a objetiva com o aumento de 10x, em um tempo médio de um minuto e dois minutos. O resultado da revisão rápida foi dado como suspeito, negativo ou insatisfatório.

Resultado falso-negativo- exames classificados como negativos no escrutínio de rotina e que posteriormente foram identificados como suspeitos pela revisão rápida e confirmados como alterados pelo diagnóstico final.

3.5. Instrumento para coleta de dados

O instrumento utilizado para este estudo foi a ficha de requisição e resultado do exame citopatológico – colo do útero, padronizado pelo Ministério da Saúde (Anexo A) e a planilha utilizada para as revisões rápida de 100%, em tempo médio de um e dois minutos (Anexo B).

3.6. Procedimento técnico

Para atender o proposto, essa pesquisa contou com a participação de seis citologistas especialistas, sendo que dois foram responsáveis pelo escrutínio de rotina, e os outros alternaram na realização das revisões de tal forma que eles não revisaram o mesmo esfregaço mais de uma vez. Ou seja, todas as etapas das revisões foram às cegas. A pesquisadora principal participou no revezamento da revisão rápida de 100%, além da operacionalização de todas as etapas do estudo. Microscópios ópticos com o mesmo padrão de qualidade, com objetivas de 10X e 40X, foram utilizados tanto para o escrutínio de rotina quanto para as revisões e para as reuniões de consenso foi utilizado o microscópio multi-cabeças.

A adequabilidade da amostra foi definida durante o escrutínio de rotina de acordo com Sistema de Bethesda 2001 (SOLOMON; NAYAR, 2005) e os esfregaços foram categorizados em:

1- satisfatório:

- 1.1- número adequado de células epiteliais escamosas bem preservadas e bem visualizado (estimativa mínima de aproximadamente 8.000 a 12.000 células escamosas/coleta convencional);
- 1.2- células endocervicais e ou metaplásicas (mínimo de dez células endocervicais ou metaplásicas, bem preservadas, isoladas ou em agrupamentos);
- 1.3- fatores obscurecedores (sangue, infiltrado leucocitário, áreas espessas, dessecação, artefatos de estiramento, citólise e contaminação) que prejudique a interpretação de aproximadamente 50 a 75 % das células epiteliais;

2- insatisfatório:

- 2.1- celularidade (menos de 10% da superfície da lâmina recoberta por células escamosas);
- 2.2- fatores obscurecedores (sangue, infiltrado leucocitário, áreas espessas, dessecação, artefatos de estiramento, citólise e contaminação) que prejudique

a interpretação de aproximadamente mais de 75 % das células epiteliais, se não identificar células anormais;

As informações clínicas foram obtidas a partir da ficha de requisição e resultado do exame citopatológico (Anexo A), padronizado pelo Ministério da Saúde, preenchida pelo profissional responsável pela coleta e foram selecionados de acordo com os seguintes critérios: hemorragia genital pós-menopausa, sangramento ectocervical de contato, evidências de doenças sexualmente transmissíveis ao exame ginecológico (inclusive HIV), alterações macroscópicas significativas ao exame especular ou à colposcopia, rádio ou quimioterapia prévia e critérios citopatológicos que compreende todo exame citopatológico anterior com alterações atípicas de significado indeterminado, lesões pré-neoplásicas ou neoplásicas escamosas e glandulares (BRASIL, 2002).

Após o escrutínio de rotina, os esfregaços classificados como negativos e insatisfatórios foram submetidos à revisão rápida de 100%, realizada por dois citologistas diferentes, percorrendo o máximo de campos, utilizando a objetiva de 10x, no tempo médio de um e dois minutos. Para essa revisão foi padronizada a técnica Turret (MONTEMOR et al., 2007) alternando-se o sentido vertical com o horizontal, lembrando uma “barra grega” ou a imagem de uma torre, conforme a figura 1:

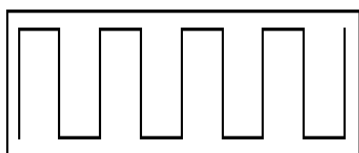


Figura 1 - Técnica Turret.

Nessa revisão, os esfregaços foram identificados como negativos, insatisfatórios ou suspeitos. Os esfregaços identificados como insatisfatórios e suspeitos foram registrados na planilha de revisão rápida de 100% (Anexo B) e os negativos foram considerados como diagnóstico final e liberados. Em seguida, os esfregaços suspeitos e insatisfatórios foram submetidos à revisão detalhada, analisados por outros dois citologistas, cujos resultados concordantes foram considerados como diagnóstico final.

Nos casos de divergência, os esfregaços foram analisados por um terceiro citologista que em reunião de consenso definiu o diagnóstico final, conforme figura 2:

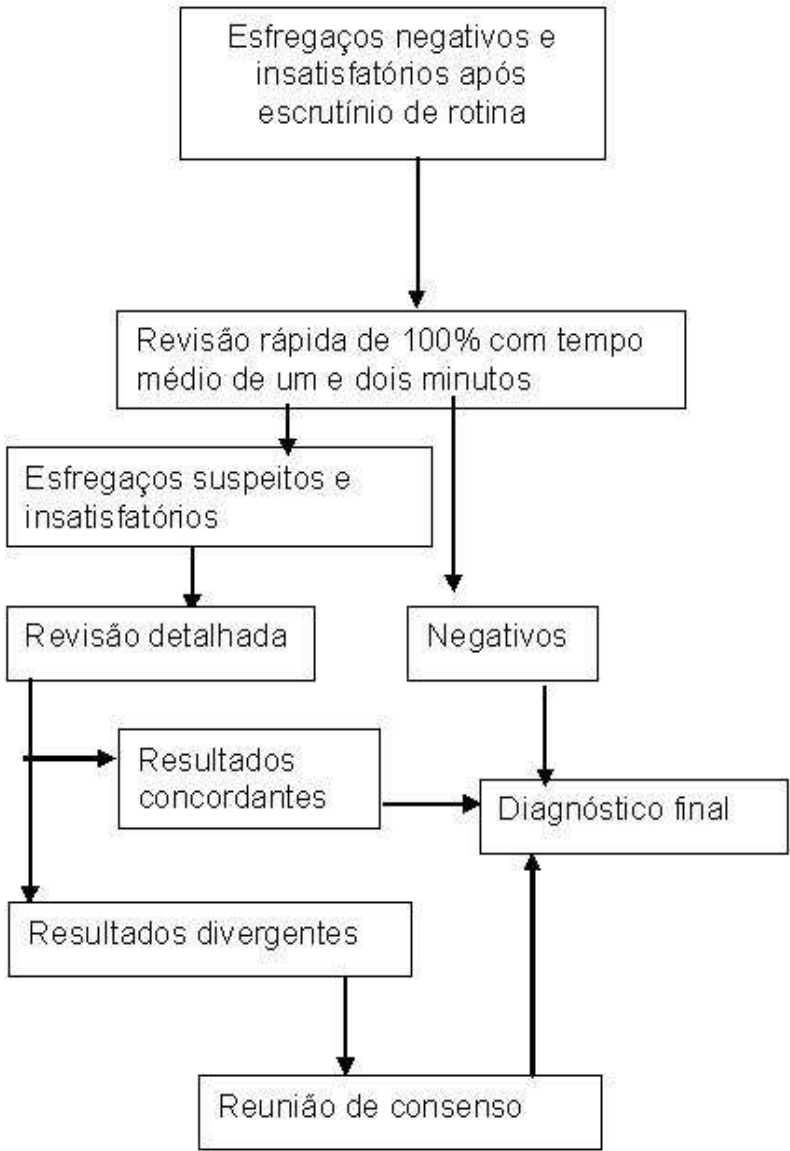


Figura 2 – Fluxograma do método de revisão rápida de 100%

Os resultados das revisões e o diagnóstico final foram registrados na planilha (Anexo B) e classificados de acordo com o Sistema de Bethesda 2001 (SOLOMON; NAYAR, 2005).

3.7. Processamento e Análise dos Dados

Para o processamento dos dados foi utilizado o programa Epi Info 3.3.2. O banco de dados foi constituído a partir das informações do resultado do exame citopatológico contido na ficha de requisição e da planilha de revisão rápida de 100% e digitados por pelo menos dois profissionais. Durante a digitação, os dados foram conferidos pelo pesquisador principal, quando identificou algum erro, correções foram realizadas e novamente submetidas à digitação.

Para a análise dos dados foi utilizado o programa “SAS versão 8.2” (SAS, 2001). Para a análise estatística todas as variáveis foram estudadas de maneira descritiva, através do cálculo de frequências absolutas e relativas. Estimou-se a sensibilidade, especificidade, com seus respectivos intervalos de confiança de 95%, bem como o valor preditivo positivo e negativo do método de revisão rápida de 100%, utilizando o tempo de um e dois minutos, em esfregaços satisfatórios para análise, apresentando algum fator limitante e com informações clínicas.

Utilizou-se também o programa SigmaStat versão 2.0 para comparar a frequência dos resultados dos exames citopatológicos com informações clínicas identificados durante o escrutínio de rotina e pela revisão rápida utilizando os tempos de um e dois minutos, aplicou o teste do qui-quadrado (χ^2). As diferenças foram consideradas estatisticamente significantes quando $p < 0,05$. Aplicou-se, o kappa para verificar a concordância entre o tempo de um e dois minutos.

3.8. Aspectos Éticos

Este estudo teve como base os resultados contidos nas fichas de requisição dos exames citopatológicos – colo do útero (Anexo A). Os esfregaços citopatológicos foram submetidos aos mesmos procedimentos de controle interno da qualidade de acordo com a rotina estabelecida pelo Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha, a qual não foi alterada. Além disso, foram realizados procedimentos adicionais que puderam aumentar ainda mais a acurácia do exame. O resultado citopatológico enviado às mulheres foi o estabelecido pelo diagnóstico final.

Os pesquisadores não tiveram contato direto com as mulheres, cuja identificação constou apenas na ficha de requisição. Essa foi preenchida pelo profissional da

Unidade de Saúde responsável pela coleta do exame citopatológico. Nas planilhas adicionais utilizadas para as revisões, não foi incluído o nome da mulher, ficando apenas como identificação o número de registro da citologia.

As mulheres convidadas a participar deste estudo, foram informadas sobre os objetivos e metodologia da pesquisa pelo profissional responsável pela coleta e tiveram assegurado o direito de não aceitarem participar. As que aceitaram, leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo C).

Os dados obtidos foram utilizados de maneira confidencial, obedecendo aos preceitos do código de ética médica para a utilização científica de dados de pacientes e respeitado os princípios enunciados na Declaração de Helsinque (2000) emendada em Edimburgo, Escócia e na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, 1996 (BRASIL, 1996).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás sob o protocolo nº 057/2007 (Anexo D) e recebeu o apoio financeiro da Fundação de Amparo à pesquisa no Estado de Goiás – FAPEG através da Chamada Pública Nº 002/2007 – Programa de Fortalecimento da Ciência.

4.Publicações

4.1. Artigo 1

Fatores que comprometem a adequabilidade da amostra citológica cervical

Publicado na **Revista Femina**

4.2. Artigo 2

The quality of cervical smear samples affects detection of false-negative results by the 100% rapid review method.

Submetido à **Revista Cytopathology**

4.3. Artigo 3

Resultados falso-negativos de esfregaços cervicais com e sem informações clínicas identificados pelo método de revisão rápida de 100%

Submetido à **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (RBGO).**

4.1. Artigo 1

Fatores que comprometem a adequabilidade da amostra citológica cervical
Factors that compromise the adequacy of cytological cervical sample

Edna Joana Cláudio Manrique¹

Suelene Brito do Nascimento Tavares¹

Zair Benedita Pinheiro Albuquerque¹

Cinara Zago Silveira Ázara²

Marcelo Rodrigues Martins²

Rita Goreti Amaral³

¹Doutoranda do Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás e citologista do serviço de Citologia do Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha da Universidade Federal de Goiás (UFG) - Goiânia (GO), Brasil

² Mestrando(a), do Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás - Goiânia (GO) - Brasil

³ Professora do Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde e da Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás – Goiânia (GO) - Brasil

Apoio financeiro: Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Goiás - FAPEG

Correspondência:

Edna Joana Cláudio Manrique

Rua 242 Qd 42 A - Setor Universitário

74603-190 - Goiânia - GO

Telefone: (62) 3209 6043; Fax: (62) 3209 6037

E-mail: ednamanrique@gmail.com

Resumo

O exame citopatológico é o método mais difundido mundialmente para o rastreamento do câncer do colo do útero e de suas lesões precursoras, porém sua vulnerabilidade a erros de coleta, preparação da lâmina e a subjetividade na interpretação dos resultados podem comprometer sua sensibilidade e especificidade. Os fatores relacionados a adequabilidade da amostra têm sido abordados como responsáveis por resultados falso-negativos, tais como a não representação de células endocervicais e/ou zona de transformação, a presença de sangue, o infiltrado leucocitário e os artefatos de fixação. Esses fatores retratam os erros da coleta, e contribuem para os resultados falso-negativos relacionados a erros de escrutínio e de interpretação. Dessa forma, considerando estes fatores que podem comprometer a adequabilidade da amostra citológica cervical o presente artigo revisa a literatura e discute estudos sobre o tema.

Palavras chave: esfregaço de Papanicolaou; garantia da qualidade dos cuidados de saúde; citologia

Abstract

The Pap test is the method most widely used worldwide for screening of cervical cancer and its precursor lesions, their vulnerability to errors of collection, preparation of the blade and subjectivity in the interpretation of results could jeopardize its sensitivity and specificity. Factors related to suitability of the sample, have been discussed as responsible for false-negative results, such as the non-representation of endocervical cells and / or transformation zone, the presence of blood, leukocyte infiltration and artifacts of attachment. These factors usually portray the errors of collection, which can also lead to false-negative results related to scrutiny and interpretation errors. Therefore, considering the factors that may compromise the cervical cytological sample adequability this article reviews the literature and discusses studies on the subject.

Key words: Papanicolaou smears; quality assurance, health care; cytology

Introdução

Embora o exame citopatológico seja o método mais difundido mundialmente para o rastreamento do câncer do colo do útero e de suas lesões precursoras, sua vulnerabilidade aos erros de coleta, de preparação da lâmina e a subjetividade na interpretação dos resultados podem comprometer sua sensibilidade e especificidade.¹

Algumas estratégias foram propostas com o intuito de reduzir os problemas relacionados à qualidade da amostra coletada. Para isso, foram introduzidos novos tipos de instrumentos, como espátulas modificadas a partir do tradicional modelo de Ayre e escovas de vários desenhos, para alcançar mais eficientemente as células da junção escamo-colunar, região onde se localizam a maioria das lesões precursoras do câncer do colo do útero.²⁻⁵

Somando a essas estratégias, o Sistema de Bethesda veio contribuir para a uniformização dos critérios e classificação do exame citopatológico, bem como para a avaliação da adequabilidade da amostra.⁶

Fatores relacionados à adequabilidade da amostra tais como, a presença de sangue, o infiltrado leucocitário e os artefatos de fixação nos esfregaços em proporções que prejudicam a análise microscópica dos esfregaços têm sido abordados por alguns estudos como responsáveis por resultados falso-negativos.⁷⁻¹⁰

A qualidade das amostras do exame citopatológico influencia diretamente na eficiência do rastreamento do câncer do colo do útero, assim, a necessidade de sua vigilância ocorre principalmente devido aos resultados falso-negativos. Portanto, conhecer esses fatores, bem como as estratégias para evitá-los, poderá colaborar para melhorar a qualidade da coleta dos exames citopatológicos e, conseqüentemente, contribuir para aumentar o número de amostras adequadas para a análise citopatológica. Sendo assim o presente estudo tem como objetivo revisar e discutir as publicações relevantes sobre o tema.

Fatores obscurecedores

Os fatores obscurecedores - sangue, piócitos, artefatos de dessecamento, contaminantes externos e intensa sobreposição celular - prejudicam ou mesmo

inviabilizam a interpretação técnica do esfregaço cervical. De acordo com as recomendações do Sistema de Bethesda 2001 e Nomenclatura Brasileira para laudos citopatológicos, um esfregaço com mais de 75% de células escamosas (da ectocérvice) obscurecidas deve ser considerado insatisfatório para a análise, se não forem identificadas células anormais. Quando 50% a 75% das células escamosas estiverem obscurecidas, deverá ser descrito no laudo que a amostra é satisfatória para análise oncótica, porém parcialmente obscurecida, fornecendo assim informações sobre a qualidade do esfregaço ao responsável pela coleta.^{6,11}

A presença desses fatores obscurecendo os esfregaços citopatológicos retrata não-conformidades ocorridas durante a coleta e devem ser aplicadas medidas corretivas, bem como orientar o profissional responsável pela coleta. Nesse sentido, antes da coleta ao visualizar o colo e identificar grande quantidade de muco, secreção ou sangue, o excesso desse material deve ser retirado delicadamente com uma gaze montada em uma pinça, sem esfregar, para não perder a qualidade do material a ser colhido.¹²

A sobreposição celular dificulta ou mesmo inviabiliza a análise microscópica do esfregaço, em geral está associada, também, à presença de leucorréia e/ou grande quantidade de muco. Sendo assim uma coleta correta implica em obter uma quantidade de células suficientes do local adequado. O material deve ser espalhado sobre a lâmina de modo regular, com boa espessura, e rapidamente, para evitar seu dessecamento. Toda a superfície da espátula e da escova deve estar em contato com a lâmina. Os movimentos irregulares (circunvoluções) podem modificar a forma e características das células. A fixação do esfregaço deve ser realizada imediatamente após a coleta para manter a preservação celular.^{12,13}

Embora possa haver controvérsias a respeito da influência da qualidade da amostra na interpretação dos resultados, alguns estudos mostram que esse fato é real. Sebastião et al.¹⁴, por exemplo, ao avaliar a adequabilidade da amostra e a presença de alterações citopatológicas classificadas como ASC-US, demonstrou a importância da qualidade da amostra. Em seu estudo, dos 1.507 esfregaços com alterações em células escamosas de significado indeterminado, 83,5% (1.258 casos) eram satisfatórios para análise. Dentre aqueles satisfatórios, mas limitados, o fator obscurecedor que

prejudicou a visualização das células com maior frequência foi a presença de sangue. Os resultados demonstraram que a presença de sangue no esfregaço induz ao superdiagnóstico de ASC-US e que esfregaço de boa qualidade auxilia na interpretação correta do laudo.

Em outro estudo que avaliou se a adequabilidade da amostra influencia na detecção das lesões precursoras do câncer do colo do útero, do total de 10.951 esfregaços analisados, 51,1% foram classificados como satisfatórios para análise, 46,6% como satisfatórios, mas apresentando algum fator limitante e 2,3% como insatisfatórios. Os principais fatores que prejudicaram parcialmente a análise foram a ausência de células endocervicais (52,2%), os esfregaços dessecados (22,8%), purulentos (14,9%) ou com áreas espessas (9,5%). Observou-se uma frequência significativamente maior de esfregaços alterados quando a amostra foi classificada como satisfatória para análise e com representação de células endocervicais. A frequência de lesões de baixo e alto grau foi maior quando os esfregaços apresentaram-se satisfatórios para análise. Os autores concluíram que a frequência de lesões precursoras do câncer do colo do útero varia com a adequabilidade da amostra. Observaram também que as principais limitações da adequabilidade da amostra estão diretamente relacionadas com a qualidade da coleta.¹⁵

Fixação dos esfregaços citológicos cervicais e fixadores

O procedimento de fixação das amostras cervicais tem por objetivo impedir a autólise ou a degradação bacteriana do esfregaço e preservar a morfologia celular evitando o dessecamento e consequentemente, o comprometimento das afinidades tintoriais.¹²

Os fixadores são substâncias químicas que reagem com os componentes celulares, levando a estabilização molecular. Nestas soluções a função do álcool é de fixar o esfregaço e a do polietilenoglicol a de proteger as amostras formando uma película protetora que, posteriormente, deve ser retirada antes de submeter o esfregaço à coloração.¹²

Para uma fixação adequada é importante que se observem fatores como o tempo de fixação, o modo de uso e prazo de validade do fixador. Vale ressaltar que todos os

fixadores devem permanecer fechados, pois o álcool evapora e as concentrações das substâncias mudarão prejudicando assim a fixação.¹²

Existem fixadores, em gotas, que contêm polietilenoglicol e álcool 95% em sua composição química. Geralmente, é gotejado sobre o esfregaço três a quatro gotas da solução fixadora, fazendo com que todo o esfregaço fique coberto pelo líquido. Secar ao ar em posição horizontal até a formação de uma película leitosa e opaca sobre o esfregaço, em seguida devem ser colocados em tubetes ou caixas específicas e posteriormente enviados ao laboratório.¹²

Os fixadores em spray são compostos por polietilenoglicol e álcool a 95%, e para a utilização do mesmo, o esfregaço celular e o aplicador devem estar a uma distância de 15 a 25 cm, de acordo com a recomendação do fabricante, pois se o material estiver muito próximo o jato que sairá do aplicador poderá espalhar o esfregaço, enquanto que se muito distante do material não será fixado corretamente. O esfregaço deve permanecer em posição horizontal até formação de uma película leitosa e opaca sobre o mesmo, em seguida são colocados em tubetes ou caixas específicas e posteriormente enviados ao laboratório.^{12,13}

A imersão do esfregaço citopatológico em um tubete com álcool a 95% é também uma forma de fixar, com permanência de no mínimo 30 minutos. Ao encaminhar para laboratório despreza o álcool ou mantém o esfregaço dentro do tubete com álcool.^{12,13}

Quando há algum problema na etapa de fixação celular, principalmente um longo tempo entre a coleta e a fixação, a coloração poderá ficar comprometida, pois ocorrem mudanças citoplasmáticas e nucleares, que alteram a afinidade celular pelos corantes usados na técnica de coloração de Papanicolaou. Desta maneira, podem ocorrer resultados falso-negativos devido a não identificação das alterações citomorfológicas.

Por outro lado, quando as amostras são colocadas nas lâminas de vidro e secam sem um adequado procedimento de fixação, as células podem aumentar de diâmetro em aproximadamente 1,5 vezes. Uma possível consequência deste fato é a interpretação de células normais como atipias de significado indeterminado. Além destas limitações que podem levar ao erro de diagnóstico, os esfregaços podem ainda se tornar insatisfatórios para avaliação.^{16,17}

Não é emitido um laudo quando o esfregaço é “insatisfatório para análise”. Este deve ser repetido, o que gera transtornos para a mulher que terá que se submeter a nova coleta e custo será maior para o Sistema de Saúde. Proporções elevadas de amostras insatisfatórias estão associadas principalmente a problemas nas etapas de coleta e conservação das amostras.¹⁷

Em 2005, todos os estados brasileiros apresentaram percentuais de esfregaços insatisfatórios abaixo de 5%, de acordo com o preconizado OPAS (2000). Contudo, observa-se que, em alguns estados, mais de 30% dos municípios apresentaram índice de amostras insatisfatórias acima de 5%.¹⁷

Um estudo longitudinal demonstrou que as amostras insatisfatórias processadas e avaliadas foram, na sua maioria, oriundas de pacientes de alto risco, e um número significativo destas exibiram lesão intra-epitelial escamosa ou câncer em comparação com um grupo significativo de amostras satisfatórias.¹⁸

Representação de células endocervicais e/ou zona de transformação

A presença de células metaplásicas e/ou endocervicais é considerada um indicador importante da qualidade do esfregaço, razão pela qual é importante a coleta da amostra do canal endocervical.^{3,5} Sabe-se que a presença de células metaplásicas atípicas no esfregaço citopatológico, principalmente as imaturas, está associada a alto valor preditivo para o diagnóstico de lesão intra-epitelial escamosa de alto grau.¹⁹ Este fato sugere que a zona de transformação e, em especial, a junção escamo-colunar deve ser objeto de especial atenção no momento da coleta, pois é a área do colo uterino onde se concentram as células metaplásicas. Este cuidado deve ser observado independentemente do método do exame citopatológico, convencional ou em meio líquido.²⁰

Apesar dos relatos acima, dados da literatura relativos à importância dos componentes endocervicais e da zona de transformação são ainda conflitantes. Alguns estudos mostram que as lesões escamosas são mais frequentes nos espécimes que apresentam componentes endocervicais e da zona de transformação.^{5,7,8,21} Outro estudo não mostrou uma associação entre resultados falso-negativos e ausência de células endocervicais.²²

Vale ressaltar que o Sistema de Bethesda de 2001 define que são necessárias no mínimo dez células endocervicais ou células metaplásicas escamosas, bem preservadas, agrupadas ou isoladas para que a amostra citológica tenha representação endocervical e ou zona de transformação.⁶

Com o intuito de diminuir o número de esfregaços insatisfatórios e aumentar a percentagem de diagnóstico de lesões de alto grau, o método de coleta em meio líquido, que em um primeiro momento surgiu para atender às demandas de escrutínio computadorizado, tem sido apontado como uma alternativa para melhorar a adequabilidade da amostra. Embora com produtos finais esteticamente bons, os custos desses procedimentos são elevados para mercados emergentes, restringindo seu uso e desestimulando a implantação.²³

Por outro lado, uma revisão sistemática analisou a qualidade dos estudos que compararam o desempenho da citologia convencional com a citologia em meio líquido, demonstrou que não houve diferença na proporção de esfregaços insatisfatórios e na detecção de lesões de alto grau entre os dois métodos. O que foi demonstrado é que a maioria dos trabalhos avaliados apresentou alguma restrição metodológica. A experiência tem mostrado que os profissionais não coletam material para o exame citopatológico convencional com o mesmo rigor e cuidado que o fazem para o método em meio líquido. Essa suposição seria um importante viés quando o desempenho entre essas técnicas é comparado.²⁴

Outros estudos relataram que as diferentes técnicas de citologia em meio líquido descrevem com detalhes os procedimentos de coleta, que normalmente são seguidos pelos coletadores previamente treinados.^{25,26}

Considerações finais

A citologia convencional é um método de fácil execução, acessível, com mais de 60 anos de uso. Tem oferecido real redução na incidência e mortalidade por câncer do colo do útero, bastando para isso, ser corretamente coletado, possibilitando um esfregaço de boa qualidade, com a representação da ectocérvice, do canal endocervical e/ou zona de transformação, fixado adequadamente e cuidadosamente analisado.

Observou-se também que a qualidade do esfregaço citopatológico está relacionada com o desempenho dos recursos humanos envolvidos. Portanto, informar aos profissionais responsáveis pela coleta cervical sobre a qualidade dos seus esfregaços e aplicar sugestões (*feedback*) pode permitir a obtenção de melhor amostragem e preparo das lâminas. A participação destes profissionais em cursos de capacitação, qualificação e em programas de educação permanente tem sido sugerido no sentido de melhoria e garantia da qualidade deste exame.

Assim, intervenções que visem à motivação, atualização dos profissionais envolvidos com a coleta colaborando na melhoria da qualidade da amostra citopatológica, causará impacto relevante no rastreamento do câncer do colo do útero. Consequentemente dará mais segurança à mulher que realiza seu exame de prevenção.

Finalmente, considerando os programas de saúde que visam trabalhar a prevenção, proteção e recuperação dos problemas de saúde no âmbito da comunidade (Estratégia de Saúde da Família, Programa de Agentes Comunitários da Saúde – PACS) é necessário intensificar a preocupação com a qualidade das amostras citopatológicas, instituir sua vigilância por meio de medidas de controle da qualidade e oferecer capacitação e atualização aos recursos humanos envolvidos na coleta do exame citopatológico.

Leituras Suplementares

1. Gill GW. Blinded Review of Papanicolaou Smears. *Cancer Cytopathol.* 2005;105(2):53-6.
2. Luzzatto R, Portugal JL, Silva R, Brücker N, Graudenz M, Recktenvald M, et al. Contribuição da escova endocervical para a acuidade do teste de Papanicolaou: estudo em 26.519 pacientes. *Rev AMRIGS.* 1993;37(-):3-6.
3. Zeferino LC, Catharino JMR, Araújo MAS, Silva LCB, Vedoato SR, Tambascia JK, et al. Desempenho das amostras do canal endocervical e do fundo de saco no diagnóstico da neoplasia do colo uterino. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2000;22(3):129-34.
4. Ferreira DSC. Estudo da adequabilidade da amostra do colo do útero para exame citopatológico obtida por espátula de Ayre e escova cervical e por *accellon combi* - Resumo Tese. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2004;26(6):497.
5. Martin-Hirsch P, Jarvis G, Kitchener H, Lilford R. Dispositivos de recolección de muestras citológicas cervicales (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
6. Solomon D, Nayar R. Sistema Bethesda para citopatologia cervicovaginal. 2 ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2005.
7. Martin-Hirsch P, Liford R, Jarvis G. Efficacy of cervical-smear collection devices: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 1999;354(9192):1763-70.
8. Mintzer M, Curtis P, Resnick JC, Morrell D. The effect of the quality of Papanicolaou smears on the detection of cytologic abnormalities. *Cancer Cytopathol.* 1999;87(3):113-17.
9. Amaral RG, Ribeiro AA, Miranda FA, Tavares SBN, Souza NLA, Manrique EJC et al. Fatores que podem comprometer a qualidade dos exames citopatológicos no rastreamento do câncer do colo do útero. *RBAC.* 2006;38(1):3-6.

10. Franco R, Amaral RG, Montemor EBL, Montis DM, Moraes SS, Zeferino LC. Fatores associados a resultados falso-negativos de exames citopatológicos do colo uterino. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2006;28(8):479-85.
11. Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas Recomendações para Profissionais de Saúde. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2006;28(8):486-504.
12. Koss LG, Gompel C, Introdução à citologia ginecológica com correlações histológicas e clínicas. In: Técnicas de colheita, de fixação e de coloração. São Paulo: Roca; 2006. p. 32-37.
13. Brasil. Ministério da Saúde-Instituto Nacional do Câncer e Secretaria de Estado da Saúde. Coleta do Papanicolaou e ensino do auto-exame da mama. Manual de procedimentos técnicos e administrativos. 2 ed. São Paulo: MS; 2004.
14. Sebastião AP, Noronha L, Pinheiro DI, Callaço NS, Bleggi-Torres LF. Influence of specimen adequacy on the diagnosis of ASC-US. *Diagn Cytopathol*. 2004;31(3):155-8.
15. Amaral RG, Manrique EJC, Guimarães JV, Sousa PJ, Mignoli JRQ, Xavier AF et al. Influência da adequabilidade da amostra sobre a detecção das lesões precursoras do câncer cervical. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008;30(11):556-60.
16. Ferenczy A, Franco E. Cervical-cancer screening beyond the year 2000. *Lancet Oncol*. 2001;2(1):27-32.
17. Brasil. Ministério da Saúde. INCA. Câncer de colo de útero. Disponível em http://www.inca.gov.br/situacao/arquivos/acoes_rastreamento_canceruterio.pdf
18. Ransdell JS, Davey DD, Zaleski S. Clinicopathologic correlation of the unsatisfactory Papanicolaou smear. *Cancer Cytopathol*. 1997; 81(3):139-143.
19. Dufloth RM, Silva SM, Andrade LAL, Loreto CD, Munhoz D, Zeferino L. Nuclear alterations of the cells and atypical metaplastic cells in cervical smears are predictive criteria of high grade cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynecol Oncol*. 2005;26(2):186-90.

20. Siebers AG, de Leeuw H, Verbeek AL, Hanselaar AG. Prevalence of squamous abnormalities in women with a recent smear without endocervical cells is lower as compared to women with smears with endocervical cells. *Cytopathol.* 2003;14(2):58-65.
21. Ribeiro AA, Santos SCD, Silva SRRS, Nascimento MA, Fonsechi-Carvasan, Carneiro MAS et al. Endocervical component in conventional cervical smears: influence on detection of squamous cytologic abnormalities. *Diagn Cytopathol.* 2007; 35(4):209-212.
22. O'Sullivan JP, A'Hern RP, Chapman PA, Jenkins L, Smith R, Al-Nafussi A, et al. A case-control study of true-positive versus false-negative cervical smears in women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) III. *Cytopathol.* 1998;(9):155-61.
23. Karnon J, Peters J, Platt J, Chilcott J, McGoogan E, Brewer N. Liquid-bases cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess.* 2004;8(20):1-78.
24. Davey E, Barratt A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P, et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet.* 2006; 367(9505):122-32.
25. Utagawa ML, Pereira SMM, Longatto Filho A, Martins CR, Aguiar LS, Pittoli JE et al. Citologia de base líquida associada à captura de híbridos para DNA-HPV pode otimizar a qualidade diagnóstica do método de Papanicolaou? *Rev Inst Adolfo Lutz.* 2004; 63(5):100-3.
26. Longatto Filho A, Pereira SMM, Di Loreto C, Utagawa ML, Makabe S, Maeda US, et al. DCS liquid-based system is more effective than conventional smears to diagnosis of cervical lesions: Study in high-risk population with biopsy-based confirmation. *Gynecol Oncol.* 2005;97(2):497-500.

4.2. Artigo 2

The quality of cervical smear samples affects detection of false-negative results by the 100% rapid review method

Manrique, Edna Joana Cláudio^{1,2}; Souza, Nadja Lindany Alves²; Tavares, Suelene Brito do Nascimento^{1,2}; Albuquerque, Zair Benedita Pinheiro¹; Zeferino, Luiz Carlos³; Amaral, Rita Goreti⁴

Rômulo Rocha Clinical Analysis Center, School of Pharmacy, Federal University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil

¹ Enrolled in the postgraduate program in Health Sciences, Federal University of Goiás, Goiânia, Brazil

² Cytologist, *Rômulo Rocha* Clinical Analysis Center, Federal University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil

³ Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, São Paulo, Brazil

⁴ Professor, School of Pharmacy, Federal University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil

Financial support: Goiás Foundation for the Support of Research (FAPEG) through grant # 002/2007 – Program for Strengthening Science.

Correspondence to:

Rita Goreti Amaral

Av. Belo Horizonte Qd 39 Lt 04, Setor Jaó

74673-020 - Goiânia – GO, Brazil

Telephone: +55 (62) 3209 6044; Fax: +55 (62) 3209 6037

E-mail: ritagoreti26@gmail.com

Abstract

Objectives: To compare the performance of the 100% rapid review method carried out in a mean time of either one or two minutes according to final diagnosis, and to assess whether the adequacy of the cervical smear sample affects the frequency of false-negative results. **Methods:** A total of 5,235 smears classified as negative or unsatisfactory at routine screening were submitted to 100% rapid review using mean times of one and two minutes. **Results:** Of the 5,235 smears submitted to one-minute rapid review, 88 were considered suspect and of these, 45 were confirmed as abnormal in the final diagnosis. When the time used was two minutes, 67 smears were considered suspect, 44 of which were confirmed as abnormal. Sensitivity and specificity were similar in the one and two-minute reviews. In smears in which samples were considered satisfactory for analysis, sensitivity and specificity were 64.2% and 98.9% and 61.5% and 99.4% for the one and two-minute reviews, respectively. In comparison, in smears in which the sample had some limiting factor for analysis, sensitivity and specificity were 64.7% and 99.9% and 70.6% and 99.8% for the one and two-minute reviews, respectively. **Conclusions:** With the 100% rapid review method, no differences were found in the rate of false-negative results between review times of one and two minutes; however, when samples had some limiting factor, sensitivity was better when the review time was two minutes. The adequacy of the samples was also found to affect the rate of false-negative results.

Key words: quality control; rapid review; cytopathology.

Introduction

Guaranteeing the quality of gynecological cytology services requires an operational system that focusses on the result, encompassing all the stages of the procedure from sample collection to reporting analysis findings and involving personnel, operational procedures and quality control ^{1,2}.

Cervical cancer screening using the Papanicolaou method has proven effective and it has been well established that the quality of cervical smear samples, which must include cells from the endocervical canal and the transformation zone, directly influences the effectiveness of screening. Therefore, the need for vigilance occurs principally as a consequence of the alarming rates of false-negative results ^{3,6}.

With respect to the false-negative results of cervical cytology, there have been reports that factors directly related to sampling such as the presence of blood, leukocyte infiltration, fixation artefacts and absence of cells from the squamocolumnar junction may lead to laboratory errors during examination or interpretation. Therefore, one way of minimizing them would be to implement quality control programs in cytopathology ⁶⁻¹¹.

Different methods of internal quality control have been evaluated in various studies aimed at reducing the rate of false-negative results in cytopathology tests ¹²⁻¹⁶. Nevertheless, rapid review has proven to be more cost-effective ¹⁷⁻¹⁹ and to be capable of effectively detecting false-negative results, as well as providing an indication of the potential individual ability of the professionals responsible for the analysis of tests within the laboratory ^{19,20-23}.

The 100% rapid review method may be used as a form of rescreening. In this case, rapid review (in a time of 30 seconds to 2 minutes) is performed following routine screening on all smears classified as negative or unsatisfactory ^{9,15,18}. It may also be used as a prescreening method in which all smears are rapidly analyzed prior to routine screening. In this method, smears are classified as suspect, negative or unsatisfactory and later sent for detailed review to define the final diagnosis ^{16,24,25}.

Various studies have confirmed that the 100% rapid review method when used as rescreening is an effective internal quality control method for reducing the rates of false-negative results in cytopathology. Nevertheless, in the case of smears in which there is some limiting factor that hampers analysis, a more precise quality control system needs to be evaluated ^{12-15,26}.

Therefore, the objective of the present study was to compare the performance of the 100% rapid review method carried out in a mean time of one and two minutes, according to the final diagnosis, and to verify whether the adequacy of the cervical smear sample affected the detection of false-negative results identified by this method.

Methods

The present trial consists of a validation study of a diagnostic test and was carried out in the Cytology Department of the *Rômulo Rocha* Clinical Analysis Center at the School of Pharmacy, Federal University of Goiás between May 2007 and June 2008. The study was approved by the Internal Review Board of the institution (approval letter # 057/2007) and was based on the results of cytopathology tests provided by the Brazilian National Health Service (SUS) in Goiânia, Goiás, to women registered in the Family Health Strategy program who had spontaneously sought care at the basic healthcare units of the city. All women agreed to participate in the study by signing the informed consent form prior to enrollment. Sampling was performed by physicians and nurses using the conventional technique for cervical cancer screening.

All the smears classified as negative (5,121) or unsatisfactory (114) following routine screening were included in this study, a total of 5,235 smears. Six cytologists with 2-10 years of experience participated in the study, two being responsible for routine screening and four alternating in performing the reviews so that no cytologist reviewed the same slide more than once. Of the two cytologists responsible for performing the 100% rapid review, both had three years' prior experience with the technique. Optic microscopes of the same quality with 10X and 40X objective lenses were used for this study, both for routine screening and for rapid review. For the consensus meetings, a multihead microscope was used.

Specimen adequacy was defined during screening in accordance with the Bethesda 2001 system²⁷ and classified as:

- Satisfactory: 1) an adequate number of well-visualized and preserved squamous epithelial cells - an estimated minimum of approximately 8,000-12,000 squamous cells; 2) and the presence of endocervical and/or metaplastic cells – a minimum of 10 well-preserved endocervical or metaplastic cells either alone or in clusters; 3) obscuring factors –

presence of blood, leukocyte infiltration, areas of thickness, dehydration, presence of spreading artefacts, cytolysis and contamination – limiting interpretation of approximately 50-75% of epithelial cells;

- Unsatisfactory: 1) and/or cellularity – less than 10% of the surface of the slide covered by squamous cells; 2) obscuring factors as listed above that hamper interpretation of more than approximately 75% of the epithelial cells, if no abnormal cells are identified;

Following routine screening, the smears classified as negative or unsatisfactory were then submitted to 100% rapid review, which was performed on as many fields as possible. Rapid review was performed using a 10X objective lens in a mean time of either one or two minutes, in accordance with the turret technique²², alternating between the vertical and horizontal directions, forming a turret-like pattern.

In this review, the smears were classified as negative, unsatisfactory or suspect. When smears were classified as negative, this was considered the final diagnosis and results were issued. Those considered suspect or unsatisfactory were submitted to detailed review and analyzed by two other cytologists. If results were concordant, this was considered the final diagnosis. In cases of divergence, the smears were analyzed by a third cytologist and the final diagnosis was reached in a consensus meeting, as illustrated in Figure 1.

The cytopathology results were classified according to the Bethesda system and stored in the Epi Info software program, version 3.3.2. For data analysis, the SAS software program, version 8.2 was used. Unsatisfactory smears were excluded from the calculation of sensitivity and specificity. For the calculation of sensitivity and positive predictive values, positive results were defined as the sum of all smears classified in the final diagnosis as atypical squamous cells of unspecified significance (ASC-US), atypical squamous cells cannot exclude a high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H), low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) or high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL).

Sensitivity and specificity were calculated together with their respective 95% confidence intervals (95%CI), as well as the positive (PPV) and negative predictive values (NPV) of the one- and two-minute rapid review methods in accordance with the adequacy of the sample. The agreement between the two review rapid times we used the kappa test²⁸. Kappa values of ≥ 0.75 were interpreted as indicating strong agreement; a value of between 0.40 and 0.75 signified a fair to good positive agreement, and a value of ≤ 0.40 a weak agreement beyond chance.

Results

Of the 5,235 smears submitted to the one-minute 100% rapid review method, 88 were considered suspect and, of these, 23 were confirmed as ASC-US, 5 as ASC-H, 17 as LSIL and 1 as unsatisfactory in the final diagnosis. With a review time of two minutes, 67 smears were considered suspect and, of these, 24 were confirmed as ASC-US, 3 as ASC-H, 16 as LSIL and 1 as HSIL in the final diagnosis. In addition, 130 smears were identified as unsatisfactory by one-minute rapid review, 124 of these being confirmed in the final diagnosis. When a time of two minutes was used, 124 unsatisfactory smears were identified of which 120 were confirmed in the final diagnosis. Note that there was no difference in sensitivity or specificity between the two review times (Table 1).

Of the 45 false-negative smears identified by the one-minute rapid review method, 14 classified in the final diagnosis as ASC-US, 4 as ASC-H and 7 as LSIL were not identified by the two-minute rapid review method. On the other hand, of the 44 false-negative smears identified by the two-minute rapid review method, 16 classified in the final diagnosis as ASC-US, 2 as ASC-H, 6 as LSIL and 1 as HSIL were not identified when the review time was one minute. The agreement between the rapid review one minute two minutes kappa =0.67 (Table 2).

In smears in which the samples were adequate for analysis, the sensitivity and specificity of the one- and two-minute 100% rapid review methods according to final diagnosis were 64.2%, 98.9%, 61.5% and 99.4%, respectively (Table 3).

When the samples had some limiting factors for analysis, the sensitivity and specificity of the one- and two-minute 100% rapid review methods were 64.7%, 99.9%, 70.6% and 99.8%, respectively. The adequacy of the cervical smear samples affected the rate of false-negative results identified by the rapid review method (Table 4).

Discussion

According to the results of this study, the adequacy of cervical smear samples affects the detection of false-negative results identified by the rapid review method; nevertheless, there was no difference in performance between the one- and two-minute review methods. However, one important finding was that fewer smears were considered suspect when the review was performed in a time of two minutes compared to one minute, i.e. for every 1.5 suspect smears, one was confirmed as abnormal in the final diagnosis. One explanation for this fact may be that increasing the time permitted for the review enables the reviewer to evaluate the nuclei better and separate the possibly negative smears from those in which there is a suspicion of intraepithelial lesion.

In comparison, when the time permitted for rapid review was one minute, for approximately every two suspect smears, one was confirmed as abnormal in the final diagnosis. These results are consistent with studies that evaluated the performance of the rapid review method as a method of internal quality control ^{13,22,26}.

Another fact observed was that more than half the false-negative results identified by the one-minute rapid review method failed to be identified when the time used for review was two minutes and vice-versa; however, these differences were not statistically significant. It is believed that this may have occurred because 89% of the false-negative results, more frequently identified using rapid review, either the one- or two-minute method, consisted of borderline results (ASC-US or LSIL), cases in which inter-observer variability tends to be greater due to the subjective interpretation of both qualitative and quantitative aspects ^{23,27}.

It should be emphasized that one of the characteristics of false-negative smears is the presence of cell abnormalities that are qualitatively and quantitatively subtler, thereby hampering identification. In addition, these diagnoses tend to be the ones most frequently seen in the daily routine of laboratories ⁶. Another study showed that false-negative diagnoses are a result of quantitatively fewer abnormal cells in the samples compared to true-positive smears ²⁹.

The results of this study show that the adequacy of the cervical smear sample affects the detection of false-negative results identified by rapid review, and that the sensitivity of this method in smears in which the adequacy of the sample was satisfactory for analysis according to the final diagnosis was better when the time used for review was one minute. The adequacy of

the cervical sample has been a subject of debate in the literature, where it has been reported that the majority of factors associated with false-negative results occurs in the sampling phase, ranging from a lesion not represented in the smear to the presence of factors that hamper analysis of the smear such as blood, leukocyte infiltration, cell overlapping and dehydration^{5,30}.

However, for samples in which some limiting factor is present, the two-minute rapid review method resulted in sensitivity of 70.6%, compared to 64.7% when the time used for review was one minute. In agreement with the results of this study, a trial carried out using 100% rapid review and a mean review time of one minute found that, of the 84 suspect smears confirmed in the final diagnosis, 73.8% were classified as satisfactory and 26.2% as having some kind of limiting factor²⁶. The detection of false-negative results identified using the 100% rapid review method was higher when the adequacy of the sample was satisfactory for analysis.

When the time used for review was evaluated in this study, it was found that in the case of the one-minute review a total of 5,235 minutes was used to review the 5,235 smears with an additional 440 minutes for a detailed review of the suspect cases. In comparison, when two minutes were used for each slide, a total of 10,470 minutes was used to review the smears and another 335 minutes for a detailed review of suspect cases. Therefore, the one-minute 100% rapid review method is more viable from a cost-effectiveness point of view as a form of internal quality control for cervical cytopathology laboratories, bearing in mind that the performance of the method in identifying false-negative results was equally good with both times. These data are in agreement with the findings of previous studies^{15,17}.

It may be concluded, therefore, that the 100% rapid review method performs well as a method of internal quality control for negative and unsatisfactory cytopathology tests irrespective of the time used for the review. It was also found that the adequacy of the cervical smear sample affects the rate of false-negative results identified by this method. However, when the smear had some limiting factor, the best performance for rapid review was achieved when a time of two minutes was used. Therefore, to reduce false-negative rates and ensure more reliable cytopathology tests, joint action is required by the laboratory and the professionals responsible for sampling.

References

1. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada. RDC Nº 302. Dispõe sobre Regulamento Técnico para funcionamento de Laboratórios Clínicos, 2005.
2. Wiener HG, Klinkhamer P, Schenck U et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cytology laboratories. *Cytopathol* 2007;**18**:67-78
3. Mandelblatt J, Lawrence W, Gaffikin L et al. Cost and benefits of different strategies to screen for cervical cancer in less-developed countries. *J Natl Cancer Inst* 2002;**94**:1469-83.
4. Guarisi R, Hardy E, Derchain SFM, Fonseca-Carvasan GA, Borges JBR. Rastreamento, diagnóstico e tratamento das lesões precursoras e do câncer invasor de colo uterino no Município de Franco da Rocha, SP. *Rev Brasil Cancerol* 2004;**50**:7-15.
5. Sebastião AP, Noronha L, Pinheiro DL, Callaço NS, Bleggi-Torres LF. Influence of specimen adequacy on the diagnosis of ASC-US. *Diagn Cytophatol* 2004;**31**:155-8.
6. Franco R, Amaral RG, Montemor EBL et al. Fatores associados a resultados falso-negativos de exames citopatológicos do colo uterino. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2006;**28**:479-85.
7. Martin-Hirsch P, Liford R, Jarvis G. Efficacy of cervical-smear collection devices: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 1999; **354**:1763-70.
8. Mintzer M, Curtis P, Resnick JC, Morrell D. The effect of the quality of Papanicolaou smears on the detection of cytologic abnormalities. *Cancer Cytopathol* 1999; **87**: 113-117.
9. Amaral RG, Ribeiro AA, Miranda FA et al. Fatores que podem comprometer a qualidade dos exames citopatológicos no rastreamento do câncer do colo do útero. *RBAC* 2006;**38**:3-6.
10. Gill GW. Blinded Review of Papanicolaou Smears. *Cancer* 2005;**105**:53-6.

11. Moore D, Pugh-Cain D, Walker T. Cervical smear adequacy: references were found to increase both interobserver agreement and unsatisfactory rate. *Cytopathol* 2009; **20**:161-8.
12. Diehl ARS, Prolla JC. Rapid rescreening of cervical smears for internal quality control. *Acta Cytol* 1998; **42**:949-53.
13. Amaral RG, Zeferino LC, Hardy E et al. Quality assurance in cervical smears: 100% rapid rescreening versus 10% random rescreening. *Acta Cytol* 2005; **49**:244-248.
14. Pajtler M, Audy-Jurkovic L, Skopljanac-Macina L et al. Rapid cervicovaginal smear screening: method of quality control and assessing individual cytotechnologist performance. *Cytopathol* 2006;**17**:121-126.
15. Manrique EJC, Amaral RG, Souza NLA et al. Evaluation of 100% rapid rescreening of negative cervical smears as a quality assurance measure. *Cytopathol* 2006; **17**:116-120.
16. Tavares SBN, Souza NLA, Manrique EJC et al. Comparison of the rapid prescreening, 10% random review, and clinical risk criteria as methods of internal quality control in cervical cytopathology. *Cancer* 2008; **114**:165-70.
17. Hutchinson ML. Assessing the Costs and Benefits of Alternative Rescreening Strategies. *Acta Cytol* 1996;**40**:4-8.
18. Dudding N, Hewer EM, Lancucki L, Rice S. Rapid screening: a comparative study. *Cytopathol* . 2001;**12**:235-48.
19. Smith J, Nicholas D, Boyd K, Deacon-Smith R. Rapid prescreening: a validated quality assurance measure in cervical cytology. *Cythopatology* 2003;**14**:275-80.
20. Farrell DJ, Bilkhu S, Gibson LM, Cummings L, Wadehra V. Rapid Screening of Cervical Smears as a Method of Internal Quality Control, For how long should we rescreen? *Acta Cytol* 1997;**41**:251-60.
21. Renshaw AA, Bellerose B, Dinisco SA, Minter .LJ, Lee KR. False Negative Rate of Cervical Cytology Smear Screening as Determined by Rapid Rescreening. *Acta Cytol* 1999;**43**:344-50.

22. Montemor EBL, Roteli-Martins CM, Zeferino LC et al. Whole, Turret and step methods of rapid rescreening: Is there any difference in performance?. *Diagn Cytopathol* 2007;**35**:57-60,
23. Brooke D, Dudding N, Sutton J. Rapid (partial) prescreening of cervical smears: the quality control method of choice?. *Cytopathol* 2002; **13**:191-9.
24. Faraker CA, Boxer ME, Rapid review (partial rescreening) of cervical cytology, Four years experience and quality assurance implications, *J C Pathol* 1996; **49**: 587-91.
25. Renshaw AA. Choosing battles or excuses in gynecologic cytology. *Cancer*. 2008;**114**:141-3
26. Manrique EJC, Amaral RG, Souza NLA et al. A revisão rápida de 100% é eficiente na detecção de resultados falso-negativos dos exames citopatológicos cervicais e varia com a adequabilidade da amostra: uma experiência no Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2007; **29**:402-7.
27. Solomon D, Nayar R. Sistema Bethesda para citopatologia cervicovaginal. 2 ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2005
28. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data *Biometrics*. 1977;**33**:159-74.
29. Baker RW. The characteristics of false negative cervical smears: implications for the UK cervical cancer screening programmer. *J Clin Pathol* 1999;**52**:358-62.
30. Martin-Hirsch P, Jarvis G, Kitchener H, Lilford R. Dispositivos de recolección de muestras citológicas cervicales (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>

Table 1: Results of the cytopathology exams submitted to 1- and 2-minute 100% rapid review, in accordance with the final diagnosis.

Rapid Review (1 minute)	Final Diagnosis						Total
	Negative	ASC-US	ASC-H	LSIL	HSIL	Unsatisfactory	
Negative	4,981	16	2	6	1	11	5,017
Suspect	42	23	5	17	0	1	88
Unsatisfactory	6	0	0	0	0	124	130
Total	5,029	39	7	23	1	136	5,235
Sensitivity:	64.3%	95%CI: 53.1 – 75.5				PPV: 51.7%	
Specificity:	99.2%	95%CI: 98.9 – 99.4				NPV: 99.5%	

Rapid Review (2 minutes)	Final Diagnosis						Total
	Negative	ASC-US	ASC-H	LSIL	HSIL	Unsatisfactory	
Negative	5,003	14	4	7	0	16	5,044
Suspect	23	24	3	16	1	0	67
Unsatisfactory	3	1	0	0	0	120	124
Total	5,029	39	7	23	1	136	5,235
Sensitivity:	63.8%	95%CI: 52.4 – 75.1				PPV: 65.7%	
Specificity:	99.5%	95%CI: 99.4 – 99.7				NPV: 99.5%	

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.

SE - sensitivity; CI - confidence interval; SP - specificity; PPV - positive predictive value; NPV - negative predictive value.

Table 2: False-negative cytopathological findings identified by the 100% rapid review method.

Cytopathology findings	Rapid review (1 minute) 45/5,235		Rapid review (2 minutes) 44/5,235		Abnormal results detected only at rapid review (1 minute)	Abnormal results detected only at rapid review (2 minutes)
Categories	n	%	n	%	n	n
ASC-US	23	0.44	24	0.46	14	16
ASC-H	5	0.10	3	0.06	4	2
LSIL	17	0.32	16	0.30	7	6
HSIL	0	0	1	0.02	0	1
Total	45	0.86	44	0.84	25	25

Agreement rapid review 1 minute vs. 2 minutes = $K = 0.67$

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.

Table 3: Performance of the 100% rapid review method in smears that are adequate for analysis, according to final diagnosis

Final Diagnosis	1 minute (n=3,689)	2 minutes (n=3,687)
True Positive	34	32
True Negative	3,596	3,615
SE (95%CI)	64.2 (51.2 - 77.1)	61.5 (48.3 – 74.8)
SP (95%CI)	98.9 (98.6 - 99.2)	99.4 (99.2 – 99.7)
PPV (%)	45.9	61.5
NPV (%)	99.5	99.4

Pos – Positive; Neg - Negative; SE - sensitivity; CI - confidence interval;

SP - specificity; PPV - positive predictive value; NPV - negative predictive value.

Table 4: Performance of the 100% rapid review method in smears in which the sample had some form of limiting factor for analysis, according to final diagnosis

Final Diagnosis	1 minute (n=1,406)	2 minutes (n=1,408)
True Positive	11	12
True Negative	1,382	1,386
SE (95%CI)	64.7 (42.2 - 87.4)	70.6 (48.9 – 92.2)
SP (95%CI)	99.9 (99.7 - 100)	99.8 (99.5 –100)
PPV (%)	84.6	80.0
NPV (%)	99.6	99.6

Pos – Positive; Neg - Negative; SE - sensitivity; CI - confidence interval;

SP - specificity; PPV - positive predictive value; NPV - negative predictive value

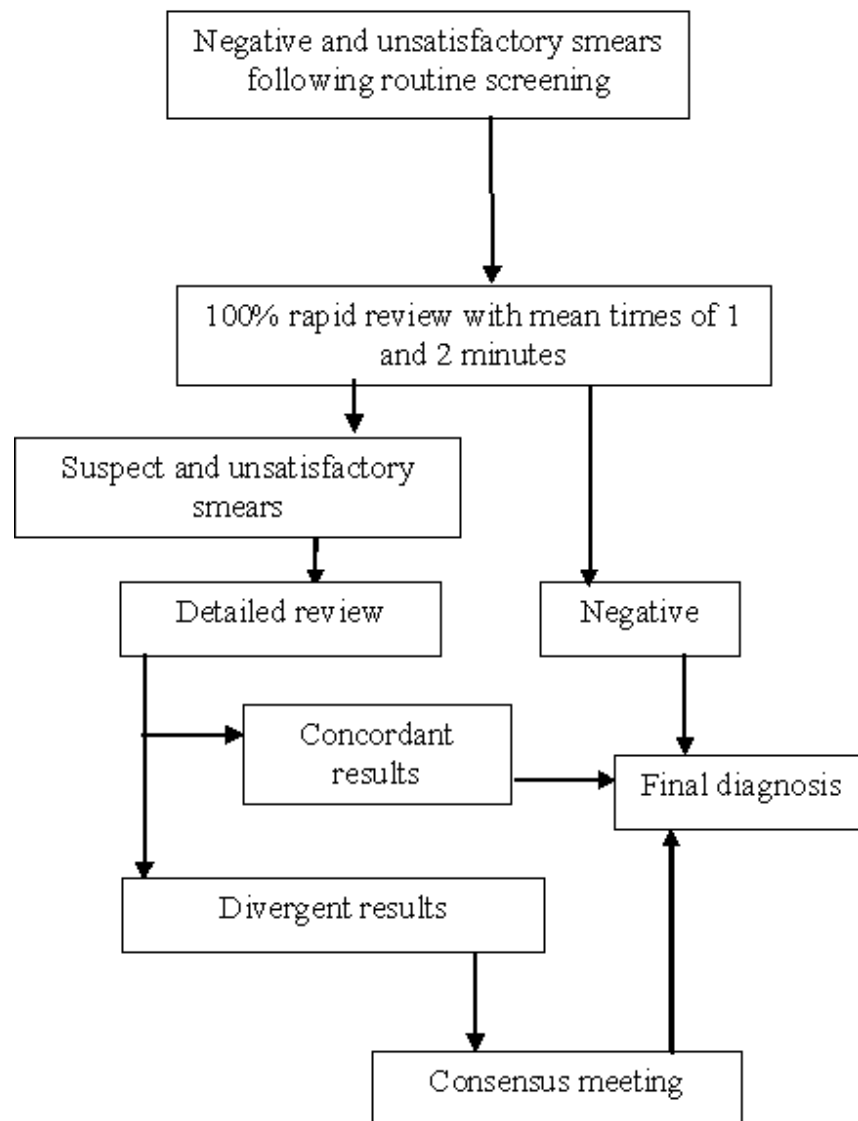


Figure 1 – Flow chart of the rapid review method

4.3. Artigo 3

Título: Resultados falso-negativos de esfregaços cervicais com e sem informações clínicas identificados pelo método de revisão rápida de 100%

False-negative cervical smears with and without clinical information identified by the 100% rapid re-screening method

Manrique, Edna Joana Cláudio¹; Souza, Nadja Lindany Alves²; Tavares, Suelene Brito do Nascimento¹; Zeferino, Luiz Carlos³; Guimarães, Amaral, Rita Goreti⁴

Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha da Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás - Goiânia (GO) – Brasil

¹ Mestre, Pós-graduanda em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Goiás - Goiânia – Brasil

² Especialista, Citologista do Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha, Universidade Federal de Goiás – Goiânia - Brasil

³ Livre Docente, Professor do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – FCM-Unicamp – Campinas, (SP), Brasil

⁴ Doutora, Professora Adjunta da Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás – Goiânia - Brasil

Apoio financeiro: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG) através da Chamada Pública Nº 002/2007 – Programa de Fortalecimento da Ciência.

Correspondência:

Edna Joana Cláudio Manrique

Rua 242 Qd 42 A - Setor Universitário

74603-190 - Goiânia - GO

Telefone: (62) 3209 6043; Fax: (62) 3209 6037

E-mail: ednamanrique@gmail.com

Resumo

Objetivo: Avaliar a frequência de resultados falso-negativos com e sem informações clínicas identificados pelo método de revisão rápida de 100% utilizando o tempo médio de um e dois minutos de acordo com o diagnóstico final. **Métodos:** um total de 5.121 esfregaços classificados como negativos após o escrutínio de rotina foram submetidos à revisão rápida, no tempo médio de um e dois minutos. As informações clínicas foram informadas na ficha de requisição pelo profissional responsável pela coleta. Para análise estatística foi calculado o teste do qui-quadrado e estimou-se a sensibilidade, a especificidade, com seus respectivos intervalos de confiança de 95%, bem como o valor preditivo positivo e negativo do método de revisão rápida utilizando os tempos de um e dois minutos. **Resultados:** do total de 5.121 esfregaços citopatológicos, 958 (18,7%) tinham informações clínicas relevantes, desses, 18 foram suspeitos e 10 foram confirmados pelo diagnóstico final como alterados após serem submetidos à revisão rápida utilizando o tempo de um minuto. Quando utilizou-se o tempo de dois minutos, 13 foram suspeitos, desses nove foram confirmados pelo diagnóstico final como alterados. Dos 4.163 (81,3%) esfregaços negativos que não tinham informações clínicas relevantes, após serem submetidos à revisão rápida utilizando o tempo de um minuto, 70 foram suspeitos, dos quais 35 foram classificados como alterados. Quando submetidos à revisão rápida utilizando o tempo de dois minutos 54 foram suspeitos, dos quais 35 foram confirmados pelo diagnóstico final como alterados. Em esfregaços com informações clínicas relevantes a revisão rápida apresentou uma sensibilidade de 83,3% e 75% para o tempo de um minuto e dois minutos, respectivamente. **Conclusões:** não houve diferença na detecção de resultados falso-negativo em esfregaço com e sem informação clínica através do método de revisão rápida utilizando os tempos de um e dois minutos.

Palavras Chaves: Controle de qualidade, revisão rápida, exame citopatológico, garantia da qualidade dos cuidados de saúde/método

Abstract

Purpose: to determine the frequency of false-negative results with and without clinical relevance identified by 100% rapid re-screening method was using the average time of one and two minutes in accordance with the final diagnosis. **Methods:** a total of 5,121 smears classified as negative after the election were submitted to a routine 100% rapid re-screening, the average time of one and two minutes. The clinical information was filled in the form of request by the professional responsible for the collection. We used the chi-square and was calculated the sensitivity, specificity, with its confidence interval of 95% and positive predictive value and negative. **Results:** the total of 5,121 cervical smears, 958 (18.7%) had relevance clinical information, of these, 18 were suspected and ten were confirmed by final diagnosis as abnormal after being subjected to rapid re-screening using the time of one minute. When subjected to rapid re-screening using the time of two minutes, 13 were suspects, nine of these were confirmed by final diagnosis as abnormal. Of 4,163 (81,3%) negative smears that had no relevant clinical information, after being subjected to rapid re-screening the time of one minute, 70 were suspected, of which 35 were classified as abnormal. When subjected to rapid re-screening the time of two minutes were 54 suspects, of which 35 were confirmed by final diagnosis as abnormal. In smears with relevant clinical information to rapid re-screening showed a sensitivity of 83.3% and 75% for the time of one minute and two minutes, respectively. **Conclusions:** there was no difference in the detection of false-negative smears with and without clinical information by the method of rapid re-screening using the times of one and two minutes.

Key words: quality control, rapid re-screening, vaginal smears/Papanicolaou smears, quality assurance, health care/method

Título: Resultados falso-negativos de esfregaços cervicais com e sem informações clínicas identificados pelo método de revisão rápida de 100%

False-negative cervical smears with and without clinical information identified by the 100% rapid re-screening method

Introdução

A história natural do câncer do colo do útero apresenta um longo período de desenvolvimento desde o início da lesão até a invasão. Na adolescência, as lesões são geralmente de baixo grau. A maioria delas regride espontaneamente, e uma pequena proporção evolui para as formas pré-neoplásicas, as denominadas lesões de alto grau. Porém, existem lesões que iniciam na zona de transformação, a partir da hiperplasia de células de reserva ou mesmo de metaplasia imatura. Os casos não tratados poderão evoluir para formas mais graves, o que inclui o carcinoma *in situ*, e representa risco substancial para o câncer cervical invasivo^{1,2}.

Um aspecto bastante relevante do ponto de vista da prevenção é que o processo de evolução do câncer do colo do útero pode ser interrompido, dependendo da fase em que se encontra a lesão, do nível de dano sofrido pela célula e, principalmente, da suspensão da exposição ao agente carcinogênico. A prevenção primária evita o aparecimento da doença por meio de intervenções no meio ambiente e em seus fatores de risco, como o estímulo ao sexo seguro, correção das deficiências nutricionais e diminuição da exposição ao tabaco. A mulher com situação de risco deverá ser identificada durante a consulta ginecológica e ser acompanhada de maneira mais frequente^{3,4}.

As informações obtidas durante a anamnese dirigida e que devem ser investigadas referem-se ao resultado da última coleta do exame citopatológico do colo do útero, ao tratamento prévio no colo do útero, ao uso de dispositivo intra-uterino (DIU), a tratamentos hormonais ou radioterápicos e a gestação atual. Assim como, a presença de sangramento vaginal fora do período menstrual, sangramento vaginal após relação sexual, evidência de doença sexualmente transmissível (DST) ao exame ginecológico (inclusive portadoras de Vírus da Imunodeficiência Adquirida - HIV), alterações macroscópicas significativas ao exame especular ou a colposcopia e critérios citopatológicos que compreende qualquer resultado de exame prévio alterado. Essas informações permitem a identificação de um perfil de risco e, de acordo com recomendações do Ministério da Saúde, os esfregaços citopatológicos cervicais contendo tais informações devem

ser revisados após o escrutínio de rotina como critério de controle interno da qualidade nos laboratórios⁵.

Mulheres com história ou portadoras de DST apresentam risco maior para câncer do colo do útero e para outros fatores que aumentam este risco, como a infecção pelo papiloma vírus humano (HPV). A maioria dos casos de câncer ocorre em consequência da não inclusão da mulher em um programa organizado, especialmente as de alto risco. Ou seja, a não realização até a falta de seguimento em intervalos apropriados, ou ainda, um seguimento inadequado em função de um resultado falso-negativo ou falso-positivo compromete a eficiência do programa^{4,6,7}.

Várias medidas têm sido implementadas para corrigir o problema dos resultados falso-negativos e falso-positivos do exame citopatológico. Estas incluem recomendações da técnica de coleta correta, representando o canal endocervical e zona de transformação no esfregaço, com o uso da escova e espátula de Ayre. Os laboratórios de citopatologia também têm estabelecido procedimentos para otimizar o controle interno da qualidade^{8,9}.

Métodos alternativos têm sido apontados como controle interno da qualidade e a revisão rápida tem se destacado, apresentado melhor desempenho quando comparada com a revisão de 10%, além de apresentar melhor relação custo-benefício¹⁰⁻¹³. Alguns estudos têm demonstrado que para a implantação da revisão rápida dentro de um laboratório, os melhores resultados têm sido obtidos com equipes previamente treinadas^{11,13,14}.

Contudo, a importância do exame citopatológico nos programas de prevenção do câncer do colo do útero, identificando lesões pré-neoplásicas ou mesmo neoplásicas é inquestionável; os benefícios de sua aplicação na detecção dessas lesões, em grandes populações, especialmente as de alto risco, são evidentes. Embora o exame citopatológico apresente uma alta especificidade em torno de 98%, são cada vez maiores as evidências de que o método tem importantes limitações a serem consideradas e que, superá-las, significará maximizar o valor da análise citológica². Assim, é importante identificar se os esfregaços citopatológicos cervicais com e sem informações clínicas relevantes, durante o escrutínio de rotina e no controle interno da qualidade, apresentam alguma diferença na detecção de lesões precursoras e de resultados falso-negativos. Dessa forma, o objetivo desse estudo foi avaliar a frequência de resultados falso-negativos com e sem informações clínicas relevantes identificadas pelo método de revisão rápida de 100% utilizando o tempo médio de um e dois minutos de acordo com o diagnóstico final.

Métodos

Estudo do tipo transversal, realizado na seção de citologia do Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás, no período de maio de 2007 a junho de 2008, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa dessa instituição.

O estudo teve como base os resultados de exames citopatológicos de mulheres usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS) de Goiânia-Goiás que procuraram, espontaneamente, os serviços de Estratégia Saúde da Família, Unidades Básicas de Saúde e concordaram em participar do estudo assinando o termo de consentimento livre esclarecido. A coleta dos esfregaços foi realizada por médicos e enfermeiros através da técnica convencional para rastreamento de câncer do colo do útero.

Um total de 5.395 esfregaços foi analisado, desses 274 foram classificados como alterados e 5.121 classificados como negativos após o escrutínio de rotina e incluídos no estudo. Os esfregaços foram analisados por seis citologistas com experiência que variou de dois a dez anos, sendo que os responsáveis pela revisão rápida tinham experiência prévia de três anos com a técnica. Todas as etapas das revisões foram às cegas, para o escrutínio de rotina e as revisões utilizou-se microscópios ópticos de luz comum do mesmo padrão, com aumento de 10X e 40X, e durante as reuniões de consenso utilizou-se o microscópio multi-cabeças.

As informações clínicas foram obtidas da ficha de requisição e resultado do exame citopatológico – colo do útero, preenchida pelo profissional responsável pela coleta. As informações clínicas consideradas foram as recomendadas pelo Ministério da Saúde⁵, sendo as seguintes: hemorragia genital pós-menopausa, sangramento ectocervical de contato, evidências de DST ao exame ginecológico (inclusive HIV), alterações macroscópicas significativas ao exame especular ou à colposcopia, rádio ou quimioterapia prévia e critérios citopatológicos que compreende todo exame citopatológico anterior com alterações atípicas de significado indeterminado, lesões pré-neoplásicas ou neoplásicas escamosas e/ou glandulares.

Após o escrutínio de rotina, os esfregaços classificados como negativos foram submetidos à revisão rápida de 100%, utilizando a objetiva de 10x, no tempo médio de um e dois minutos. A técnica de revisão utilizada foi a Turret alternando-se o sentido vertical com o horizontal, lembrando uma “*barra grega*” ou a imagem de uma torre¹⁵.

Nessa revisão os esfregaços foram classificados como negativos ou suspeitos. Os esfregaços identificados como negativos foram considerados como diagnóstico final e liberados,

enquanto que os suspeitos foram submetidos à revisão detalhada, analisados por dois citologistas que não participaram do escrutínio de rotina, cujos resultados concordantes foram considerados o diagnóstico final. Para os casos discordantes, os esfregaços foram analisados por um terceiro citologista que em reunião de consenso definiu o diagnóstico final.

Os resultados dos exames citopatológicos foram classificados de acordo com o Sistema de Bethesda¹⁶ e armazenados no programa Epi-Info 3.3.2. Para a análise dos dados usou-se o programa “SAS versão 8.2”¹⁷ e estimou-se a sensibilidade, a especificidade, com seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%, bem como o valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) do método de revisão rápida utilizando os tempos de um e dois minutos para exames citopatológicos com informações clínicas. Utilizou-se o programa SigmaStat versão 2.0 para avaliar a frequência dos resultados dos exames citopatológicos com e sem informações clínicas. Aplicou-se o teste do qui-quadrado (χ^2) e as diferenças foram consideradas estatisticamente significantes quando $p < 0,05$.

Resultados

Do total de 5.121 esfregaços citopatológicos cervicais, 958 (18,7%) apresentaram informações clínicas e 4.163 (81,3%) não tinham informações clínicas.

O escrutínio de rotina identificou 6,7% de esfregaços alterados com informações clínicas e 4,5% esfregaços sem informações clínicas. A revisão rápida identificou 1,04% e 0,93% esfregaços falso-negativos com informações clínicas, utilizando o tempo de um e dois minutos, respectivamente. Para os esfregaços sem informações clínicas foram detectados 0,84% esfregaços falso-negativos, para ambos os tempos. Não houve diferença na detecção de resultados falso-negativos em esfregaços com e sem informações clínicas, utilizando os tempos de um e dois minutos (Tabela 1).

Dos 958 esfregaços negativos com informações clínicas, observou-se que o Grupo 1, o qual compreende a evidência de DST ao exame ginecológico (inclusive HIV) e colo alterado foi o mais frequente, e com maior número de resultados falso-negativos (tabela 2).

A sensibilidade da revisão rápida para exames citopatológicos, com informações clínicas, foi de 83,3% e 75%, para os tempos de um e dois minutos, respectivamente. Enquanto que, o valor preditivo positivo foi de 58,8% e 69,2% para os tempos de um e dois minutos, respectivamente (Tabela 3).

Discussão

Observou-se neste estudo que, nos esfregaços de mulheres de alto risco os resultados falso-negativos foram mais frequentes quando comparados aquelas de baixo risco, porém não foi significativo. Observou-se também que não houve diferença na detecção de resultados falso-negativos, em esfregaços sem informações clínicas, através do método de revisão rápida, utilizando o tempo de um e dois minutos. Estes achados sugerem que os erros do escrutínio de rotina podem ocorrer em esfregaços com e sem informações clínicas, embora o responsável pelo escrutínio de rotina devesse estar mais atento diante de um esfregaço clinicamente indicado. O esperado era que o falso-negativo estivesse mais frequente em esfregaços sem informações clínicas.

Diante desses resultados, seria importante uma reavaliação minuciosa no que refere a recomendação como controle interno da qualidade para laboratórios de citopatologia. Tendo em vista que, o recomendado pelo Ministério da Saúde é a revisão de todos os casos negativos com informações clínicas e no mínimo 5% dos negativos selecionados aleatoriamente⁵.

Apesar de não ser o objetivo deste estudo, observou-se que as informações clínicas relatadas pelo profissional responsável pela coleta nem sempre eram fidedignas aos achados citomorfológicos dos esfregaços (por exemplo, colo alterado ou presença de DST e no esfregaço não foi encontrado nenhuma alteração compatível com tal informação) gerando assim, uma falta de confiabilidade em relação a essas informações por parte dos escrutinadores. Ademais, ora estavam preenchidas de forma incompleta, apenas com a idade da mulher. Frente aos resultados deste estudo e relatos na literatura acerca das informações clínicas reforçam a sua importância no momento da realização do exame. Entretanto, é necessário que sejam fidedignas e a ficha de requisição deve ser corretamente preenchida^{3,18,19}.

Cabe ainda, ressaltar que as informações clínicas mais frequentes neste estudo foram colo alterado e DST. Estudo de prevalência mostra que as lesões precursoras do câncer do colo do útero são cinco vezes mais frequentes em mulheres portadoras de DST²⁰ e outro estudo afirma que é de 50 a 70 vezes maior o risco de uma mulher infectada pelo HPV de desenvolver câncer de colo uterino quando comparada com outra mulher não infectada. Havendo, dessa forma, grande necessidade de mulheres que apresentam fatores de risco para o câncer do colo do útero ser alvo de abordagens educativas em saúde, melhorando a percepção quanto à vulnerabilidade a que estão submetidas para o câncer do colo do útero²¹.

Os esfregaços com informações clínicas, suspeitos pela revisão rápida, utilizando o tempo de um e dois minutos, foram classificados como ASC-US e LSIL pelo diagnóstico final. Vale ressaltar que, de acordo com a história natural do câncer do colo do útero, esses erros têm impacto negativo menor devido ao alto percentual -70% a 90% - de regressão espontânea das lesões associadas em pacientes mantidos sob observação e tratamento das infecções pré-existentes^{4,22,23}. A colposcopia é, portanto, um método desfavorável como a primeira escolha na condução das pacientes que apresentam alterações ASC-US e LSIL, desta forma a conduta preconizada pelo Ministério da Saúde é a repetição da citologia, em seis meses⁴.

Ainda neste estudo, verificou-se que a revisão rápida de 100% apresentou um bom desempenho como método de controle interno da qualidade na detecção de resultados falso-negativos em esfregaços com informações clínicas utilizando os tempos de um e dois minutos. Esses dados foram consistentes com os de Michelow et al. (2006) que, avaliou o desempenho da revisão rápida de 100% em esfregaços negativos e insatisfatórios, de uma população de alto risco, utilizando o tempo de um minuto e concluíram que o método é eficiente como controle interno da qualidade.

Reafirmando estes achados, estudos que comparam o método de controle interno da qualidade com base em critérios clínicos com os métodos de revisão rápida de 100%, observaram que o reescrutínio ou o pré-escrutínio rápido apresentaram melhor desempenho do que a revisão com base em critérios clínicos^{13,24,25}.

Conclui-se então que, não houve diferença na detecção de resultados falso-negativos em esfregaços com e sem informações clínicas através do método de revisão rápida, utilizando o tempo de um e dois minutos. Para os esfregaços com informações clínicas, observou-se também que não houve diferença no desempenho da revisão rápida na detecção de resultados falso-negativos, utilizando tanto o tempo de um como dois minutos.

Dentre as possibilidades de redução dos erros que ocorrerem na rotina dos laboratórios – erros de escrutínio e interpretação – deve ser objetivo de todo laboratório de citopatologia monitorá-los e estabelecer linhas gerais ou requerimento mínimo de controle de qualidade, sendo aí incluída a educação continuada para todos os profissionais responsáveis pela análise do exame e a revisão rápida de 100% utilizando o tempo de um minuto é uma alternativa viável como método de controle interno da qualidade.

Referências

1. Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas Recomendações para Profissionais de Saúde. RBC. 2006;52(3):213-36.
2. Cantor SB, Atkinson EN, Cardenas-Turanzas M, Benedet JL, Follen M, MacAulay C. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a meta-analysis. *Acta Cytol.* 2005;49(4):405-15.
3. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M. Comparative risk assessment collaborating group (cancers). Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet.* 2005;366(9499):1784-93.
4. Derchain SFM, Longatto Filho A, Syrjanen KJ. Neoplasia intra-epitelial cervical: Diagnóstico e Tratamento. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005;27(7):425-33.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Prevenção do Câncer do Colo do Útero. Manual Técnico para Laboratórios. Brasília: DF; 2002.
6. ASC. American Society of Cytopathology- Cervical Cytology Practice Guidelines. *Acta Cytol.* 2001; 45(10):201-6.
7. Zeferino LC. O desafio de reduzir a mortalidade por câncer do colo do útero – editorial. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008;30(5):213-5.
8. Andrew A. Renshaw, MD. Strategies for Improving Gynecologic Cytology Screening. *Cancer Cytopathol.* 2009;25(6):151-3.
9. Wiener HG, Klinkhamer P, Schenck U, Arbyn M, Bulten J, Bergeron C, Herbert A. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cytology laboratories. *Cytopathol.* 2007;18(2):67-78
10. Hutchinson ML. Assessing the Costs and Benefits of Alternative Rescreening Strategies. *Acta Cytol.* 1996;40:(1)4-8.
11. Amaral RG, Zeferino LC, Hardy E, Westin MCA, Martinez EZ, Montenor EBL. Quality assurance in cervical smears: 100% rapid rescreening versus 10% random rescreening. *Acta Cytol.* 2005;49:244-8.
12. Michelow P, Mckee G, Hlongwane F. Rapid rescreening of cervical smears as a quality control method in a high-risk population. *Cytopathol.* 2006;17(6):110-5.

13. Manrique EJC, Amaral RG, Souza NLA, Tavares SBN, Albuquerque ZBP, Zeferino LC. A revisão rápida de 100% é eficiente na detecção de resultados falso-negativos dos exames citopatológicos cervicais e varia com a adequabilidade da amostra: uma experiência no Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29(8):402-7.
14. Lee BCK, Lam SY, Todd W. 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(5):271–6.
15. Montemor EBL, Roteli-Martins CM, Zeferino LC, Amaral RG, Fonsechi-Carvasan GA, Shirata NK et al. . Whole, Turret and step methods of rapid rescreening: Is there any difference in performance?. *Diag Cytopathol.* 2007;35(1):57-60,
16. Solomon D, Nayar R. Sistema Bethesda para citopatologia cervicovaginal. 2 ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2005
17. SAS Institute Inc. SAS/STAT software changes and enhancements though release 8.2. Cary, NC: SAS Institute, Inc. 1999-2001
18. Rama CH, Roteli-Martins CM, Derchain SFM, Longatto-Filho A, Gontijo RC, Sarian L OZ et al. Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para o câncer cervical. *Rev Saúde Pública / J Public Health.* 2008;42(1)123-130.
19. Mendes JC, Silveira LMS, Paredes AO. Lesão intra-epitelial cervical: existe correlação entre o tempo de realização do exame de Papanicolaou e o aspecto do colo uterino para o aparecimento da lesão? *RBAC.* 2004;36(4):191-6.
20. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet.* 2004;364(9446):1678-83.
21. Barcelos ACM, Michelin MA, Adad SJ, Murta EFC. Significado clínico do achado citológico de células escamosas atípicas de significado indeterminado. *Femina.* 2007;35(2)83-7.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Rastreo de Câncer Cérvico-uterino em mulheres que têm ou tiveram DST. Disponível em <http://www.aids.gov.br/assistencia/manualdst/item10.htm>

23. Diógenes MAR, Jorge RJB, Sampaio LRL, Mendonça FAC, Júnior RJ. Perfil de auxiliares e técnicas de enfermagem quanto aos fatores de risco para câncer cervical e adesão ao exame papanicolaou. *Rev APS*. 2009;12(3):285-292,
24. Diehl A.R.S. e Prolla J.C. – Rapid rescreening of cervical smears for internal quality control. *Acta Cytol*. 1998;42(4):949-53.
25. Tavares SBN, Souza NLA, Manrique EJC, Albuquerque ZBP, Zeferino LC, Amaral RG. Comparison of the rapid prescreening, 10% random review, and clinical risk criteria as methods of internal quality control in cervical cytopathology. *Cancer (Cancer Cytopathol)*. 2008;114(3):165-70.

Tabela 1 – Resultados alterados do primeiro escrutínio e da revisão rápida em esfregaços com e sem informações clínicas, de acordo com diagnóstico final

Resultados alterados	Escrutínio de rotina (274/5.395)				Revisão rápida um minuto (45/5.121)				Revisão rápida dois minutos (44/5.121)			
	Com inf		Sem inf Clínica		Com inf		Sem inf		Com inf		Sem inf Clínica	
	Clínica		(205/4.368)		Clínica		Clínica		Clínica		(35/4.163)	
	(69/1.027)				(10/958)		(35/4.163)		(9/958)			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ASC-US	16	1,56	62	1,42	4	0,42	19	0,46	3	0,31	21	0,51
ASC-H	9	0,88	25	0,57	0	0	05	0,12	0	0	03	0,07
LSIL	20	1,93	57	1,31	6	0,62	11	0,26	6	0,62	10	0,24
HSIL	24	2,34	55	1,26	0	0	0	0	0	0	01	0,02
AGC	0	0	6	0,14	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	69	6,71	205	4,69	10	1,04	35	0,84	9	0,93	35	0,84
p= 0,39				p=0,18				p=0,19				

Inf – informação

ASC-US – Células escamosas atípicas de significado indeterminado

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

LSIL – Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau

HSIL – Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau

AGC – Atipias em células glandulares

Tabela 2 –Relação das informações clínicas dos esfregaços classificados como negativos pelo escrutínio de rotina e falso-negativos identificados pelo método de revisão rápida de 100%

Informações clínicas	negativos	Falso-negativos
Grupo 1	n	n
- Evidência de DST ao exame ginecológico (inclusive HIV)	443	7
- Colo alterado	408	6
Grupo 2		
- Hemorragia genital pós-menopausa	38	0
- Alterações macroscópicas significativas ao exame especular ou colposcopia	6	2
- Sangramento ectocervical de contato	17	0
- Sangramento após relação sexual	257	1
Grupo 3		
- Rádio ou quimioterapia prévia	20	1
- Critérios citopatológico - exame citopatológico anterior alterado	29	0
Total	1.218	17

Um esfregaço pode ter mais de uma informação clínica

Tabela 3 – Desempenho do método de revisão rápida em esfregaços com informações clínicas, utilizando o tempo de um e dois minutos confirmados pelo diagnóstico final

Diagnóstico final	um minuto (n= 958)	dois minutos (n= 958)
Verdadeiro Positivo	10	9
Verdadeiro Negativo	932	935
SE (IC 95%)	83,3 (62,2 - 100)	75 (50,5 – 99,5)
ES (IC 95%)	99,3 (98,7 – 99,8)	99,6 (99,2 – 100)
VPP (%)	58,8	69,2
VPN (%)	99,8	99,7

Para calcular a sensibilidade e o valor preditivo positivo considerou-se positivo a soma dos resultados de ASC-US e LSIL de acordo com o diagnóstico final.

Pos– positivo; Neg- negativo; SE- sensibilidade; IC- intervalo de confiança; ES- especificidade;

VPP- valor preditivo positivo; VPN- valor preditivo negativo

5. Considerações Finais

5.1 - Conclusões

O método de revisão rápida de 100% não apresentou diferença na detecção de resultados falso-negativos utilizando o tempo de um minuto ou dois minutos;

A adequabilidade da amostra não influencia na detecção de resultados falso-negativos, utilizando o tempo de um e dois minutos;

Não houve diferença na detecção de resultados falso-negativos em esfregaços com e sem informações clínicas através do método de revisão rápida, utilizando o tempo de um e dois minutos;

5.2 - Considerações e recomendações

Os resultados deste estudo demonstraram que, o método de revisão rápida de 100% pode ser uma alternativa eficiente e viável, possivelmente custo-efetiva, como método de controle interno da qualidade para reduzir as taxas de falso-negativos dos exames citopatológicos. Tanto para esfregaços com e sem informações clínicas, bem como para os esfregaços com adequabilidade da amostra apresentando algum fator que prejudica a análise, como infiltrado leucocitário, artefatos de fixação, presença de sangue ou esfregaço espesso, utilizando o tempo de um minuto.

Apesar de todo esforço, para se obter a eficiência nos laboratórios, mesmo em países com controle rigoroso de seus serviços, ainda não foi possível reduzir de forma significativa a taxa de resultados falso-negativos. Por isso é necessário que o profissional, frente a um resultado de exame citopatológico, tenha uma visão crítica, pois sendo este exame um teste de triagem e como tal tem suas limitações é, importante ter uma perspectiva realista a respeito do teste e saber como sua sensibilidade pode ser melhorada.

Para que as falhas sejam menos frequentes, deve-se somar os esforços de todos os profissionais envolvidos nesta cadeia de eventos, para chegar ao tratamento

ainda na fase pré-neoplásicas. A educação continuada para os profissionais responsáveis pela coleta do exame citopatológico seria uma alternativa para minimizar problemas referentes à adequabilidade da amostra enviada para análise. Consequentemente, os laboratórios receberiam um número maior de esfregaços sem fatores que prejudicam a leitura do esfregaço.

Dentre as possibilidades para redução dos erros que ocorrerem na rotina dos laboratórios – erros de escrutínio e interpretação – deve ser objetivo de todo laboratório de citopatologia monitorar seus erros e estabelecer linhas gerais ou requerimento mínimo de controle de qualidade. Sendo aí incluída a educação continuada para todos os profissionais responsáveis pela análise do exame e a revisão rápida de 100% dos esfregaços negativos e insatisfatórios como método de controle interno da qualidade. Consequentemente poderá colaborar na redução dos resultados falso-negativos dos exames citopatológicos, além de avaliar o desempenho individual dos profissionais responsáveis pela análise desse exame.

Referências Bibliográficas

– Citadas na introdução

AMARAL, R.G. et al. Fatores que podem comprometer a qualidade dos exames citopatológicos no rastreamento do câncer do colo do útero. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 38, n. 1, p. 3-6, 2006.

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

ANDERSON, G.H. et al. A comprehensive internal quality control system for a large cytology laboratory. **Acta Cytologica**, St. Louis, v. 31, n.6, p. 895-899, nov-dez. 1987.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância (Conprev). Falando sobre câncer do colo do útero. – Rio de Janeiro; 2002. MS/INCA, Disponível em <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/falando_cancer_colo_uterio.pdf

> acesso em: 06 mar. 2009a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/>

> acesso em: 01 mar. 2009b.

BRASIL. Ministério da 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: 08 mar. 2009c.

BRASIL. Ministério da Saúde - Secretaria de Políticas de Saúde e Secretaria de Assistência à Saúde - Portaria conjunta nº 92 de 16 de outubro de 2001. Dispõe sobre o

controle da qualidade do exame citopatológico. Disponível em <http://sna.saude.gov.br/legisla/legisla/tab_sia/SPS_SAS_PC92_01tab_sia.doc> acesso em: 02 fev. 2008.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196/96 sobre pesquisas envolvendo seres humanos. Informativo Epidemiológico do SUS-Brasil, nº2, 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde-Instituto Nacional do Câncer. **Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas**. Segunda edição. Rio de Janeiro 2006. Disponível em <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Nomenclaturas_2_1705.pdf>acesso em: 02 fev. 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Prevenção do Câncer do Colo do Útero. **Manual Técnico para Laboratórios**. Brasília: DF; 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, 2005.

CDC - Center For Disease Control. Regulations for implementing the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988: a summary. **MMWR**. 1992, 17p.

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 Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 27, n.2, p. 51-57, 2005.

CRONJÉ, H.S. Screening for cervical cancer in developing countries. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**. New York, v. 84, n.2, p. 101–108, 2004.

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

DECLARAÇÃO DE HELSINQUE: sobre os princípios éticos para a pesquisa em seres humanos. Edimburgo, Escócia 2000. Disponível em: <<http://www.ibemol.com.br/declarações/helsinque>>. Acesso em: 16 de setembro de 2006.

DERCHAIN, S.F.M. et al.. Association of oncogenic human papillomavirus (HPV) DNA with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2 or 3): the role of cigarette smoking. **Sexually Transmitted Infections**, England, v.75, n.6, p.406-8, 1999.

DERCHAIN, S.F.M.; LONGATTO FILHO, A.; SYRJANEN, K.J. Neoplasia intra-epitelial cervical: Diagnóstico e Tratamento. **Revista Brasileira Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 27, n.7, p. 425-33, 2005.

DERCHAIN, S.F.M.; SARIAN, L.O.Z. Vacinas profiláticas para o HPV - editorial. **Revista Brasileira Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 29, n.6, p. 01-02, 2007

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

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

DUFLOTH, R.M. et al. Nuclear alterations of the cells and atypical metaplastic cells in cervical smears are predictive criteria of high grade cervical intraepithelial neoplasia. **European Journal of Gynecologic Oncology**, v. 26, n. 2, p. 186-90, 2005.

EPI INFO. Epidemiology Program Office Division of Public Health Surveillance and informatics. Latest Version: Epi Info Tm Version 3.2, 2002. Disponível em < <http://www.cdc.gov/epiinfo/>>. Acesso em: 15 de fevereiro de 2007.

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. 49, p. 639-643, 2005.

FERREIRA D.S.C. Estudo da adequabilidade da amostra do colo do útero para exame citopatológico obtida por espátula de Ayre e escova cervical e por *accellon combi* - Resumo Tese. **Revista Brasileira Ginecologia Obstetrícia**. Rio de Janeiro, v. 26, n. 6, p. 497, 2004.

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. 479-85, 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**, Hoboken, v. 102, n. 5, p. 269-279, 2004.

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

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

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

KJELLBERG, L. et al. Smoking, diet, pregnancy, and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. **British Journal of Cancer**, England, v.82, n.7, p.1332-8, 2000.

KOSS, L.G.; GOMPEL, C. Introdução à citologia ginecológica com correlações histológicas e clínicas. In: Técnicas de colheita, de fixação e de coloração. São Paulo: **Roca**; 2006. p. 32-37.

LONGATTO FILHO, A. et al. Comparação dos métodos de *cytobrush* e espátula de Ayre na concentração de células endocervicais. **Revista Paulista de Medicina**, São Paulo, v. 109, n.3, p.93-96, 1991.

LONGATTO FILHO, A. et al. DCS liquid-based system is more effective than conventional smears to diagnosis of cervical lesions: Study in high-risk population with biopsy-based confirmation. **Gynecologic Oncology**, New Jersey, v. 97, n. 2, p. 497-500, 2005.

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 Ginecologia Obstetrícia**. Rio de Janeiro, v. 29, n. 8, p. 402-7, 2007.

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

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

MENDES, J.C.; SILVEIRA, L.M.S; PAREDES, A.O. Lesão intra-epitelial cervical: existe correlação entre o tempo de realização do exame de Papanicolaou e o aspecto do colo uterino para o aparecimento da lesão? **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. Rio de Janeiro, v.36, n. 4, p. 191-6, 2004.

MENDONÇA, V.G. et al. Mortalidade por câncer do colo do útero: características das mulheres residentes na cidade de Recife, Pernambuco. **Revista Brasileira Ginecologia Obstetrícia**. Rio de Janeiro, v. 30, n. 5, p. 248-55, 2008.

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

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

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

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

MONTEMOR, E.B.L. et al. Whole, Turret and step methods of rapid rescreening: Is there any difference in performance?. **Diagnostic Cytopathology**, New Jersey, v. 35, p. 57-60, 2007.

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

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. **Cancer Cytopathology**, Hoboken, v. 9, n. 3, p. 155-161, jun. 1998.

PAJTLER, M. et al. Rapid cervicovaginal smear screening: method of quality control and assessing individual cytotechnologist performance. **Cytopathology**, Boston, v. 17, n. 3, p. 121-126, 2006.

PEREIRA, S.M.M. et al. Avaliação da celularidade citológica em preparados de base líquida. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, São Paulo, v. 62, n. 3, p. 35-39, 2003.

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

RAMA, C.H. et al. Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para o câncer cervical. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 42, n. 1, p. 123-30, 2008.

RENSHAW A.A. Choosing battles or excuses in gynecologic cytology. **Cancer Cytopathology**, Hoboken, v. 114, n. 2, p. 141-3, 2008.

RIBEIRO, A.A. et al. Endocervical component in conventional cervical smears: influence on detection of squamous cytologic abnormalities. **Diagnostic Cytopathology**, New Jersey, v. 35, n. 4, p. 209-12, 2007.

SANTOS, M.L.; MORENO, M.S.; PEREIRA, V.M. Exame de Papanicolaou: qualidade do esfregaço realizado por alunos de enfermagem. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v.1, n.55, p. 19-25, 2009

SAS Institute Inc. SAS/STAT software changes and enhancements through release 8.2. Cary, NC: SAS Institute, Inc. 1999-2001.

SIEBERS, A.G. et al. Prevalence of squamous abnormalities in women with a recent smear without endocervical cells is lower as compared to women with smears with endocervical cells. **Cytopathology**, Boston, v. 14, n. 2, p. 58-65, abril 2003.

SILVA, H.A. et al. A influência da fase pré-analítica no controle da qualidade do diagnóstico colpocitológico. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 34, n.3, p.131-135, 2002.

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

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

TAVARES, S.B.N. et al. Comparison of the rapid prescreening, 10% random review, and clinical risk criteria as methods of internal quality control in cervical cytopathology. **Cancer Cytopathology**, Hoboken, v. 114, n. 2, p. 165-70, 2008.

TAVARES, S.B.N. et al. Controle da qualidade em citopatologia cervical: revisão da literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 53, p.355-365, 2007.

UMEZULIKE, A.C. et al. Epidemiological characteristics of carcinoma of the cervix in the federal capital Territory of Nigeria. **Nigerian Journal of Clinical Practice**, Nigéria, v.10,n.2, p.143-6, 2007.

UTAGAWA, M.L. et al. Citologia de base líquida associada à captura de híbridos para DNA-HPV pode otimizar a qualidade diagnóstica do método de Papanicolaou? **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, São Paulo, v. 63, n. 5, p. 100-103, 2004.

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

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

– Bibliografia de normatização

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

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

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

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

Anexos

Anexo A – Ficha de requisição e resultado de exame citopatológico – colo do útero

PREFEITURA MUNICIPAL DE GOIÂNIA
SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE

REQUISIÇÃO DE EXAME CITOPATOLÓGICO - COLO DO ÚTERO

Viva Mulher - Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Utero e de Mama

UF G O CNES da Unidade de Saúde _____
Unidade de Saúde _____
Município G O I Á N I A Prontuário _____

INFORMAÇÕES PESSOAIS

Cartão SUS _____
Nome Completo da Mulher _____
Nome Completo da Mãe _____
Apelido da Mulher _____
Identidade _____ Órgão Emissor _____ UF _____ CNPF (CPF) _____
Data de Nascimento ____ / ____ / ____ Idade _____
Dados Residenciais
Logradouro _____
Número _____ Complemento _____
Bairro _____ UF _____
Código do Município _____ Município _____
CEP _____ DDD _____ Telefone _____
Ponto de Referência _____

ESCOLARIDADE: ☐ Analfabeta ☐ 1º Grau Incompleto ☐ 1º Grau Completo ☐ 2º Grau Completo ☐ 3º Grau Completo

DADOS DA ANAMNESE

1 - Fez o exame preventivo (Papanicolaou) alguma vez? ☐ Sim quando fez o último exame? Ano ____ / ____ / ____ ☐ Não ☐ Não sabe 2- Usa DIU? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe 3- Está grávida? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe 4- Usa pílula anticoncepcional? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe 5- Usa hormônio / remédio para tratar menopausa ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe	6- Já fez tratamento por radioterapia? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sabe 7 - Data da última menstruação / regra: ____ / ____ / ____ ☐ Não sabe / Não lembra 8 - Tem ou teve algum sangramento após relações sexuais? (Não considerar a primeira relação sexual na vida) ☐ Sim ☐ Não / Não sabe / Não lembra 9 - Tem ou teve algum sangramento após a menopausa? (Não considerar o(s) sangramento(s) na vigência de reposição hormonal) ☐ Sim ☐ Não / Não sabe / Não lembra / Não está na menopausa
---	---

EXAME CLÍNICO

10 - Inspeção do colo ☐ Normal ☐ Ausente (anomalias congênitas ou retirado cirurgicamente) ☐ Alterado ☐ Colo não visualizado	11 - Sinais sugestivos de doenças sexualmente transmissíveis? ☐ Sim ☐ Não
--	---

Data da coleta ____ / ____ / ____ Coletor _____

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

Anexo A continuação – Ficha de requisição e resultado de exame citopatológico – colo do útero

IDENTIFICAÇÃO DO LABORATÓRIO	
CNPJ do Laboratório 	Número do Exame
Nome do laboratório 	Recebido em:
RESULTADO DO EXAME CITOPATOLÓGICO - COLO DO ÚTERO	
AVALIAÇÃO PRÉ-ANALÍTICA AMOSTRA REJEITADA POR: ☐ Ausência ou erro na identificação da lâmina, frasco ou formulário ☐ Lâmina danificada ou ausente ☐ Causas alheias ao laboratório: Especificar: _____ ☐ Outras causas: Especificar: _____	ADEQUABILIDADE DO MATERIAL ☐ Satisfatória Insatisfatória para avaliação oncótica devido a: ☐ Material acelular ou hipocelular em menos de 10% do esfregaço ☐ Sangue em mais de 75% do esfregaço ☐ Piócitos em mais de 75% do esfregaço ☐ Artefatos de dessecação em mais de 75% do esfregaço ☐ Contaminantes externos em mais de 75% do esfregaço ☐ Intensa superposição celular em mais de 75% do esfregaço ☐ Outros
EPITÉLIOS REPRESENTADOS NA AMOSTRA: ☐ Escamoso ☐ Glandular ☐ Metaplásico	
DIAGNÓSTICO DESCRITIVO ☐ DENTRO DOS LIMITES DA NORMALIDADE, NO MATERIAL EXAMINADO ALTERAÇÕES CELULARES BENIGNAS REATIVAS OU REPARATIVAS ☐ Inflamação ☐ Metaplasia escamosa imatura ☐ Reparação ☐ Atrofia com inflamação ☐ Radiação ☐ Outros: Especificar: _____	CÉLULAS ATÍPICAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO Escamosas: ☐ Possivelmente não neoplásicas ☐ Não se pode afastar lesão de alto grau Glandulares: ☐ Possivelmente não neoplásicas ☐ Não se pode afastar lesão de alto grau De origem indefinida: ☐ Possivelmente não neoplásicas ☐ Não se pode afastar lesão de alto grau
MICROBIOLOGIA ☐ Lactobacillus sp ☐ Cocos ☐ Bacilos ☐ Sugestivo de Chlamydia sp ☐ Actinomyces sp ☐ Candida sp ☐ Trichomonas vaginalis ☐ Efeito citopático compatível com Vírus do grupo Herpes ☐ Bacilos supracitoplasmáticos (sugestivos de Gardnerella/Mobiluncus) ☐ Outros bacilos ☐ Outros: Especificar: _____	ATIPIAS EM CÉLULAS ESCAMOSAS ☐ Lesão intra-epitelial de baixo grau (compreendendo efeito citopático pelo HPV e neoplasia intra-epitelial cervical grau I) ☐ Lesão intra-epitelial de alto grau (compreendendo neoplasias intra-epiteliais cervicais graus II e III) ☐ Lesão intra-epitelial de alto grau, não podendo excluir micro-invasão ☐ Carcinoma epidermóide invasor
	ATIPIAS EM CÉLULAS GLANDULARES ☐ Adenocarcinoma "in situ" Adenocarcinoma invasor: ☐ Cervical ☐ Endometrial ☐ Sem outras especificações

Anexo C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Eu, _____, RG: _____ CPF: _____, abaixo assinado, aceito participar como voluntária do projeto “ANÁLISE DO DESEMPENHO DA REVISÃO RÁPIDA DE 100% NA DETECÇÃO DE RESULTADOS FALSO-NEGATIVOS DOS EXAMES CITOPATOLÓGICOS CERVICAIS”, cujo objetivo é analisar se o tempo utilizado pelo método de revisão rápida de 100% de esfregaços cervicais influencia na frequência de resultados falso-negativos identificados no controle da qualidade após o escrutínio de rotina. Fui informada que a minha participação nesse estudo consiste em permitir que utilizem os esfregaços para o exame de prevenção do câncer do colo do útero que coletei nesta Unidade de Saúde. 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 Edna Joana Cláudio Manrique pelo telefone (62) 3209-6044 Ramal 206 ou 224. Posso, também, pedir esclarecimentos ligando para a Comissão de Ética da Universidade Federal de Goiás pelo telefone 3821-1075 ou 3821-1076.

Assinatura da mulher

Pesquisadora

Data: _____

Anexo D - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

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



PROTOCOLO
057/2007

Goiânia, 02 de outubro de 2007

PARECER CONSUBSTANCIADO**I. IDENTIFICAÇÃO:**

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

Pesquisador Participante: Zair B. Pinheiro de Albuquerque FF/UFG
Suelene Brito do Nascimento Tavares FF/UFG
Nadja Lindany Alves de Souza FF/UFG
Edna Joana Cláudio Manrique FF/UFG

Local de realização: Faculdade de Farmácia - UFG

Área Temática: III

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás, após análise,

Aprovou, o projeto de acima referido, e o mesmo foi considerado em acordo com os princípios éticos vigentes.

O pesquisador responsável deverá encaminhar ao CEP/UFG, relatórios da pesquisa, encerramento, conclusão (ões) e publicação (ões).

Profª Dra Rita Goreti Amaral
Coordenadora do COEP/UFG