

RITA GORETI AMARAL

**GARANTIA DE QUALIDADE DO EXAME
CITOPATOLÓGICO NO RASTREAMENTO
DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO:
AVALIAÇÃO DA REVISÃO RÁPIDA DE 100%**

Tese de Doutorado

**ORIENTADOR: Prof. Dr. LUIZ CARLOS ZEFERINO
CO-ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. ELLEN HARDY**

**UNICAMP
2003**

RITA GORETI AMARAL

**GARANTIA DE QUALIDADE DO EXAME
CITOPATOLÓGICO NO RASTREAMENTO
DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO:
AVALIAÇÃO DA REVISÃO RÁPIDA DE 100%**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Doutor em Tocoginecologia, área de Ciências Biomédicas

**ORIENTADOR: Prof. Dr. LUIZ CARLOS ZEFERINO
CO-ORIENTADORA: Prof^ª. Dr^ª. ELLEN HARDY**

**UNICAMP
2003**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Am13g Amaral, Rita Goreti
 Garantia de qualidade do exame citopatológico no
rastreamento do câncer do colo do útero: Avaliação da
revisão rápida de 100% / Rita Goreti Amaral.
Campinas, SP: [s.n.], 2003.

 Orientadores : Luiz Carlos Zeferino, Ellen Hardy
 Tese (Doutorado) Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

 1. Controle de qualidade. 2. Garantia de qualidade.
3. Colo uterino – citologia. 4. Neoplasias uterinas –
prevenção & controle. I. Luiz Carlos Zeferino. II. Ellen
Hardy. III. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluna: RITA GORETI AMARAL

Orientador: Prof. Dr. LUIZ CARLOS ZEFERINO

Co-Orientadora: Prof^a. Dr^a. ELLEN HARDY

Membros:

1. Prof. Dr. Luiz Carlos Zeferino

2. Profa. Dra. Sophie F. M. Drechain

3. Dr. Luiz Cláudio Thuler

4. Dr. Adhemar Longatto Filho

5. Prof. Dr. Edson Garcia Soares

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: 14/03/2003

Dedico esta tese ...

*Ao meu orientador, Dr. Luiz Carlos Zeferino,
pela orientação, apoio e confiança na realização deste trabalho,
mas principalmente, pelos seus ensinamentos e exemplo de um grande mestre.
Quando se admira um mestre, o coração dá ordens à inteligência
para aprender o que o mestre faz.*

*À minha amiga, Dra. Maria Cristina do Amaral Westin,
pela sua amizade e forma de ser,
por ter me ensinado que no mundo da citologia
a humildade está acima de qualquer coisa e
pela inestimável ajuda na revisão dos exames citopatológicos.*

*Aos meus amigos,
Jamira M. Catharino, Eliana Montemor, Luis Fassina e Luiz Carlos Borges,
meus revisores especiais, que ficaram ao meu lado o tempo todo,
sem os quais a realização deste trabalho teria sido muito mais difícil.*

Dedico especialmente...

*Aos meus pais, Ibirai e Nita,
pela minha formação e acima de tudo
por terem me ensinado que a felicidade
está na simplicidade da vida.*

*Ao José Rildo, meu esposo e amigo,
que me ensinou a sorrir diante das dificuldades
e acreditar que nada acontece por acaso,
exemplo de alegria e otimismo.*

Agradecimentos

À Dra. Ellen Hardy, minha co-orientadora, pela valiosa colaboração, apoio e orientação que muito contribuíram na realização deste trabalho e por ter aprimorado a forma de apresentar esta tese.

À Dra. Sophie F. M. Derchain, pela amizade e carinho, pelo exemplo de dedicação, perseverança e de sabedoria, o conhecimento que me transmitiu sempre me será útil.

Aos doutores Mirian Trevisan, Luiz Cláudio Thuler, Adhemar Longatto e Edson Garcia Soares, pelo incentivo, pelas críticas e considerações oportunas que muito contribuíram na realização deste trabalho.

À equipe de citopatologistas, em especial ao Dr. Douglas Munhos e Dra. Ana Cotta, por terem colaborado na revisão dos exames; sem esta colaboração não teria meu padrão-ouro.

Ao Dr. Luiz Bahamondes e Dra. Maria Salete Gurgel, pela amizade e incentivo na minha vinda para a Unicamp.

Ao Dr. José Antônio Simões, pelo apoio na implementação do Controle de Qualidade do Laboratório de Citopatologia-CAISM.

À amiga Silvia Rabelo, minha irmã de coração, pelo carinho e amizade sincera, nunca mediu esforços para me ajudar.

Às amigas Juçara Sobrinho, Rita Bacelar e Zair Albuquerque, que me ensinaram os primeiros passos na citologia, pelo incentivo em minha carreira universitária.

Às amigas da pós-graduação, Renata Gontijo, Sandra Feitosa, Ane Katherine e Marcela P Pinto e Silva, pelo convívio e amizade; longe é um lugar que não existe, sempre lembrarei de vocês.

À amiga Márcia Iorio, pela sua amizade e dedicação, sempre disposta a ajudar; sua colaboração foi valiosa na operacionalização deste trabalho.

Aos amigos da secretaria do Laboratório de Citopatologia do CAISM, Vera, Kellen, Ana, André, Jô, Cláudio, Cleuza, Wesley e Alexandre, pela amizade, pelo carinho de todas manhãs, em especial ao Roberto que muito me ajudou na identificação das fichas das revisões.

Aos amigos da técnica de coloração, Tânia, Paulo, Evellin, Eurides e Ricardo pela amizade e carinho.

Aos Citotécnicos Fabiana, Angela, José Carlos, José Maria, Adriana, Ruthy, Silvana, Deise, Beth, Ana Porto, João, Nilton, Maria Helena, Marli, Ana Cristina Duarte, Rivaldo, Andréia, Daniela, Nilza, Cíntia, Bernadete, Érika, Ester, Rosana e Rosian pela amizade e grande aprendizado, pela educação continuada, discussões e inestimável colaboração; aprendi muito com vocês.

Aos amigos da Diretoria Executiva, em especial Márcia Ávila, meu anjo da guarda.

À Margarete Donadon, pela amizade, pelo exemplo de dedicação e de alegria.

À amiga Maria José Lopes Souza, pela simplicidade e amizade, pela valiosa ajuda e incentivo tornando mais fácil nossa compreensão para as mundanças ocorridas no início da implementação do controle de qualidade no laboratório.

Aos estatísticos, Edson Matinez e Gislaine Carvasan, pela grande ajuda na análise dos dados.

Ao amigo Reinaldo Curcio, pelo carinho, dedicação e principalmente pela paciência em montar o banco de dados para este estudo.

Aos amigos Lúcio e Moacir, pela amizade e pelo auxílio computacional.

Aos profissionais da ASTEC do CAISM, Sueli Chaves, Fernanda, Cylene, Rosário, Willian e Néder pela dedicação e por todo o trabalho que realizaram.

Aos meus amigos, professores e funcionários da Faculdade de Farmácia-UFG, em especial aos Professores Clévia, Radif, Edemilson, Mariângela, Nadja e Megmar, pelo apoio e oportunidade de realização deste trabalho.

Três coisas

“De tudo, ficaram três coisas:

A certeza de que estamos sempre começando...

A certeza de que é preciso continuar...

A certeza de que seremos interrompidos antes de terminar...

Portanto, devemos:

Fazer da interrupção, um caminho novo...

Da queda, um passo da dança...

Do medo, uma escada...

Do sonho, uma ponte...

Da procura, um encontro...”

Fernando Pessoa

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	
Lista de Tabelas	
Resumo	
Summary	
1. Introdução	17
2. Objetivos	26
2.1. Objetivo geral	26
2.2. Objetivos específicos	26
3. Casuística e Métodos.....	28
3.1. Desenho do estudo	28
3.2. Tamanho da Amostra.....	28
3.3. Procedimento Técnico.....	29
3.4. Teste Operacional	30
3.5. Variáveis.....	33
3.5.1. Variáveis Independentes.....	33
3.5.2. Variáveis Dependentes	33
3.6. Seleção de Casuística.....	35
3.7. Coleta de dados	35
3.8. Processamento e Análise de dados.....	36
3.9. Aspectos Éticos.....	37
4. Resultados	39
5. Discussão.....	50
6. Conclusões	58
7. Referências Bibliográficas.....	59
8. Bibliografia de Normatizações	69
9. Anexo	70
9.1. Anexo 1 – Ficha de requisição e resultado do exame citopatológico	70

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

ASC	<i>American Society Cytopathology</i>
ASCUS	<i>Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance</i>
AGUS	<i>Atypical Glandular of Undetermined Significance</i>
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CDC	<i>Centers for Disease Control</i>
IC 95%	Intervalo de Confiança a 95%
LIE-BG	Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau
LIE-AG	Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau
OR	<i>Odds Ratio</i>
p	p valor
RF	Razão de Frequência
SAS	<i>Statistical Analysis System</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas
VPP	Valor Preditivo Positivo
VPN	Valor Preditivo Negativo
WHO	<i>World Health Organization</i>
χ^2 trend	Qui-quadrado de tendência

Lista de Tabelas

	Pág
Tabela 1 Freqüência dos diagnósticos citopatológicos detectados pelo padrão-ouro	39
Tabela 2 Freqüência dos esfregaços falso-negativos detectados pelo padrão-ouro de acordo com a idade	40
Tabela 3 Freqüência dos diagnósticos citopatológicos detectados pela revisão rápida de 100%	41
Tabela 4 Diagnóstico da revisão rápida de 100% de acordo com o diagnóstico estabelecido pelo padrão-ouro	42
Tabela 5 Desempenho da revisão rápida de 100% de acordo com o diagnóstico estabelecido pelo padrão-ouro	43
Tabela 6 Freqüência dos diagnósticos citopatológicos detectados pela revisão de 10%	43
Tabela 7 Diagnóstico da revisão de 10% de acordo com o diagnóstico estabelecido pelo padrão-ouro	44
Tabela 8 Diagnóstico da revisão de 10% em relação ao total de exames de acordo com o diagnóstico estabelecido pelo padrão-ouro	45
Tabela 9 Desempenho da revisão de 10% de acordo com o diagnóstico estabelecido pelo padrão-ouro	46
Tabela 10 Freqüência dos resultados falso-negativos detectados pela revisão de 10% e pela revisão rápida de 100% em relação ao padrão-ouro	46
Tabela 11 Desempenho da revisão rápida de 100% com relação à idade da mulher de acordo com o diagnóstico estabelecido pelo padrão-ouro	47
Tabela 12 Qualidade da amostra estabelecida pelo padrão-ouro em relação à qualidade da amostra estabelecida pelo escrutínio de rotina	48
Tabela 13 Desempenho da revisão rápida de 100% com relação à qualidade da amostra estabelecida pelo escrutínio de rotina	49

Resumo

Introdução: Uma das críticas mais freqüentes ao exame citopatológico é a alta taxa de resultados falso-negativos. O método de garantia de qualidade mais utilizado é a revisão de 10% dos esfregaços negativos; no entanto, parece não ser eficiente para reduzir as taxas de falso-negativos. **Objetivo:** Comparar o desempenho do método de revisão rápida de 100% com o método revisão aleatória de 10% como garantia de qualidade de exames citopatológicos negativos para neoplasia de colo uterino no escrutínio de rotina. **Métodos:** No Laboratório de Citopatologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas, 5.215 esfregaços com resultados negativos no escrutínio de rotina foram submetidos à revisão rápida de 100%, realizada por um citotécnico analista, em seguida à revisão de 10% por outro citotécnico analista. Após estas revisões, todos os esfregaços foram analisados por dois citopatologistas, separadamente. Nos casos de diagnósticos discordantes, os esfregaços foram analisados por um terceiro médico citopatologista e o diagnóstico final (padrão-ouro) foi definido por consenso entre os três médicos citopatologistas. **Resultados:** A revisão rápida de 100% identificou 174

achados suspeitos, dos quais 100 (57,5%) foram confirmados pelo padrão-ouro, sendo 72 classificados como células escamosas atípicas de significado indeterminado, 22 como lesões intra-epiteliais escamosas de baixo grau e seis como lesões intra-epiteliais escamosas de alto grau. A revisão rápida identificou 321 esfregaços insatisfatórios para análise, dos quais 90,9% foram confirmados pelo padrão-ouro. A sensibilidade da revisão rápida de 100% foi de 73,5%. A revisão de 10% identificou 15 casos positivos, dos quais nove foram confirmados pelo padrão-ouro, sendo seis classificados como células escamosas atípicas de significado indeterminado, dois como lesões intra-epiteliais escamosas de baixo grau e um como lesão intra-epitelial escamosa de alto grau. A revisão de 10% identificou 28 esfregaços insatisfatórios para análise, dos quais 87,5% foram confirmados pelo padrão-ouro. A sensibilidade da revisão de 10% foi de 40,9%. Dos 4.694 esfregaços não incluídos na revisão de 10%, o padrão-ouro identificou 86 células escamosas atípicas de significado indeterminado, 20 lesões intra-epiteliais escamosas de baixo grau e cinco casos lesões intra-epiteliais escamosas de alto grau. **Conclusão:** A revisão rápida 100% é uma alternativa eficiente para reduzir as taxas de falso-negativos dos exames citopatológicos. A restrição da revisão de 10% é que 90% dos esfregaços negativos não são revisados.

Summary

Introduction: Cytopathologic examination has been frequently criticized because of its high rate of false-negative results. The most used method for obtaining quality assurance is the review of 10% of negative Pap smear tests. However, this practice does not seem to reduce the false-negative rates effectively. **Objectives:** To evaluate quality assurance of cytopathologic specimens on routine screening that had been negative for cervical cancer, comparing the results of a 100% rapid review of specimens with those of a 10% random review. **Methods:** In the Cytopathology Laboratory of the Center for Integral Attention to Women's Health of the State University of Campinas, five thousand two hundred and fifteen negative Pap smears on routine screening were submitted to a 100% rapid review performed by one senior cytotechnologist, followed by a 10% review performed by another senior cytotechnologist. After these reviews, all Pap smears were analysed by two cytopathologists separately. When disagreement between diagnoses occurred, Pap smears were analysed by a third cytopathologist and the final diagnosis (gold standard) was defined by a consensus reached among the three cytopathologists. **Results:** The 100% rapid

review of cytologic specimens identified 174 suspicious findings, 100 (57,5%) of which were confirmed by the gold standard. Of these, 72 were classified as atypical squamous cells of undetermined significance, 22 as low-grade squamous intraepithelial lesions and six as high-grade squamous intraepithelial lesions. The rapid review identified 321 Pap smears that were unsatisfactory for evaluation, 90.9% of which were confirmed by the gold standard. The sensitivity of the 100% rapid review was 73.5%. The 10% review identified 15 positive cases, nine of which were confirmed by the gold standard. Of these, six were classified as atypical squamous cells of undetermined significance, two as low-grade squamous intraepithelial lesions and one as a high-grade squamous intraepithelial squamous lesion. The 10% review of Pap smears identified 28 smears that were unsatisfactory for evaluation, 87.5% of which were confirmed by the gold standard. The sensitivity of the 10% review was 40.9%. Of the 4694 Pap smears not included in the 10% review, the gold standard identified 86 cases of atypical squamous cells of undetermined significance, 20 cases of low-grade squamous intraepithelial lesions and five cases of high-grade squamous intraepithelial lesions. **Conclusion:** The 100% rapid review of cytologic specimens is an effective alternative to reduce the false-negative rates of cytopathologic examinations. A limiting factor in the 10% review is that 90% of negative Pap smears are not submitted to review.

1. Introdução

O câncer de colo uterino é uma das mais freqüentes causas de óbito na população feminina da América Latina, onde as taxas de incidência estão entre as mais altas do mundo. As ações para detecção e controle do câncer do colo uterino têm muita importância do ponto de vista de saúde pública porque se trata de uma doença evitável (ROBLES et al., 1996; ELUF-NETO e NASCIMENTO, 2001).

Apesar de não existirem estudos randomizados avaliando o desempenho do exame citopatológico no rastreamento de câncer do colo uterino, há evidências suficientemente consistentes de que as taxas de incidência e mortalidade diminuem em função da porcentagem da população que foi rastreada. Em países onde estes programas são bem estruturados, notou-se queda significativa destas taxas (LAARA et al., 1987; VIZCAINO et al., 2000; HANSELAAR, 2002).

No Brasil, ao contrário do que ocorre nos países mais desenvolvidos, as taxas de mortalidade por câncer do colo do útero continuam elevadas. A incidência estimada de carcinoma invasivo varia de 25 a 45 casos por 100.000 mulheres ao ano (BRASIL, 2002a).

Para o ano 2002, as taxas brutas estimadas de incidência e mortalidade por 100.000 mulheres, por câncer do colo do útero, foram de 37,00 e 10,00 na região Norte do Brasil e de 27,65 e 5,58 na região Sudeste, respectivamente. Observou-se, portanto, uma grande variação regional e as menores taxas de incidência corresponderam às regiões de maior desenvolvimento socioeconômico (BRASIL, 2002a).

O carcinoma do colo uterino é uma doença com alta incidência e alta prevalência, com história natural longa, sendo possível identificar suas formas precursoras, que nesta fase de evolução são tratáveis e curáveis ou podem regredir espontaneamente, impedindo que a lesão torne-se invasiva (ÖSTÖR, 1993; ZEFERINO et al., 1996). A maioria dos casos ocorre em mulheres de 40 a 60 anos de idade e apenas uma pequena porcentagem ocorre antes dos 30 anos. Dentre todos os tipos de câncer é o que apresenta um dos mais altos potenciais de prevenção e cura, chegando perto de 100%, quando diagnosticado precocemente, e podendo ser tratado em nível ambulatorial em cerca de 80% (ELOVAINIO et al., 1997; BRASIL, 2002b).

Essas características, somadas à existência de um método de rastreamento com razoável sensibilidade, seguro e de baixo custo –o exame citopatológico ou “exame de Papanicolaou”– justificam os esforços para implementar programas de rastreamento em massa (ZEFERINO et al., 1996; WHO, 1998).

Apesar do exame de Papanicolaou ser o método mais utilizado para o rastreamento do câncer do colo do útero, desde o início da década de oitenta

vem sofrendo uma série de críticas relacionadas com a alta proporção de resultados falso-negativos, que variam de 2% a 62%. As principais causas são atribuídas a erros na coleta de material, no escrutínio do esfregaço ou na interpretação dos diagnósticos (ATTWOOD et al., 1985; KOSS, 1989; BOSCH et al., 1992; MITCHELL e MEDLEY, 1995).

Há mulheres que apresentam câncer invasivo após terem um exame citopatológico negativo (FIGGE et al., 1970; HATEM e WILBUR, 1995; WILBUR, 1997). É importante preocupar-se com a qualidade do exame citopatológico, pois não diagnosticar uma lesão, no caso de um esfregaço falso negativo, é um resultado desastroso, tanto para a mulher quanto para os custos dos serviços públicos de saúde (ROHR, 1990; GUIMARÃES e SILVA, 1995; HOWELL et al., 1997).

GAY et al. (1985) observaram que 62% dos resultados falso-negativos foram atribuídos a erros de coleta de material e 38% foram atribuídos a erros de escrutínio ou de interpretação do diagnóstico.

Existem evidências de que erros de escrutínio e de interpretação de diagnóstico estão associados com certos padrões de esfregaços. BOSCH et al. (1992) mostraram que esfregaços que foram erroneamente diagnosticados como negativos freqüentemente continham poucas células anormais. Outro estudo mostrou que lesões de pequenas células são menos detectadas no escrutínio (JARMULOWICZ et al., 1989).

MICHEL e MEDLEY (1995) analisaram 71 esfregaços falso-negativos e o mesmo número de esfregaços detectados corretamente como NIC 3. Os

pesquisadores verificaram que os esfregaços diagnosticados corretamente continham um número significativamente maior de células anormais quando comparados com os esfregaços falso-negativos, que corresponderam a erros de escrutínio. Estes autores verificaram que o risco de um diagnóstico falso negativo era 23,7 vezes maior nos esfregaços que continham menos de 50 células anormais do que nos esfregaços que continham mais de 200 células anormais.

Várias estratégias foram elaboradas para diminuir os resultados falso-negativos. 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 localiza a maioria das lesões mais jovens (LUZZATTO et al., 1993; McCORD et al., 1993; BUNTINX e BROUWERS, 1996; SHIRATA et al., 1998; ZEFERINO et al., 2000; PLESSIS et al., 2001). Atualmente há vários estudos sugerindo que a técnica de coleta que utiliza o meio líquido tem melhor desempenho do que a técnica de coleta convencional do exame citopatológico (AMANDA e JOHNSON, 2001; BAKER, 2002; MOSELEY e PAGET, 2002; WANG et al., 2002).

Uma característica do exame citopatológico é que predominam claramente o trabalho manual, desde a coleta do material até a emissão e liberação do resultado pelo laboratório. Portanto, o desempenho pode estar relacionado com a qualidade dos recursos humanos envolvidos. A participação destes profissionais nos programas de educação continuada, aprimoramento individual e teste de

proficiência é de fundamental importância (ANDERSON et al., 1987; CDC, 1992; MODY et al., 2000; ASC, 2001).

Também podem influenciar no desempenho do profissional escrutinador, fatores tais como fadiga ou carga excessiva de trabalho, pois o escrutínio do esfregaço é uma tarefa repetitiva que requer intensa concentração e dedicação (REUTER e SCHENCK, 1986).

O rastreamento sistemático do câncer de colo uterino confere um papel essencial aos laboratórios de citopatologia, tanto pelo volume de atividades quanto pela variedade das lesões evidenciadas (GUPTA e EROZAN, 1989; CDC, 1992; KREIGER e NARYSHKIN, 1994; MODY et al., 2000; ASC, 2001).

Para reduzir os resultados falso-negativos do exame citopatológico devido a erros de escrutínio ou de interpretação de diagnósticos, surgiram os programas de controle de qualidade em Citopatologia, que têm como propósito prover os meios para o laboratório assegurar o melhor serviço possível à mulher, não só informando resultados corretos, mas também em tempo e formato corretos (MITCHELL et al. 1988; CDC, 1992; JORDAN, 1992; MODY et al., 2000; ASC, 2001).

O método universalmente mais adotado em garantia de qualidade dos exames citopatológicos é a revisão de 10% dos esfregaços negativos (KRAEMER, 1989; CDC, 1992; MELAMED e FLEHINGER, 1992; TABBARA e SIDAWY; 1996).

Nos EUA, as normas que dizem respeito a boas práticas para laboratórios estão contidas no *The Clinical Laboratory Improvement Amendment of 1988*

(CLIA 88). Para exame citopatológico está estabelecida revisão de 10% dos esfregaços negativos como método de garantia interna de qualidade (CDC, 1992; JORDAN, 1992; MELAMED, 1996; NAGY et al., 1996).

No Brasil, através do Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo Uterino e de Mama (Viva-Mulher), o Ministério da Saúde recomenda a revisão de, no mínimo, 10% dos exames realizados. Estes exames deverão ser selecionados para o monitoramento interno de qualidade, conforme os seguintes critérios: todos os casos do roteiro de critérios de risco clínicos e citopatológicos; todos os exames insatisfatórios em decorrência de hemorragia; casos negativos aleatórios perfazendo, no mínimo, 5% do total dos exames realizados (BRASIL, 2002b).

Apesar do método de revisão de 10% ser o mais utilizado, parece que não tem sido eficiente para reduzir os índices de falso-negativos (GUPTA e EROZAN, 1989; BAKER et al., 1995; MELAMED, 1996; DUDDING, 2001). Normalmente, mesmo que se detecte alguma discordância ou discrepância diagnóstica na amostra de 10%, não se revisam os 90% restantes.

Alguns métodos de abordagem para a redução de falso-negativos foram testados através de sistemas automatizados para o reconhecimento de padrões citopatológicos de importância diagnóstica. Ainda que tenham apresentado bons resultados, a utilização destes métodos é restrita devido ao alto custo dos equipamentos e de sua operacionalização (MELAMED, 1996; ROSENTHAL et al., 1996; VOOIJS et al., 1996; HALFORD et al., 1997; BERGERON et al., 2000).

Há estudos que avaliaram a revisão rápida de 100% dos esfregaços negativos como método de garantia interna de qualidade. Estes estudos têm demonstrado que este método parece ser mais eficiente na detecção de resultados falso-negativos quando comparado com o método revisão de 10% (FARAKER, 1996; FARRELL et al., 1997; LEMAY e MEISELS, 1999; RENSHAW et al., 1999a; DUDDING et al., 2001). Todavia, os esfregaços precisam ser revisados de forma rápida, o que, obviamente, exige grande experiência e agilidade do revisor (BAKER e MELCHER, 1991; FARAKER e BOXER, 1996; HUTCHINSON, 1996; DUDDING et al., 2001).

DUDDING et al. (2001), em um estudo comparativo realizado entre vários laboratórios, avaliaram a técnica e o tempo da revisão rápida, o desempenho dos indivíduos e o limite de trabalho diário. Os autores concluíram que o tempo de 60 segundos para revisão por lâmina apresentou bons resultados em relação ao tempo de 30 e 120 segundos. Sugeriram ainda que cada revisor não deveria ultrapassar 50 lâminas por sessão de leitura rápida, e que deveriam ser cuidadosamente treinados.

DIEHL e PROLLA (1998) mostraram que em um estudo de revisão rápida de 100% de 2.024 esfregaços, diagnosticados como negativos no escrutínio de rotina, detectou 99 esfregaços suspeitos, dentre os quais foram confirmados pela revisão detalhada e classificados como 43 de ASCUS ou AGUS, 14 de LIE-BG e um caso de carcinoma invasivo. FARRELL et al. (1997), num estudo com 2.925 esfregaços negativos, detectaram nove ASCUS, 10 LIE-BG e dois LIE-AG após a revisão rápida de 100%, utilizando o tempo de revisão de um minuto.

BAKER et al. (1995) encontraram, através da revisão rápida de 100%, um maior número de resultados falso-negativos (120 alterações *borderline*, 27 LIE-BG e 14 LIE-AG) quando comparada com a revisão aleatória de 10% (21 alterações *borderline*, quatro LIE-BG e um LIE-AG) e com a revisão de casos clinicamente indicados (19 alterações *borderline* e cinco LIE-BG). Estes autores não encontraram diferença significativa entre as taxas de falso-negativos da revisão de 10% e da revisão dos casos clinicamente indicados. Sugeriram que os erros de escrutínio não são mais freqüentes em pacientes de alto risco, ainda que a prevalência de lesões seja maior nestes.

As neoplasias intra-epiteliais cervicais grau 1 e grau 2 (NIC 1 e NIC 2) são mais prevalentes nas mulheres jovens e diminuem à medida que a idade aumenta. A prevalência da neoplasia intra-epiteliaiil cervical grau 3 (NIC 3) aumenta com a idade e tende a diminuir ao redor dos 50 anos (SIGURDSSON, 1999; MORELLI, 2000). Em mulheres que são submetidas ao rastreamento, a queda da prevalência ocorre nos grupos etários mais jovens (SADEGHI et al., 1988; GUSTFSSON e ADAMI, 1989; PARKIN, 1997; SIGURDSSON, 1999). Todavia, não há informações se o desempenho dos métodos de garantia de qualidade está associado à idade da mulher.

Em resumo, um dos maiores problemas que os laboratórios de citopatologia enfrentam em sua rotina são as altas taxas de resultados falso-negativos e o método de revisão de 10% dos esfregaços negativos, que é o mais utilizado, não é um método de garantia interna de qualidade eficaz. Entretanto, há evidências de que o método de revisão rápida de 100% apresenta bom desempenho.

Os estudos existentes não utilizaram um padrão-ouro que tivesse como referencial a revisão detalhada da totalidade dos esfregaços submetidos à revisão rápida. As conclusões obtidas foram apenas da revisão detalhada dos esfregaços considerados suspeitos pela revisão rápida.

Portanto, esta proposta ainda precisa ser melhor analisada através de uma metodologia que adote um padrão-ouro mais consistente. Além disso, é importante que se amplie a avaliação mais detalhada entre estes métodos de revisão em diferentes serviços para verificar se há concordância nos resultados.

Portanto, o objetivo deste estudo foi comparar, em um laboratório de grande porte, o desempenho dos métodos de revisão rápida de 100% e revisão de 10% dos esfregaços negativos da rotina, para identificar aquele que oferece melhor desempenho na garantia interna de qualidade, adotando como padrão-ouro a revisão detalhada de 100% dos esfregaços.

Espera-se que os resultados deste estudo possam servir de subsídios na definição da melhor metodologia a ser empregada no controle interno de qualidade dos exames citopatológicos. Conseqüentemente, contribuirá para a redução dos resultados falso-negativos, que é um dos maiores problemas enfrentados pelos Laboratórios de Citopatologia. Dará também maior segurança às mulheres com resultados negativos que participam dos programas realizados no rastreamento do câncer do colo uterino.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Comparar o desempenho do método de revisão rápida de 100% com o método de revisão de 10% como garantia de qualidade de exames citopatológicos negativos para neoplasia de colo uterino no escrutínio de rotina.

2.2. Objetivos específicos

1. Comparar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do método de revisão rápida de 100% e do método de revisão de 10% .
2. Comparar a frequência dos resultados falso-negativos dos exames citopatológicos no escrutínio de rotina, identificados através dos métodos de revisão rápida de 100% e de revisão de 10%.

3. Verificar se o desempenho do método de revisão rápida de 100% varia com a idade da mulher.

4. Analisar se o desempenho do método de revisão rápida de 100% está associado com a qualidade da amostra atribuída pelos citotécnicos no escrutínio de rotina.

3. Casuística e Métodos

3.1. Desenho do estudo

Este foi um estudo do tipo de validação de teste diagnóstico, o qual faz parte da linha de pesquisa Epidemiologia e Prevenção do Câncer Ginecológico e Mamário.

3.2. Tamanho da Amostra

Para calcular o tamanho amostral foi usada a fórmula para estudos de uma proporção. Para tal adotou-se como sendo infinita a população de estudo, onde se desejava ter a precisão de 5% e o percentual de verdadeiros positivos (falso-negativos do escrutínio de rotina) da revisão rápida de 58%, tendo como base o trabalho de DIEHL e PROLLA (1998). A partir destes dados chegou-se ao tamanho amostral de 7.500 exames. No entanto, quando se obteve 5.215 esfregaços incluídos nos estudos, foram realizadas análises estatísticas que

mostraram que este tamanho amostral era suficiente para responder aos objetivos do estudo.

A projeção dos resultados para uma amostra de 7.500 exames não modificaria as conclusões já obtidas com 5.215 exames e, portanto, decidiu-se encerrar a coleta de dados.

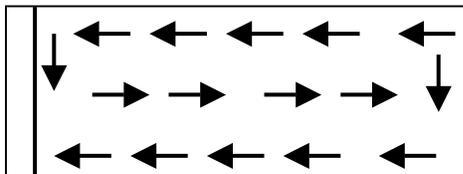
3.3. Procedimento Técnico

Participaram deste estudo quatro citotécnicos analistas, que se alternaram, dois a dois, semanalmente nas funções da revisão rápida de 100% e da revisão de 10%. Participaram também três médicos citopatologistas, sendo que pelo menos dois deles revisaram o mesmo esfregaço, com objetivo de definir o diagnóstico final, que foi considerado como padrão-ouro.

Visto que o Laboratório de Citopatologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), não utilizava a revisão rápida de 100% como garantia interna de qualidade, foi feito treinamento dos citotécnicos analistas que iriam realizar o trabalho. Para isso, foram apresentados e discutidos com a equipe vários estudos sobre o tema (BAKER et al. 1995; FARREL et al. 1997; DIEHL e PROLLA 1998; DUDDING et al. 2001).

No treinamento simularam-se as regras estipuladas para o estudo. O escrutínio do esfregaço da revisão rápida foi realizado percorrendo o máximo

de campos na horizontal, utilizando a objetiva de 10 X, no tempo de um minuto, cronometrado, conforme o esquema:



Foram utilizados esfregaços negativos da rotina nos quais os citotécnicos analistas realizaram a revisão rápida de 100%. Os casos suspeitos detectados nesta revisão foram encaminhados aos citopatologistas para definição do diagnóstico. No treinamento, os citotécnicos analistas tiveram a oportunidade de não só conhecer e aprender a metodologia, como também observar que ao escrutinarem uma lâmina em apenas um minuto eram capazes de detectar um esfregaço realmente suspeito. Entendeu-se que para a revisão de 10% não era preciso treinamento, pois esta era a revisão que os citotécnicos analistas já realizavam na rotina do Laboratório, como garantia interna de qualidade.

3.4. Teste Operacional

Esta atividade foi essencial, pois envolveu a análise cuidadosa de como o projeto poderia ser executado no Laboratório, visando atender a todos os quesitos e procedimentos estabelecidos na metodologia do estudo, sem alterar a rotina. Todos os dias eram realizados mais de 1.000 exames citopatológicos de rotina, demanda que não poderia ser prejudicada, inclusive porque os

citotécnicos analistas e médicos citopatologistas envolvidos no estudo também eram responsáveis pela execução dos exames do Laboratório de Citopatologia.

Ficou decidido que diariamente a pesquisadora principal, que não participou das interpretações dos exames, seria responsável pelas seguintes funções:

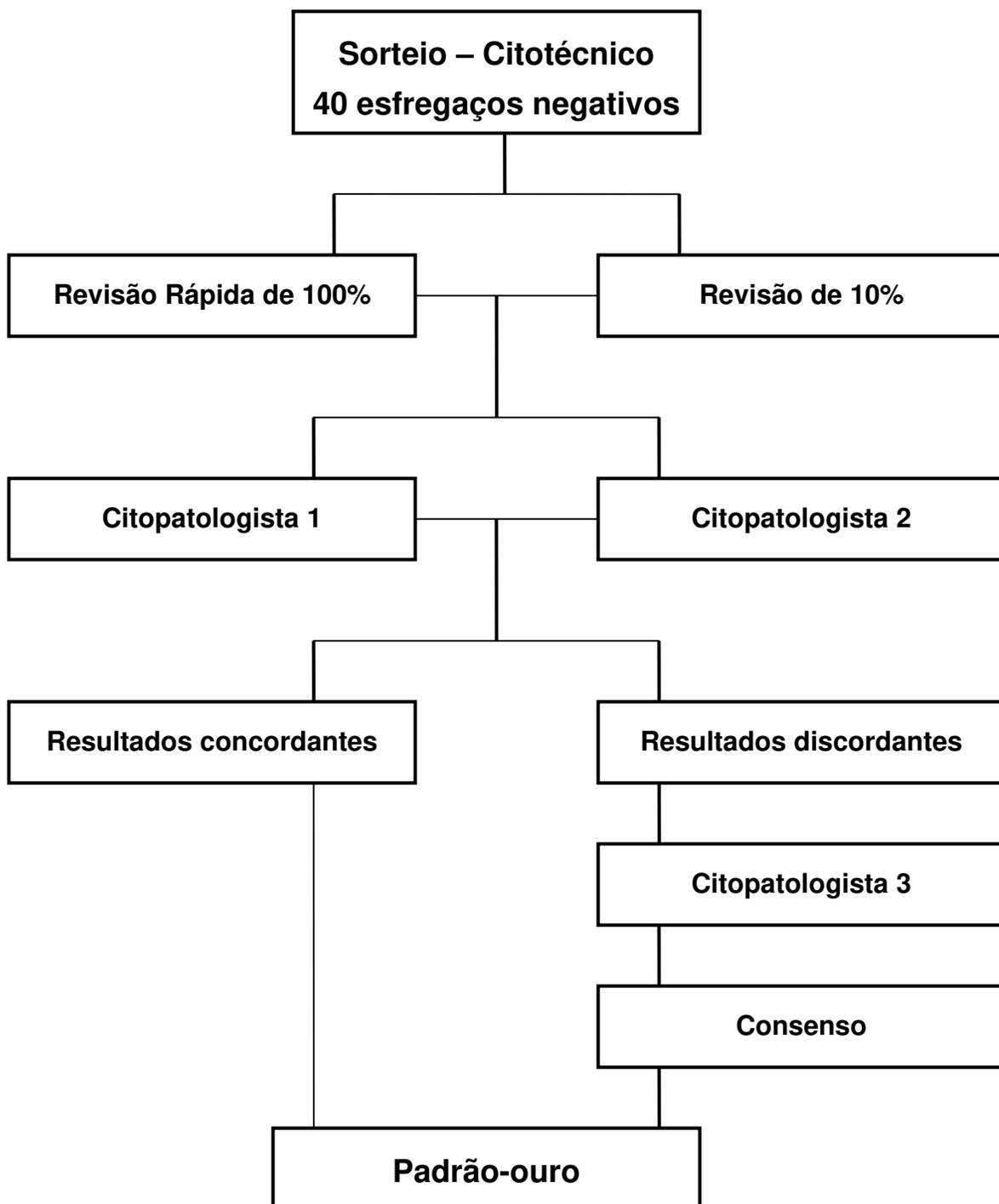
- Sorteio de um citotécnico do Laboratório de Citopatologia dentre uma equipe de 25 e sorteio de 40 esfregaços negativos da rotina do citotécnico sorteado, analisados no dia anterior;
- Preparação e organização de todas as fichas com as respectivas lâminas, devidamente identificadas com o número da citologia;
- Acompanhamento e controle das lâminas durante as diferentes revisões;
- Arquivamento das fichas até serem submetidas à leitura óptica.

Decidiu-se pela seguinte seqüência de eventos (Fluxograma 1):

- Revisão rápida de 100%
- Revisão de 10%
- Revisão dos médicos citopatologistas para estabelecer o diagnóstico final (padrão-ouro)

Os diagnósticos concordantes de dois médicos citopatologista foram considerados diagnóstico final (padrão-ouro). Nos casos de diagnósticos discordantes, os esfregaços eram analisados por um terceiro médico citopatologista.

Nestes casos, o diagnóstico final (padrão-ouro) foi definido durante uma reunião de consenso entre os três médicos citopatologistas.



Durante as revisões, os médicos citopatologistas e os citotécnicos analistas seguiram rigorosamente os critérios estabelecidos pelo Sistema de Bethesda (KURMAN e SOLOMON, 1994). Os resultados dos diagnósticos de todas as revisões foram mantidos em sigilo, à exceção daqueles discutidos durante a reunião de consenso. Todo o manuseio das fichas e análise de consistência dos resultados foram realizados pela pesquisadora principal.

3.5. Variáveis

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

3.5.1. Variáveis Independentes

- **Idade** - em anos, na data da coleta do exame.
- **Qualidade da amostra** - propriedades da amostra citológica que permitem descrever suas características, avaliadas pelo escrutinador, de acordo com a presença de elementos celulares: "satisfatória"; "satisfatória, mas limitada" (KURMAN e SOLOMON, 1994).

3.5.2. Variáveis Dependentes

- **Diagnóstico da revisão 10%** - resultado da revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos no escrutínio de rotina, feito pelo revisor: células epiteliais dentro dos limites de normalidade, alterações celulares

benignas, ASCUS, LIE-BG, LIE-AG, carcinoma invasivo, AGUS, adenocarcinoma *in situ*, adenocarcinoma invasivo e esfregaço insatisfatório para análise, de acordo com a classificação proposta pelo Sistema de Bethesda (KURMAN e SOLOMON, 1994).

- **Diagnóstico da revisão rápida de 100%** - resultado da revisão rápida de 100% dos esfregaços negativos no escrutínio de rotina, feito pelo revisor: células epiteliais dentro dos limites de normalidade, alterações celulares benignas, suspeito para alterações pré-malignas e malignas e esfregaço insatisfatório para análise.
- **Diagnóstico final (padrão-ouro)** - diagnóstico citopatológico estabelecido pelos médicos citopatologistas: células epiteliais dentro dos limites de normalidade, alterações celulares benignas, ASCUS, LIE-BG, LIE-AG, carcinoma invasivo, AGUS, Adenocarcinoma *in situ*, Adenocarcinoma invasivo e esfregaço insatisfatório para análise, de acordo com a classificação proposta pelo Sistema de Bethesda (KURMAN e SOLOMON, 1994).
- **Falso-negativos** - esfregaços que foram classificados como negativos no escrutínio de rotina e pelas revisões de 100% e 10% e posteriormente foram classificados como positivos pelo padrão-ouro: sim e não.
- **Falsos positivos** - esfregaços que foram classificados como positivos pelas revisões de 100% e 10% e que posteriormente foram classificados como negativos pelo padrão-ouro: sim e não.

3.6. Seleção de Casuística

Este estudo teve como base a população feminina usuária do Sistema Único de Saúde (SUS) de Campinas e região, que se submeteu ao exame citopatológico no período de fevereiro a outubro 2001. As lâminas foram encaminhadas para o Laboratório de Citopatologia do CAISM/Unicamp.

Os critérios de inclusão para os esfregaços foram: exame de rotina de rastreamento do câncer do colo uterino, ter diagnóstico negativo e qualidade da amostra satisfatória ou satisfatória “mas limitada por” (KURMAN e SOLOMON, 1994). Foram excluídos os esfregaços de mulheres que tinham exames anteriores sugestivos de alterações pré-malignas ou malignas, esfregaços de controle pós-tratamento de doença maligna (quimioterapia e radioterapia), esfregaços insatisfatórios e esfregaços positivos no escrutínio de rotina. Foram selecionados 5.215 esfregaços citopatológicos.

3.7. Coleta de dados

Para este estudo foi utilizada a ficha de requisição e resultado do exame citopatológico, padronizada pelo Laboratório de Citopatologia (Anexo 1), a qual foi formatada para leitura óptica. A identificação da mulher e as informações clínicas eram preenchidas nas Unidades de Saúde, pelo médico responsável ou pela enfermeira, que realizaram a coleta do material. Os resultados dos exames citopatológicos eram preenchidos pelos citotécnicos e médicos citopatologistas do Laboratório de Citopatologia-CAISM-Unicamp. Para cada esfregaço foram

preenchidas mais quatro fichas, uma de cada revisão feita no estudo. Assim, cada esfregaço incluído tinha cinco fichas (escrutínio de rotina, revisão rápida de 100%, revisão de 10% e revisão dos dois médicos citopatologistas). As fichas foram identificadas pelo número da citologia (etiqueta).

3.8. Processamento e Análise de dados

Os dados foram armazenados em banco de dados desenvolvido com o programa “SQL Server” a partir das informações contidas nas fichas de requisição e resultado do exame citopatológico. A introdução dos dados foi realizada utilizando leitora de marcas ópticas que dispunha de um programa de consistência de dados. Quando alguma inconsistência foi detectada, a ficha era rejeitada pela leitora. Nestes casos foram feitas correções manuais e as fichas foram novamente submetidas à leitora óptica.

Para a análise dos dados foi utilizado o programa “SAS versão 8.2” (SAS, 1996). Foram estimados a sensibilidade, especificidade, com seus respectivos intervalos de confiança de 95%, bem como o valor preditivo positivo e valor preditivo negativo dos métodos de revisão rápida de 100% e de revisão de 10% (FLEISS, 1981).

Foram estimados a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do método de revisão rápida de 100% em função da idade e da qualidade da amostra de acordo com o escrutínio de rotina (FLEISS, 1981).

Para estimar os valores da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo os esfregaços classificados como insatisfatórios foram excluídos, uma vez que, apesar de não ter sido identificado pelo escrutínio de rotina, não significa necessariamente um diagnóstico suspeito para neoplasia.

Para analisar a frequência de diagnósticos falso-negativos segundo categoria da variável idade utilizou-se a razão desta frequência, com respectivo intervalo de confiança a 95%. Esta razão de frequência indica quantas vezes é mais freqüente um resultado falso negativo em uma dada categoria da variável em questão do que em outra adotada como referência. Esta definição é análoga à definição de razão de prevalências (RP). Um possível crescimento ou decréscimo da prevalência de alterações, segundo idade, foi testado através do teste qui-quadrado de tendência, utilizando o programa Epi Info-6 (versão 6,04d).

A magnitude da associação entre o resultado do método de revisão rápida de 100% e a qualidade da amostra no escrutínio de rotina foi analisada através de estimativas de *odds ratio* e respectivos intervalos de confiança a 95% (ALTMAN, 1991).

3.9. Aspectos Éticos

Este foi um estudo com base em informações contidas nas fichas de requisição de exames citopatológicos. Os esfregaços foram submetidos aos procedimentos de garantia de qualidade de acordo com a rotina estabelecida no Laboratório de Citopatologia do CAISM. Além disso, foram realizados procedimentos

adicionais no esfregaço para aumentar a acurácia do exame. O diagnóstico citopatológico enviado a cada mulher foi o estabelecido pelo padrão-ouro. Não houve contato direto com as mulheres, cuja identificação constava apenas na ficha de requisição. Nas fichas adicionais utilizadas para as revisões foi eliminado o nome da mulher, ficando como identificação apenas o número da citologia.

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 respeitados os princípios enunciados na DECLARAÇÃO DE HELSINQUE (2000) emendada em Edimburgo, Escócia, e na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 1996).

O projeto foi aprovado pela Comissão de Pesquisa do CAISM e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

4. Resultados

A freqüência dos diagnósticos citopatológicos detectados pelo padrão-ouro mostrou que predominaram os diagnósticos de ASCUS e LIE-BG. A freqüência de esfregaços considerados de qualidade insatisfatória foi 17,50% (Tabela 1).

TABELA 1
FREQÜÊNCIA DOS DIAGNÓSTICOS CITOPATOLÓGICOS
DETECTADOS PELO PADRÃO-OURO

Diagnóstico	n	%
Negativos	4.164	79,85
ASCUS	104	1,99
LIE-BG	23	0,44
LIE-AG	6	0,11
AGUS	6	0,11
Insatisfatórios	912	17,50
Total	5.215	100

Observou-se que a frequência dos esfregaços falso-negativos detectados pelo padrão-ouro diminuiu à medida que aumentou a idade, principalmente com 50 anos ou mais ($p=0,006$) (Tabela 2).

TABELA 2
FREQÜÊNCIA DOS ESFREGAÇOS FALSO-NEGATIVOS DETECTADOS
PELO PADRÃO-OURO DE ACORDO COM A IDADE

Idade (anos)	Esfregaços falso-negativos	n	%	RF	IC 95%
Até 19 anos	24	391	6,10	1	-
20 – 29	44	1.326	3,32	0,54	0,33 - 0,88
30 – 39	29	1.075	2,70	0,44	0,26 - 0,75
40 – 49	29	851	3,40	0,56	0,33 - 0,94
50 – 59	8	430	1,86	0,30	0,14 - 0,67
60 anos ou mais	5	228	2,19	0,36	0,14 - 0,92

Foram excluídos os esfregaços considerados insatisfatórios

RF= Razão de Frequência

χ^2 trend = 7,372, $p= 0,006$

Dos 5.215 esfregaços, a revisão rápida de 100% identificou 174 esfregaços suspeitos, 353 insatisfatórios e, portanto, 89,9% foram considerados negativos (Tabela 3).

TABELA 3
FREQÜÊNCIA DOS DIAGNÓSTICOS CITOPATOLÓGICOS
DETECTADOS PELA REVISÃO RÁPIDA DE 100%

Diagnóstico	n	%
Suspeitos	174	3,34
Negativos	4.688	89,90
Insatisfatórios	353	6,77
Total	5.215	100

Dos 174 esfregaços suspeitos identificados pela revisão rápida, 72 foram classificados como células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS), 22 como lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LIE-BG) e seis como lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (LIE-AG) pelo padrão-ouro. Todos os esfregaços com diagnósticos de LIE-AG foram detectados pela revisão rápida de 100%. Nenhum caso de carcinoma invasivo foi detectado (Tabela 4). Dos esfregaços suspeitos, detectados pela revisão rápida, 32% foram “falsos alarmes”, pois o padrão-ouro não confirmou alterações citológicas. Dos 139 esfregaços positivos, detectados pelo padrão-ouro, 31 ASCUS e um LIE-BG e quatro AGUS foram considerados negativos pela revisão rápida.

Para os diagnósticos de ASCUS, LIE-BG e LIE-AG a sensibilidade da revisão rápida foi de 69,2%, 95,7% e 100%, respectivamente. Observou-se que 90,9% dos esfregaços considerados insatisfatórios pela revisão rápida foram também classificados como insatisfatórios pelo padrão-ouro (Tabela 4).

Observou-se também que 72 dos 174 esfregaços suspeitos pela revisão rápida tiveram o diagnóstico de ASCUS, o que significa um valor preditivo para ASCUS de 41,4%, e os valores preditivos para LIE-BG e LIE-AG foram de 12,6% e 3,4%, respectivamente (Tabela 4).

TABELA 4
DIAGNÓSTICO DA REVISÃO RÁPIDA DE 100% DE ACORDO
COM O DIAGNÓSTICO ESTABELECIDO PELO PADRÃO-OURO

PADRÃO – OURO							
Revisão Rápida de 100%	Neg.	ASCUS	LIE-BG	LIE-AG	AGUS	Insat.	Total
Suspeitos	56	72	22	6	0	18	174
Neg.	4.079	31	1	0	4	573	4.688
Insat.	29	1	0	0	2	321	353
Total	4.164	104	23	6	6	912	5.215

Neg.: negativo; **Insat.:** insatisfatório

A sensibilidade global da revisão rápida foi de 73,5%. O valor preditivo positivo da revisão rápida foi de 64,1%, ou seja, aproximadamente de cada três esfregaços considerados suspeitos, dois foram confirmados pelo padrão-ouro. Para calcular a sensibilidade e o valor preditivo positivo considerou-se achados positivos do padrão-ouro a soma dos diagnósticos de ASCUS, LIE-BG, LIE-AG e AGUS. Os esfregaços insatisfatórios não foram incluídos nesta análise (Tabela 5).

TABELA 5
DESEMPENHO DA REVISÃO RÁPIDA DE 100% DE ACORDO
COM O DIAGNÓSTICO ESTABELECIDO PELO PADRÃO-OURO

PADRÃO – OURO			
Revisão de 100%	+	-	Total
+	100	56	156
-	36	4.079	4.115
Total	136	4.135	4.271

Sensibilidade: 73,5% IC 95% (65,2% - 80,5%)
Especificidade: 98,6% IC 95% (98,2% - 98,9%)
VPP: 64,1%
VPN: 99,1%

Dos 521 esfregaços encaminhados para revisão de 10%, 15 foram considerados positivos e 32 insatisfatórios (Tabela 6).

TABELA 6
FREQÜÊNCIA DOS DIAGNÓSTICOS CITOPATOLÓGICOS
DETECTADOS PELA REVISÃO DE 10%

Diagnóstico	n	%
ASCUS	10	0,19
LIE-BG	2	0,04
LIE-AG	1	0,02
AGUS	2	0,04
Negativos	474	9,10
Insatisfatórios	32	0,61
Subtotal	521	10
Não revisados	4.694	90
Total	5.215	100

Dos 15 esfregaços positivos detectados pela revisão de 10%, seis foram classificados como ASCUS, dois como LIE-BG e um como LIE-AG pelo padrão-ouro. Três esfregaços classificados como ASCUS e dois esfregaços classificados como AGUS pela revisão de 10% foram classificados como negativos pelo padrão-ouro. Dos 474 esfregaços classificados como negativos pela revisão de 10%, 13 esfregaços foram classificados como positivos pelo padrão-ouro; destes, 11 esfregaços foram classificados como ASCUS, um LIE-BG e um LIE-AG. Estes casos corresponderiam aos resultados falso-negativos da revisão de 10% e do escrutínio de rotina (Tabela 7).

TABELA 7
DIAGNÓSTICO DA REVISÃO DE 10% DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO ESTABELECIDO PELO PADRÃO-OURO

PADRÃO – OURO							
Revisão de 10%	ASCUS	LIE-BG	LIE-AG	AGUS	Neg.	Insat.	Total
ASCUS	5	1	0	0	3	1	10
LIE-BG	1	0	1	0	0	0	2
LIE-AG	0	1	0	0	0	0	1
AGUS	0	0	0	0	2	0	2
Neg.	11	1	0	1	401	60	474
Insat.	1	0	0	0	3	28	32
Total	18	3	1	1	409	89	521

Neg.: negativo; Insat.:insatisfatório

Dos 4.694 esfregaços não analisados pelo método de revisão de 10%, o padrão-ouro identificou 86 ASCUS, 20 LIE-BG, cinco LIE-AG e cinco AGUS, que corresponderiam aos resultados falso-negativos do escrutínio da rotina (Tabela 8).

TABELA 8
DIAGNÓSTICOS DOS EXAMES SUBMETIDOS À REVISÃO DE 10% EM RELAÇÃO
AO TOTAL DE EXAMES DE ACORDO COM O PELO PADRÃO-OURO

	PADRÃO – OURO						Total
	Neg.	ASCUS	LIE-BG	LIE-AG	AGUS	Insat.	
10% revisados	409	18	3	1	1	89	521
90% não revisados	3.755	86	20	5	5	823	4.694
Total	4.164	104	23	6	6	912	5.215

Neg.: negativo; **Insat.:** insatisfatório

A sensibilidade global da revisão de 10% foi de 40,9%. A especificidade foi de 98,8%. Os valores preditivos positivos e negativos foram, respectivamente, 64,3% e 96,8%. Para calcular a sensibilidade e o valor preditivo positivo considerou-se achados positivos do padrão-ouro a soma dos diagnósticos de ASCUS, LIE-BG, LIE-AG e AGUS. Os esfregaços insatisfatórios não foram incluídos nesta análise, assim como não foram considerados os 90% dos esfregaços que não foram submetidos à revisão de 10% (Tabela 9).

TABELA 9
DESEMPENHO DA REVISÃO DE 10% DE ACORDO COM O
DIAGNÓSTICO ESTABELECIDO PELO PADRÃO-OURO

PADRÃO – OURO			
Revisão de 10%	+	-	Total
+	9	5	14
-	13	401	414
Total	22	406	428

Sensibilidade: 40,9% IC 95% (21,5% - 63,3%)
Especificidade: 98,8% IC 95% (96,9% - 99,5%)
VPP: 64,3%
VPN: 96,8%

Dos 5.215 esfregaços, o padrão-ouro classificou 104 esfregaços como ASCUS, 23 LIE-BG, seis LIE-AG e seis AGUS, que correspondem aos resultados falso-negativos do escrutínio de rotina. Destes, a revisão rápida detectou 69,2% de ASCUS, 95,7% de LIE-BG e 100% de LIE-AG, enquanto que a revisão de 10% detectou 5,8% de ASCUS, 8,7% de LIE-BG e 16,7% de LIE-AG. As atipias glandulares classificadas pelo padrão-ouro não foram identificadas por nenhum dos métodos de revisão (Tabela 10).

TABELA 10
FREQÜÊNCIA DOS RESULTADOS FALSO-NEGATIVOS DETECTADOS PELA REVISÃO
DE 10% E PELA REVISÃO RÁPIDA DE 100% EM RELAÇÃO AO PADRÃO-OURO

	ASCUS	LIE-BG	LIE-AG	AGUS
Revisão Rápida de 100%	72/104 69,2%	22/23 95,7%	6/6 100%	0/6 -
Revisão de 10%	6/104 5,8%	2/23 8,7%	1/6 16,7%	0/6 -
Padrão-ouro	104	23	6	6

A sensibilidade foi de 87,5% nas mulheres com até 19 anos e diminuiu nos grupos etários mais velhos. O mesmo aconteceu em relação ao valor preditivo positivo que variou de 84,0% a 40,0% em mulheres até 19 anos e acima de 60 anos, respectivamente (Tabela 11).

TABELA 11
DESEMPENHO DA REVISÃO RÁPIDA DE 100% COM RELAÇÃO À IDADE DA MULHER DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO ESTABELECIDO PELO PADRÃO-OURO

PADRÃO – OURO									
Idade (anos)	RR de 100%	Pos.	Neg.	Insat.	S (%)	IC (95%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
-19	Pos.	21	4	2	87,5	66,5 - 96,7	98,9	84,0	99,2
	Neg.	3	363	60					
	Insat.	0	2	27					
20-29	Pos.	34	17	3	77,3	61,8 - 88,0	98,7	66,7	99,2
	Neg.	10	1.257	174					
	Insat.	0	8	74					
30-39	Pos.	21	17	2	72,4	52,5 - 86,6	98,4	55,3	99,2
	Neg.	8	1.023	145					
	Insat.	0	6	63					
40-49	Pos.	18	8	3	64,3	44,1 - 80,7	99,0	69,2	98,8
	Neg.	10	808	97					
	Insat.	1	6	59					
50-59	Pos.	4	7	6	57,1	20,2 - 88,2	98,3	36,4	99,3
	Neg.	3	409	66					
	Insat.	1	6	53					
60-	Pos.	2	3	2	50,0	9,1 - 90,8	98,7	40,0	99,1
	Neg.	2	219	31					
	Insat.	1	1	45					

Para calcular a sensibilidade e especificidade os esfregaços classificados como insatisfatórios foram excluídos
Pos.: Positivo, Neg.: Negativo, Insat.: Insatisfatório

Aproximadamente 50% e 60% dos esfregaços foram considerados de qualidade “satisfatória, mas limitada”, respectivamente para o escrutínio de rotina e padrão-ouro. Cerca de 3/4 dos esfregaços que o padrão-ouro definiu como qualidade “satisfatória” foi concidente com a qualificação do escrutínio de rotina. A qualidade “satisfatória, mas limitada” e “insatisfatória” estabelecida pelo padrão-ouro associou-se com qualidade “satisfatória, mas limitada” pelo escrutínio de rotina com *odds ratio*, respectivamente, de 4,14 e 7,48 (Tabela 12).

TABELA 12
QUALIDADE DA AMOSTRA ESTABELECIDO PELO PADRÃO-OURO EM RELAÇÃO
À QUALIDADE DA AMOSTRA ESTABELECIDO PELO ESCRUTÍNIO DE ROTINA

Padrão-ouro	ESCRUTÍNIO DE ROTINA						OR	IC 95%
	Satisfatória		Satisfatória mas limitada		Total			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Satisfatória	999	(38,3)	303	(11,6)	1.302	(25,0)	1	
Satisfatória mas limitada	1.331	(51,0)	1.670	(64,1)	3.001	(57,5)	4,14	3,56 - 4,81
Insatisfatória	279	(10,7)	633	(24,3)	912	(17,5)	7,48	6,15 - 9,09
Total	2.609		2.606		5.215			

O desempenho da revisão rápida de 100% variou em relação à qualidade da amostra estabelecida no escrutínio de rotina. A sensibilidade foi de 68,7% para os esfregaços considerados de qualidade "satisfatória" e de 81,1% quando os esfregaços foram considerados de qualidade "satisfatória, mas limitada" para análise. O mesmo ocorreu para o valor preditivo positivo que foi de 58,3 e 74,1% para os esfregaços considerados de qualidade "satisfatória", e "satisfatória, mas limitada", respectivamente (Tabela 13).

TABELA 13
DESEMPENHO DA REVISÃO RÁPIDA DE 100% COM RELAÇÃO À QUALIDADE DA AMOSTRA ESTABELECIDADA PELO ESCRUTÍNIO DE ROTINA

PADRÃO – OURO									
Escrutínio de rotina	Revisão Rápida de 100%	Pos.	Neg.	Insat.	S (%)	IC (95%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
Satisfatória (n= 2609)	Pos.	57	41	10	68,7	57,4 - 78,2	98,2	58,3	98,8
	Neg.	26	2.196	168					
	Insat.	0	10	101					
Satisfatória mas limitada (n=2606)	Pos.	43	15	8	81,1	67,5 - 90,1	99,2	74,1	99,5
	Neg.	10	1.883	405					
	Insat.	3	19	220					

Para calcular a sensibilidade e especificidade os esfregaços classificados como insatisfatórios foram excluídos
Pos. Positivo; **Neg.**: Negativo; **Inst.**: Insatisfatório

5. Discussão

De acordo com os resultados deste estudo, o método de revisão rápida de 100% apresentou melhor desempenho do que o método de revisão de 10%, como garantia interna de qualidade do escrutínio de rotina dos exames citopatológicos para o rastreamento do câncer do colo uterino.

A revisão rápida de 100% detectou mais esfregaços falso-negativos do escrutínio de rotina do que o método de revisão de 10%, porque revisa a totalidade dos esfregaços negativos. A sensibilidade da revisão rápida de 100% é alta porque este método identifica apenas se o esfregaço é suspeito ou não, sem o papel de definir o diagnóstico. Esta mesma condição também gera mais resultados suspeitos que não são confirmados na revisão detalhada, que neste estudo foi o padrão-ouro.

Neste estudo, dos 174 esfregaços suspeitos identificados pela revisão rápida, o padrão-ouro confirmou 100 esfregaços alterados. A revisão rápida identificou 100% dos diagnósticos de LIE-AG, 95,7% dos LIE-BG e 69,2% dos ASCUS detectados pelo padrão-ouro. Portanto, a sensibilidade da revisão rápida

foi maior para os diagnósticos mais graves, o que também dá maior validade a este método. Dentre os resultados falso-negativos, a revisão de 10% detectou apenas 5,8% dos esfregaços com ASCUS, 8,7% das LIE-BG e 16,7% das LIE-AG detectados pelo padrão-ouro. Obviamente que nos 90% dos esfregaços não revisados estavam a maioria dos falso-negativos detectados pelo padrão-ouro.

Na revisão de 10%, os revisores analisaram o esfregaço utilizando o tempo necessário para interpretação e classificação do diagnóstico. Assim, a baixa sensibilidade observada para este método pode ser devida à variabilidade interobservadores, principalmente nos diagnósticos considerados limítrofes.

DIEHL e PROLLA (1998) compararam o desempenho da revisão rápida de 100% com a revisão aleatória de 10% e com a revisão de esfregaços com indicações clinicamente relevantes, de 2.024 esfregaços diagnosticados como negativos no escrutínio de rotina. Foram detectados 99 esfregaços suspeitos, dentre os quais a revisão detalhada subsequente considerou 41 esfregaços como negativo, 43 como ASCUS ou AGUS, 14 como LIE-BG e 1 esfregaço como carcinoma invasivo. Houve 193 casos que continham indicações clinicamente relevantes e que, portanto, foram submetidos à revisão detalhada, que identificou apenas dois esfregaços falso-negativos, classificados como ASCUS. Duzentos e vinte esfregaços foram submetidos à revisão aleatória de 10% e nenhum resultado falso negativo foi identificado. Os pesquisadores concluíram que a revisão rápida de 100% é um método mais eficiente na detecção de falso-negativos do que a revisão dos esfregaços com indicações clínicas relevantes e da revisão aleatória de 10%.

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

Em nosso estudo, a cada três esfregaços suspeitos detectados pela revisão rápida dois foram confirmados pelo padrão-ouro, o que significa que a frequência de falsos positivos da revisão rápida foi bem menor do que a obtida pelo estudo acima citado (LEMAY e MEISELS, 1999).

Admite-se que no início da implantação da revisão rápida na rotina, como método de garantia interna de qualidade, muitos esfregaços suspeitos detectados pela revisão rápida podem ser classificados com esfregaço negativo pela revisão detalhada. Todavia, à medida que a experiência e segurança da equipe aumentam, um percentual maior de esfregaços suspeitos são confirmados pela revisão detalhada, resultando na mudança do diagnóstico do escrutínio de rotina (BAKER et al., 1995).

A revisão rápida de 100% também foi testada como método de garantia de qualidade, realizada antes do escrutínio de rotina, o que não seria uma revisão, mas sim um pré-escrutínio rápido. Utilizando tempo de um minuto, o pré-escrutínio rápido detectou 86% dos casos de LIE-AG, 60 % dos LIE-BG e

48% dos ASCUS detectados posteriormente pelo escrutínio de rotina. Do total dos diagnósticos anormais, 11,8% dos casos ASCUS, 10% dos LIE-BG e 3,8% dos LIE-AG foram identificados pelo pré-escrutínio rápido e não pelo escrutínio de rotina (FARREL et al. 1997).

Outro estudo realizou a revisão rápida antes do escrutínio de rotina (pré-escrutínio) e também avaliou a variação interobservadores. Observou-se que a sensibilidade da revisão rápida variou de 54% a 92% para as anormalidades de alto grau e de 33% a 75% para todos os graus. Os autores concluíram que o pré-escrutínio rápido pode ser utilizado como método de controle interno de qualidade (BROOKE et al., 2002)

Com objetivo de avaliar o desempenho da revisão rápida de 100%, foi realizado um estudo através de uma oficina de trabalho com a participação de 40 indivíduos sem experiência com este método. Inicialmente, foi feita uma breve explicação sobre as técnicas e os tempos utilizados neste método de revisão. Um grupo de 50 lâminas foi preparado, o qual continha 20 lâminas com esfregaços negativos ou insatisfatórios e 30 lâminas com esfregaços positivos (desde ASCUS até carcinoma), que originalmente tinham sido classificados como negativos. Os participantes não sabiam quantos casos alterados havia no grupo, embora imaginassem que ambos os casos, negativos e positivos, tivessem sido incluídos. A capacidade de identificar esfregaços anormais variou consideravelmente entre os indivíduos, mas a revisão rápida global identificou 54% dos esfregaços classificados como ASCUS ou LIE-BG e 61% dos LIE-AG (DUDDING, 2001).

Em resumo, vários estudos avaliaram a revisão rápida utilizando diferentes metodologias, porém as conclusões foram convergentes, no sentido que este método apresenta bom desempenho na garantia de qualidade do exame citopatológico, detectando maior número de resultados falso-negativos (BAKER e MELCHER, 1991; FARAKER, 1993; FARREL et al. 1997; LEMAY e MEISELS, 1999; DUDDING et al., 2001; BROOKE et al., 2002).

Deve ser destacado que nenhum dos estudos citados realizou revisão detalhada de todos os esfregaços considerados negativos pela revisão rápida. Portanto, não obtiveram padrão-ouro para estimar a sensibilidade da revisão rápida.

É esperado que os resultados falso-negativos do escrutínio de rotina correspondam a lesões menos graves, pois seriam aquelas com alterações celulares qualitativamente e quantitativamente menos evidentes neste escrutínio. Neste estudo, 72% e 22% dos esfregaços suspeitos identificados pela revisão rápida foram classificados pelo padrão-ouro como ASCUS e LIE-BG, respectivamente. Os seis esfregaços de LIE-AG (6%) detectados nas revisões seriam classificados como neoplasia intra-epitelial cervical grau 2 (NIC 2), segundo Richart, ou seja, o diagnóstico menos grave dentre as lesões consideradas de alto grau.

Em outros estudos semelhantes, o diagnóstico de ASCUS variou de 74% a 84% do total de diagnósticos positivos detectados pela revisão rápida. Para o diagnóstico de LIE-BG, este percentual variou de 16% a 24% (BAKER et al. 1995; DIEHL e PROLLA, 1998; LEMAY e MEISELS, 1999).

Talvez em uma análise mais imediata seja possível considerar pouco provável a detecção de células anormais após o escrutínio de rotina, quando se utiliza o tempo de cinco a dez minutos para analisar cada esfregaço. Questionaria-se, então, como a revisão rápida detectaria alterações não vistas no escrutínio de rotina. Esta questão pode ser explicada através de ponderações relativas ao entendimento das causas que levam a resultados falso-negativos. É possível que se deva à perda de concentração como efeito do ato repetitivo dos escrutinadores e ao fato de terem que cumprir uma tarefa diária (BAKER et al., 1995; DUDDIND et al. 2001; DUDDING, 2001).

Ainda, este estudo mostrou que a frequência dos esfregaços falso-negativos e a sensibilidade da revisão rápida foram maior em mulheres mais jovens. Neste grupo etário a prevalência de lesões de baixo grau é alta, e este foi um diagnóstico que a revisão rápida identificou 22 esfregaços falso-negativos de 23 esfregaços detectado pelo padrão-ouro. Variação semelhante também foi observada para o valor preditivo positivo, que pode ser explicada devido à queda da sensibilidade e à diminuição da frequência das lesões precursoras do câncer do colo uterino com o aumento da idade.

O desempenho da revisão rápida variou com a qualidade da amostra. Nos esfregaços cuja qualidade da amostra foi classificada como "satisfatória, mas limitada", a revisão rápida apresentou melhor desempenho, cuja sensibilidade foi de 81,1%. Estes resultados sugerem que a atenção e concentração dos revisores foram maiores nos esfregaços de qualidade limitada.

Vale ressaltar que houve variabilidade entre os observadores em relação à adequação da amostra. Foram incluídos no estudo os esfregaços que o escrutínio de rotina classificou a adequação das amostras como “satisfatória” ou “satisfatória, mas limitada”. No entanto, 17,5% foram classificadas como insatisfatórias pelo padrão-ouro e dos esfregaços considerados como insatisfatórios pela revisão rápida, 9,1% não foram confirmados pelo padrão-ouro.

Estes resultados são coerentes com os resultados de alguns autores (SPIRES et al., 1994; CIATTO et al., 1996; COCCHI et al., 1997; RENSHAW et al., 1999b; MIGLIORE, et al., 2001). Em um estudo foi avaliada a reprodutibilidade da qualidade da amostra, utilizando 120 esfregaços, os quais foram analisados por 15 citopatologistas. As categorias “satisfatória” e “satisfatória, mas limitada” apresentaram o maior percentual de discordância. A maior concordância encontrada foi na categoria de insatisfatória (Kappa= 0,42). O desempenho do diagnóstico global também foi baixo (Kappa= 0,36), exceto para a categoria de insatisfatória (Kappa= 0,60). Os autores concluíram que há falta de padronização e dificuldade na uniformização de critérios para avaliar a qualidade da amostra (COCCHI et al., 1997).

Outro estudo mostrou boa reprodutibilidade na avaliação da adequação dos esfregaços para as categorias de “satisfatória” e “insatisfatória”, e baixa reprodutibilidade para a categoria de “satisfatória, mas limitada”. A porcentagem de esfregaços insatisfatórios encontrados foi de 14,3% (CIATTO et al., 1996).

Para reduzir a variabilidade entre os diagnósticos seria importante manter uma equipe definida para realizar a revisão rápida de 100% como técnica de garantia de qualidade, pois a variação do desempenho individual para diagnósticos limítrofes é alta. É notável que o ponto principal é o indivíduo, mais que qualquer outro fator, independente da técnica e do tempo utilizados na revisão (FARAKER e BOXER, 1996; DUDDING et al., 2001).

Como consequência, a revisão rápida de 100%, permite também que se monitore o desempenho individual, detectando deficiências, diferenças ou dificuldades dos profissionais com relação à interpretação diagnóstica. É possível que os profissionais responsáveis pelo escrutínio de rotina fiquem mais atentos e concentrados pelo fato de que todas as lâminas serão revisadas e mais interessados em participar de programas de educação continuada (BAKER et al., 1995; DUDDING, 2001).

Em resumo, a revisão rápida de 100% é uma alternativa eficiente para reduzir as taxas de falso-negativos dos exames citopatológicos, que é uma das principais críticas que têm sido feitas a este método de diagnóstico. Os resultados deste estudo poderão servir de subsídios na definição da melhor metodologia a ser empregada na garantia interna de qualidade da rotina dos exames citopatológicos, e dar maior segurança às mulheres com resultados negativos.

6. Conclusões

1. A revisão rápida de 100% apresentou desempenho melhor que a revisão de 10%, a sensibilidade foi de 73,5%, especificidade= 98,6%, VPP= 64,1%, VPN = 99,1%, enquanto que a revisão de 10% apresentou sensibilidade de 40,9%, especificidade= 98,8%, VPP= 64,3%, VPN= 96,8%.
2. A revisão rápida de 100% identificou 100 esfregaços falso-negativos enquanto que a revisão de 10% identificou nove esfregaços falso-negativos confirmados pelo padrão-ouro.
3. O desempenho da revisão rápida variou com a idade da mulher. A sensibilidade foi maior em mulheres com até 19 anos do que nas com 60 anos ou mais.
4. O desempenho da revisão rápida variou com a qualidade da amostra. Nos esfregaços cuja qualidade da amostra foi classificada como “satisfatória, mas limitada”, a revisão rápida apresentou melhor desempenho do que nos esfregaços cuja qualidade da amostra foi classificada como “satisfatória”.

7. Referências Bibliográficas

ALTMAN, D.G. **Practical statistic for medical research**. London: Chapman & Hall; 1991. 66p.

AMANDA, H.; JOHNSON, J. Personal view. Is it reality or an illusion that liquid-based cytology is better than conventional cervical smears? *Cytopathol*, 12:382-9, 2001.

ASC. AMERICAN SOCIETY OF CYTOPATHOLOGY - Cervical Cytology Practice Guidelines. *Acta Cytol*, 45:201-6, 2001.

ANDERSON, G.H.; FLYNN, K.J.; HICKEY, L.A., LERICHE, J.C.; MATISIC, J.P.; SUEN, K.C. A comprehensive internal quality control system for a large cytology laboratory. *Acta Cytol*, 31:895-9, 1987.

ATTWOOD, M.E.; WOODMAN, C.B.J.; LUESLEY, D.; JORDAN, J.A. Previous cytology in patients with invasive carcinoma of the cervix. *Acta Cytol*, 29:108-10, 1985.

BAKER, A.; MELCHER, D. Rapid cervical cytology screening. *Cytopathol*, 2:299-301, 1991.

BAKER, A.; MELCHER, D.; SMITH, R. Role of re-screening of cervical smears in internal quality control. *J Clin Pathol*, 48:1002-4, 1995.

BAKER, J. J. Conventional and liquid-based cervicovaginal cytology: A comparison study with clinical and histologic follow-up. *Diagn Cytopathol*, 27:185-8, 2002.

BERGERON, C.; MASSEROLI, M.; GHEZI, A.; LEMARIE, A.; MANGO, L.; KOSS, L.G. Quality Control of Cervical Cytology in High-Risk Women. PAPNET System Compared with Manual Rescreening. *Acta Cytol*, 44:151-7, 2000.

BOSCH, M.M.C.; RIETVELD, S.P.E.M.; BOON, M.E. Characteristics of false negative smears. *Acta Cytol*, 36:711-6, 1992.

BRASIL. Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196/96 sobre pesquisas envolvendo seres humanos. *Inf. Epidm. do SUS*, v.2, 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer – INCA, **Estimativas da incidência e mortalidade por câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2002a. 90p.

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

BROOKE, D.; DUDDING, N.; SUTTON, J. Rapid (partial) prescreening of cervical smears: the quality control method of choice?. *Cytopathol*, 13:191-9, 2002.

BUNTINX, F.; BROUWERS, M. Relation between sampling device and detection of abnormality in cervical smears: a meta-analysis of randomized and quasi-randomized studies. *Br Med J*, 313:1285-90, 1996.

CDC. CENTER FOR DISEASE CONTROL - Regulations for Implementing the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988: A Summary. **M M W R**, 1992, 17p.

CIATTO, S.; CARIAGGI, P.; MINUTI, A. P.E. Interlaboratory reproducibility reporting inadequate cervical smears – a multicentre multinational study. **Cytopathol**, 7:386-90, 1996.

COCCHI, V.; CARRETI, D.; FANTI, S.; BALDAZZI, P.; CASOTTI, M.T.; PIAZZI, R. et al. Intralaboratory quality assurance in cervical/vaginal cytology: evaluation of intercytologist diagnostic reproducibility. **Diag Cytopathol**, 16:87-92, 1997.

DECLARAÇÃO DE HELSINQUE. Sobre os princípios éticos para pesquisa em seres humanos. Edimburgo, Escócia, 2000. Disponível em: <<http://www.ibemol.com.br/declarações/helsinque>>. Acesso em: 7 de outubro de 2001.

DIEHL, A.R.S.; PROLLA, J.C. Rapid Rescreening of Cervical Smears for Internal Quality Control. **Acta Cytol**, 42:949-53, 1998.

DUDDING, N. Rapid Rescreen: A Viable Alternative to 1:10 ?. **Diag Cytopathol**, 24:219-21, 2001.

DUDDING, N.; HEWER, E. M.; LANCUCKI, L.; RICE, S. Rapid screening: a comparative study. **Cytopathol**, 12:235-48, 2001.

ELOVAINIO, L.; NIEMINEN, P.; MILLER A. B. Impact of cancer screening on women's health. **Int J Gynaecol Obstet**, 58:137-47, 1997.

ELUF-NETO, J.; NASCIMENTO, C. M. R. Cervical Câncer in Latin América. **Semin Oncol**, 28:188-97, 2001.

FARAKER, C.A. Partial rescreening of all negative smears: an improved method of quality assurance in laboratories undertaking cervical screening. **Cytopathol**, 4:47-50, 1993.

FARAKER, C. A.; BOXER, M. E. Rapid review (partial rescreening) of cervical cytology. Four years experience and quality assurance implications. **J C Pathol** 49:587-91, 1996.

FARRELL, D.J.; BILKHU, S.; GIBSON, L.M.; CUMMINGS, L.; WADEHRA, V. Rapid screening of cervical smears as a method of internal quality control. for how long should we rescreen?. **Acta Cytol**, 41:251-60, 1997.

FIGGE, D.C.; BENNINGTON, J.L.; SCHWEID, A.I. Cervical cancer after initial negative and atypical vaginal cytology. **Am J Obst Gynecol**, 108:422-8, 1970.

FLEISS, J.L. **Statistical methods for rates and proportions**. 2^a Ed., New York: John Wiley; 1981. 321p.

GAY, J.D.; DONALDSON, L.D.; GOELLNER, J.R. False-negative results in cervical cytology studies. **Acta Cytol**, 29:1043-6, 1985.

GUIMARÃES, E.M.; SILVA, A.M. Erros em citopatologia ginecológica: por que ocorrem? **J Bras Ginec**, 105:397-404, 1995.

GUPTA, P.K.; EROZAN, Y.S. Cytopathology Laboratory. Accreditation, with Special Reference to the American Society of Cytology Programs. **Acta Cytol**, 33:443-7, 1989.

GUSTAFSSON, L.; ADAMI, H.O. Cytology screening for the uterine cervix in Sweden evaluated by identification and stimulation. **Br. J. Cancer**, 61:903-8, 1989.

HALFORD, J.A.; WHIGHT, R.G.; DITCHMEN, E.J. Quality assurance in cervical cytology screening: comparison of rapid rescreening and the PAPNET testing system. **Acta Cytol**, 41:79-81, 1997.

HANSELAAR, A.G.J.M. Criteria for organized cervical screening programs. special emphasis on the Netherlands Program. **Acta Cytol**, 46:619-29, 2002.

HATEM, F.; WILBUR, D.C. High Grade Squamous Cervical Lesions Following Negative Papanicolaou Smears: False-Negative Cervical Cytology or Rapid Progression. **Diag Cytopathol**, 12:135-41, 1995.

HOWELL, S.; THEODOR, M.; PACEY, N.F.; PATWARDHAN, J.R.; AYER, B. Quality assurance in cytology. rescreening of previously negative smears from high grade squamous intraepithelial lesions. **Acta Cytol**, 41:1085-90, 1997.

HUTCHINSON, M.L. Assessing the costs and benefits of alternative rescreening strategies. **Acta Cytol**, 40:4-8, 1996.

JARMULOWICZ, M.R.; JENKINS, D.; BARTON, S.E. Cytological status and lesion size: a further dimension in cervical intraepithelial neoplasia. **Br J Obstet Gynecol**, 96:1061-6, 1989.

JORDAN, S. W. Great expectations: cytology provisions of CLIA 88 and role of professional societies. **Cytopathol Ann**, 4:253-7, 1992.

KOSS, L. G. The Papanicolaou Test for Cervical Cancer detection. A Triumph and a Tragedy. **Jama**, 261:737-43, 1989.

KRAEMER, B.B. Quality assurance activities of the College of American Pathologist. **Acta Cytol**, 33:343-8, 1989.

KREIGER, P.; NARYSHKIN, S. Random screening of cytologic smears: A practical and effective component of quality assurance in both large and small cytology laboratories. **Acta Cytol**, 38:291-8, 1994.

KURMAN, R.J.; SOLOMON, D. **The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses**. New York: Springer-Verlag Inc.; 1994. 81p.

LAARA, E.; DAY, N.E.; HAKAMA, M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: Association with organized screening programs. **Lancet**, 1:1247-9, 1987.

LEMAY, C.; MEISELS, A. 100% Rapid (Parcial) Rescreening for Quality Assurance. **Acta Cytol**, 43:86-8, 1999.

LUZZATTO, R.; PORTUGAL, J.L.; 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**, 37:3-6, 1993.

MCCORD, M.L.; STOVALL, T.G.; MERIC, J.L.; SUMMITT, R. L.J.; COLEMAN, A.S. Cervical cytology: a randomized comparison of four sampling methods. **Am J Obstet Gynecol**, 166:1772-9, 1993.

MELAMED, M.R.; FLEHINGER, B.J. Reevaluation of Quality Assurance in the Cytology Laboratory. **Acta Cytol**, 36:461-5, 1992.

MELAMED, M.R. Rescreening for Quality Control in Cytology. **Acta Cytol**, 40:12-3, 1996.

MIGLIORE, G.; ROSSI, E.; ALDOVINI, A.; MUDU, P.; ALDERISIO, M.; GIOVAGNOLI, M. R. et al. Variation in the assessment of adequacy in cervical smears. **Cytopathol**, 12:377-82, 2001.

MITCHELL, H.; MEDLEY, G.; DRAKE, M. Quality control measures for cervical cytology laboratories. *Acta Cytol*, 32:288-92, 1988.

MITCHELL, H.; MEDLEY, G. Differences between Papanicolaou smears with correct and incorrect diagnoses. *Cytopathol*, 6:368-75, 1995.

MODY, D. R.; DAVEY, D. D.; BRANCA, M.; RAAB, S. S.; SCHENCK, U. G.; STANLEY, M. W. et al. Quality Assurance and Risk Reduction Guidelines. *Acta Cytol*, 44:496-507, 2000.

MORELLI, M. G. L. O. **Lesões citológicas em um rastreamento populacional para câncer do colo uterino e tempo de atividade sexual das mulheres -** Campinas. 2000. [Dissertação - Mestrado – Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Estadual de Campinas].

MOSELEY, R.P.; PAGET, S. Liquid-based cytology: is this the way forward for cervical screening? *Citopathol*, 13:71-82, 2002.

NAGY, G.K.; COLLINS, D.N.; WILSON, T. A. Simple Size Calculations for Rescreening Cytology Smears. *Acta Cytol*, 40:501-5, 1996.

ÖSTÖR, A.G. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol*, 12:186-92, 1993.

PARKIN, D.M. The epidemiological basis for evaluating screening policies. In:FRANCO, E.; MONSONEGO, J. **New developments in cervical cancer screening and prevention**. Cambridge: Blackwell Science; 1997. p.51-69.

PLESSIS, J. M.D.; SCHAETZING, A.E.; WRANTZ, P.A.B.; LOUW, M. Aylesbury and cervitula spatulas. A comparative study to assess the adequacy of cervical smears. *Acta Cytol*, 45:675-8, 2001.

RENSHAW, A.A.; BELLEROSE, B; DINISCO, S.A.; MINTER, L.J.; LEE, K.R. False negative rate of cervical cytologic smear screening as determined by rapid rescreening. **Acta Cytol**, 43:344-50, 1999a.

RENSHAW, A.A.; FRIEDMAN, M.M.; RAHENTULLA, A. Accuracy and reproducibility of estimating the adequacy of the squamous component of cervical smears. **Am J Clin Pathol**, 111:38-42, 1999b.

REUTER, B.; SCHENCK, U. Investigation of the visual cytoscreening of conventional gynecologic smears. **Anal Quant Cytol Histol**, 8:210-8, 1986.

ROBLES, S.C.; WHITE, F.; PERUGA, A. trends in cervical cancer mortality in the Americas. **Bull Pan Am Health Organ**, 30:290-301, 1996.

ROHR, R. L. Quality Assurance en Gynecologic Cytology. What is practical? **Am J Clin Pathol**, 94:754-7, 1990.

ROSENTHAL, D.L.; ACOSTA, D.; PETERS, R.K. Computer-assisted rescreening of clinically important false negative cervical smears using the PAPNET testing system. **Acta Cytol**, 40:120-6, 1996.

SADEGHI,S.B.; SADEGHI, F.A.; ROBBOY, S.J. Prevalence of dysplasia and cancer of the cervix in a nationwide, planned parenthood population. **Cancer**, 61:2359-61, 1988.

SHIRATA, N.K.; PEREIRA, S.M.M.; CAVALIERE, M.J.; LONGATTO, F.A.; UTAGAWA, M.L. et al. Celularidade dos esfregaços cervicovaginais: importância em programas de garantia de qualidade em citopatologia. **J Bras Ginec**, 108:63-6, 1998.

SIGURDSSON, K. Trends in cervical intra-epithelial neoplásica in Iceland through 1995: Evaluation of targeted age groups and screening intervals. **Acta Obstet Gynecol Scand**, 78:486-92, 1999.

SPIRES, S.E. BANKS, E.R.; WEEKS, H.W.; DAVEY, D.D. Assessment of cervicalvaginal smear adequacy. Bethesda system guidelines reproducibility. **Am J Clin Pathol**, 102:354-9, 1994.

STATISTICAL ANALISYS SYSTEM. **SAS system for Windows**, Institute Inc., Cary, NC, USA, Release 6.12., 1996.

TABBARA, S.O.; SIDAWY, M.D. Evaluation of the 10% rescreen of negative gynecologyc smears as a quality assurance measure. **Diag Cytopathol**, 14:84-6, 1996.

VIZCAINO, A.P.; MORENO, V.; BOSCH, F.X.; MUÑOZ, N.; BARROS-DROS, X. M.; BORRAS, J. et al. International Trends in Incidence of Cervical Câncer: II Squamous-cell carcinoma. **Int. J.Cancer**, 86:429-35, 2000.

VOOIJIS, G.P.; NAUWELAERS, F.A.; ANNIEK, E.R.P.; VAN, A.V. Cytosafe-PLUS: A workstation for screening, supervision, reviewing, quality assurance and education in cytopathology. **Acta Cytol**, 40:90-6, 1996.

WANG, N.; EMANCIPATOR, S.N.; ROSE, P.; RODRIGUEZ, M.; ABDUL-KARIM. F.W. Hitologic follow-up of atypical endocervical cells. Liquid-based, thin-layer preparation vs. conventional Pap smear. **Acta Cytol**, 46:453-7, 2002.

WILBUR, D.C. False negatives in focused rescreening of Papanicolaou smears: how frequently are “abnormal” cells detected in retrospective review of smears preceding cancer or high-grade intraepithelial neoplasia? **Arch Pathol Lab Med**, 121:273-6, 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Manual on the Prevention and Control of Common Cancers. Regional publications –Westerns Pacific Series nº 20, 1998.

ZEFERINO, L.C.; COSTA, A.M.; PANNETA, K.; NEVES-JORGE, J.P. Screening da neoplasia cervical. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 106:415-9, 1996.

ZEFERINO, L.C.; CATHARINO, J.M.R.; ARAUJO, M.A.S.; SILVA, A.C.B.; VEDOATO, S.R.; TMBASCIA, J.K. et al. Desempenho das amostras do canal endocervical e do fundo de saco no diagnóstico da neoplasia do colo uterino. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 22:129-34, 2000.

8. Bibliografia de Normatizações

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4^a ed.,
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade
de Ciências Médicas, Unicamp. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98
(alterada 2002).

9. Anexo

9.1. Anexo 1 – Ficha de requisição e resultado do exame citopatológico



IDENTIFICAÇÃO DO REQUISITANTE

EXAME CITOLÓGICO-PREVENÇÃO DO CÂNCER DO COLO UTERINO

NOME

DUM

INFORMAÇÕES CLÍNICAS RELEVANTES

MENOPAUSA AOS ANOS

- GESTANTE
- VERRUGA VAGINAL
- RADIOTERAPIA PRÉVIA
- CORRIMENTO VAGINAL
- SANGRAMENTO GENITAL
- HISTERECTOMIA
- CAUTERIZAÇÃO ÚLTIMOS 3 MESES

TEMPO DESDE EXAME ANTERIOR (ANOS)

FINALIDADE

- PRIMEIRO EXAME
- <1
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- >5

- ROTINA
- CONTROLE DE EXAME PRÉVIO ALTERADO
- CONTROLE PÓS-TRATAMENTO (DETALHAR EM OBSERVAÇÕES CLÍNICAS)

IDADE DA PACIENTE (ANOS COMPLETOS)

- 10
- 20
- 30
- 40
- 50
- 60
- 70
- 80
- 90
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9

IDADE DE INÍCIO DA ATIVIDADE SEXUAL

- NÃO TEVE ATIVIDADE SEXUAL
- <14
- 14
- 15
- 16
- 17
- 18
- 19
- 20
- 21
- 22
- 23
- 24
- 25
- >25

LOCAL DA COLHEITA

- CANAL CERVICAL
- ECTOCÉRVICE
- FUNDO SACO

Nº da Matrícula

Unidade Atendimento

0	0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3	3
4	4	4	4	4	4	4	4
5	5	5	5	5	5	5	5
6	6	6	6	6	6	6	6
7	7	7	7	7	7	7	7
8	8	8	8	8	8	8	8
9	9	9	9	9	9	9	9

0	0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3	3
4	4	4	4	4	4	4	4
5	5	5	5	5	5	5	5
6	6	6	6	6	6	6	6
7	7	7	7	7	7	7	7
8	8	8	8	8	8	8	8
9	9	9	9	9	9	9	9

DATA DA COLHEITA

RESPONSÁVEL PELA COLHEITA

OBSERVAÇÕES CLÍNICAS

USO EXCLUSIVO DO LABORATÓRIO

RESULTADO

1- QUALIDADE DA AMOSTRA

- 1.1 SATISFATÓRIA
- 1.2- SATISFATÓRIA, MAS LIMITADA POR:
 - AUSÊNCIA DE ELEMENTOS CEL. DA JUNÇÃO ESCAMOCOLUNAR
 - FIXAÇÃO POUCO SATISFATÓRIA
 - OUTROS (ANOTAR EM OBSERVAÇÕES SOBRE O EXAME)
- 1.3- INSATISFATÓRIA:
 - ESFREGAÇO ESCASSO
 - ESFREGAÇO MAL FIXADO
 - ESFREGAÇO PURULENTO
 - ESFREGAÇO HEMORRÁGICO
 - OUTROS (ANOTAR EM OBSERVAÇÕES SOBRE O EXAME)
- REPETIR COLHEITA

2- DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

- CÂNDIDA sp
- TRICHOMONAS VAGINALIS
- GARDNERELLA VAGINALIS "CLUE CELLS"
- MOBILUNCUS sp "COMMA CELLS"
- ACTINOMYCES sp
- SUGESTIVO DE CHLAMYDIA
- VÍRUS DO GRUPO HERPES
- OUTROS (ANOTAR EM OBSERVAÇÕES SOBRE O EXAME)
- NÃO IDENTIFICADO AG. PATOGÊNICOS

3- DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO

- CÉLULAS EPITELIAIS DENTRO DOS LIMITES DE NORMALIDADE
- ALTERAÇÕES CELULARES INFLAMATÓRIAS
- ALTERAÇÕES ACTÍNICAS

3.1- CÉLULAS EPITELIAIS ESCAMOSAS

- ATIPIAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (ASCUS) (VEJA OBSERVAÇÕES SOBRE O EXAME)

3.1.1- LESÃO DE BAIXO GRAU

- EFEITO CITOPÁTICO COMPATÍVEL COM HPV
- NIC 1 (DISPLASIA LEVE)

3.1.2 LESÃO DE ALTO GRAU

- NIC 2 (DISPLASIA MODERADA)
- NIC 3 (DISPLASIA ACENTUADA)
- NIC 3 (Ca "IN SITU")

3.1.3 - CARCINOMA ESCAMOSO INVASIVO

3.2- CÉLULAS EPITELIAIS GLANDULARES

- ATIPIAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (AGUS) (VEJA OBSERVAÇÕES SOBRE O EXAME)

ADENOCA "IN SITU"

ADENOCARCINOMA INVASIVO

3.3- OUTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS

4 - CÉLULAS PRESENTES

- ENDOCERVICAIS
- METAPLÁSICAS
- ENDOMETRIAIS

Nº DA CITOLOGIA

OBSERVAÇÕES SOBRE O EXAME

ETIQUETA

LEITURA

DIA	MÊS	CIT	REV	CIP				
0	0	1	7	0	0	0	0	0
1	1	2	8	1	1	1	1	1
2	2	3	9	2	2	2	2	2
3	3	4	10	3	3	3	3	3
4	4	5	11	4	4	4	4	4
5	5	6	12	5	5	5	5	5
6				6	6	6	6	6
7				7	7	7	7	7
8				8	8	8	8	8
9				9	9	9	9	9

DATA

ASSINATURA CITOTÉCNICO

ASSINATURA REVISOR

ASSINATURA CITOPATOLOGISTA