



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL
E SAÚDE PÚBLICA**

LEONARDO IZIDÓRIO CARDOSO FILHO

**Avaliação dos indicadores de qualidade dos exames citopatológicos
realizados no Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha da
Universidade Federal de Goiás**

Goiânia

2016

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem resarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: [X] Dissertação [] Tese

2. Identificação da Tese ou Dissertação

Nome completo do autor: **LEONARDO IZIDÓRIO CARDOSO FILHO**

Título do trabalho: **Avaliação dos indicadores de qualidade dos exames citopatológicos realizados no Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha da Universidade Federal de Goiás**

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento [X] SIM [] NÃO¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.



Assinatura do autor

Data: **22/ 11/ 2016.**

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

LEONARDO IZIDÓRIO CARDOSO FILHO

**Avaliação dos indicadores de qualidade dos exames citopatológicos
realizados no Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha da
Universidade Federal de Goiás**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título de Mestre em Medicina Tropical e Saúde Pública, concentração em Patologia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Silvia Helena Rabelo dos Santos

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Suelene Brito do Nascimento Tavares

Goiânia

2016

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Cardoso Filho, Leonardo Izidório

Avaliação dos indicadores de qualidade dos exames citopatológicos realizados no Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha da Universidade Federal de Goiás [manuscrito] / Leonardo Izidório Cardoso Filho. - 2016.

xv, 62 f.

Orientadora: Profa. Dra. Silvia Helena Rabelo-Santos; co-orientadora Dra. Suelene Brito do Nascimento Tavares.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), Programa de Pós Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública, Goiânia, 2016.

Bibliografia. Anexos.

Inclui siglas, gráfico, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. controle de qualidade. 2. indicadores de qualidade. 3. câncer do colo do útero. 4. Citopatologia. 5. esfregaço cervical. I. Rabelo-Santos, Silvia Helena, orient. II. Título.

CDU 614

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
 UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
 INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA
 Rua 235, s/n – Setor Universitário - Goiânia/GO – CEP: 74.605-050
 Fones: (62) 3209.6362 - 3209.6102 - Fax: (62) 3209.6363 - e-mail : ppgmtsp.ufg@gmail.com



ATA DA REUNIÃO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE LEONARDO IZIDÓRIO CARDOSO FILHO – Aos seis dias do mês de abril do ano de 2016 (06/04/2016), às 14:00 horas, reuniram-se os componentes da Banca Examinadora: Profs. Dras. SILVIA HELENA RABELO DOS SANTOS, MEGMAR APARECIDA DOS SANTOS CARNEIRO e VERA APARECIDA SADDI, para, sob a presidência da primeira, e em sessão pública realizada no INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA, procederem à avaliação da defesa de dissertação intitulada: “**AVALIAÇÃO DOS INDICADORES DE QUALIDADE DOS EXAMES CITOPATOLÓGICOS REALIZADOS NO CENTRO DE ANÁLISES CLÍNICAS RÔMULO ROCHA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS**”, em nível de **MESTRADO**, área de concentração em **PATOLOGIA**, de auraria de **LEONARDO IZIDÓRIO CARDOSO FILHO**, discente do **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA**, da Universidade Federal de Goiás. A sessão foi aberta pela Orientadora, Profra. Dra. SILVIA HELENA RABELO DOS SANTOS, que fez a apresentação formal dos membros da Banca e orientou o Candidato sobre como utilizar o tempo durante a apresentação de seu trabalho. A palavra a seguir, foi concedida ao autor da dissertação que, em 30 minutos procedeu à apresentação de seu trabalho. Terminada a apresentação, cada membro da Banca argüiu o Candidato, tendo-se adotado o sistema de diálogo sequencial. Terminada a fase de argüição, procedeu-se à avaliação da defesa. Tendo-se em vista o que consta na Resolução nº. 1304/2014 do Conselho de Ensino, Pesquisa, Extensão e Cultura (CEPEC), que regulamenta o Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública a Banca, em sessão secreta, expressou seu Julgamento, considerando o candidato **Aprovado** ou **Reprovado**:

Banca Examinadora

Profa. Dra. Silvia Helena Rabelo dos Santos

Aprovado / Reprovado

Silvia Rabelo

Profa. Dra. Megmar Aparecida dos Santos Carneiro

Aprovado

Profa. Dra. Vera Aparecida Saddi

APROVADO

Em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou o candidato Aprovado (**Habilitado ou não Habilitado**), cumprindo todos os requisitos para fins de obtenção do título de **MESTRE EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA**, na área de concentração em **PATOLOGIA**, pela Universidade Federal de Goiás. Cumpridas as formalidades de pauta, às 16 h 13 min, a presidência da mesa encerrou esta sessão de defesa de tese e para constar eu, KARINY VIEIRA SOARES E SILVA, secretária do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública lavrei a presente Ata que depois de lida e aprovada, será assinada pelos membros da Banca Examinadora e por mim em duas vias de igual teor.

A Banca Examinadora aprovou a seguinte alteração no título da Dissertação:

**CONFERENCE
ORIGINAL**

José Clementino de Oliveira Neto
Assistente em Administração
Pós-Graduação/IPTSP/UFG

Assinatura

J. Clementino

Lei Carneiro

Vera Aparecida Saddi

Kariny Vieira

Profa. Dra. Silvia Helena Rabelo dos Santos (FF/UFG)

Profa. Dra. Megmar Aparecida dos Santos Carneiro (IPTSP/UFG)

Profa. Dra. Vera Aparecida Saddi (PUC/GO)

Secretário da Pós-Graduação:

**Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública
da Universidade Federal de Goiás**

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluno: LEONARDO IZIDÓRIO CARDOSO FILHO

Orientadora: PROF^a. DR^a. SILVIA HELENA RABELO DOS SANTOS

Co-orientadora: PROF^a. DR^a. SUELENE BRITO DO NASCIMENTO TAVARES

MEMBROS:

1. Profa. Dra. Silvia Helena Rabelo dos Santos – Presidente

2. Profa. Dra. Vera Aparecida Saddi

3. Profa. Dra. Megmar Aparecida dos Santos Carneiro

SUPLENTES:

1. Profa. Dra. Valéria de Oliveira

2. Profa. Dra. Lúcia Kioko Hasimoto e Souza

3. Profa. Dra. Mara Rúbia Nunes Teles

Data: 06/04/2016

Out of your vulnerabilities will come your strength.

Sigmund Freud

AGRADECIMENTOS

Ao Todo Poderoso, Senhor Deus do Universo, pela vida e por todas as oportunidades de evolução.

À minha família que, nos momentos de trevas, sempre foi luz.

À Prof.^a Dr.^a Silvia Helena Rabelo dos Santos por acreditar no projeto e me aceitar em sua equipe. Agradeço imensamente pela confiança e aprendizado.

À Prof.^a Dr.^a Suelene Brito do Nascimento pela ajuda irrestrita e apoio incondicional. Serei eternamente grato.

À Nadja Lindany Alves de Sousa Araújo pelo carinho, apoio e dicas preciosas.

À biomédica Maria de Lourdes Batista Siqueira pela parceria, pelo apoio com o arquivo de lâminas e laudos, por cuidar tão bem da seção e pelo carinho com que recebe e auxilia todos os estagiários, mestrandos e doutorandos.

À Prof.^a Dr.^a Andrea Alves Ribeiro pelo suporte, pelos artigos preciosos e pela acolhida.

À Eva Nayssa dos Passos pela ajuda imensurável com o banco de dados.

À Flormaria Sidião Araújo pelo suporte espiritual.

À amiga Antônia Gorete pelo ombro amigo no momento de angústia.

À secretária municipal de saúde de Trindade-GO, Gercilene Ferreira, “Branca”, pelo apoio e oportunidades preciosas.

Às colegas Keila Patrícia de Almeida Carvalho e Kelly Deyse Segati pelo companheirismo e trocas de experiências.

À equipe do Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha pela colaboração.

Aos colegas docentes da Faculdade União de Goyazes, sobretudo o Prof. Dr. Benigno Alberto Moraes da Rocha, pelo incentivo.

Aos secretários do curso de pós-graduação pela atenção e assistência prestadas.

E a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

FIGURAS E ANEXOS	x
QUADROS E TABELAS	xi
SIGLAS E ABREVIATURAS	xii
RESUMO	xiv
ABSTRACT	xv
1. Introdução/Revisão de literatura.....	1
1.1. O HPV e o câncer do colo do útero.....	1
1.2. O exame citopatológico na prevenção do câncer do colo do útero.....	2
1.3. A classificação dos achados citopatológicos	3
1.4. Critérios citomorfológicos para classificação de atipias e lesões intraepiteliais escamosas	4
1.5. Nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos	6
1.6. Qualidade dos exames citopatológicos	8
1.7. Monitoramento da qualidade dos exames citopatológicos.....	11
2. Justificativa	14
3. Objetivos.....	15
3.1. Objetivos gerais	15
3.2. Objetivos específicos.....	15
4. Materiais e métodos	16
4.1. Natureza, local do estudo e população	16
4.2. Desenho do estudo	16
4.3. Critérios de inclusão e exclusão.....	16
4.4. Coleta de dados	17
4.5. Conceitos e variáveis.....	17
4.6. Metodologia.....	21
4.7. Processamento e análise de dados.....	23

4.8. Aspectos éticos	24
5. Resultados.....	25
6. Discussão	32
7. Conclusões.....	38
8. Considerações finais.....	39
9. Referências bibliográficas	40

FIGURAS E ANEXOS

Figura 1. Fluxograma descrevendo as etapas de execução do trabalho	22
Figura 2. Fluxograma da revisão retrospectiva dos esfregaços negativos de mulheres com HSIL ou lesão intraepitelial escamosa mais grave nos anos de 2013 e 2014.....	23
Figura 3. Resultados citopatológicos de NIC 2 de acordo com a faixa etária entre 2007 e 2014	31
Figura 4. Resultados citopatológicos de NIC 3 de acordo com a faixa etária entre 2007 e 2014	31
Parecer Consustanciado do Comitê de Ética em Pesquisa	46
Artigo	50

QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Relação entre as nomenclaturas do câncer do colo do útero e lesões precursoras.....	5
Quadro 2. Critérios citomorfológicos para classificação de atipias de significado indeterminado e lesões intraepiteliais escamosas	6
Quadro 3. Sistema de monitoramento da qualidade do exame citopatológico	9
Quadro 4. Comparaçao dos métodos de controle interno da qualidade em citopatologia ginecológica.....	13
Quadro 5. Nomenclatura brasileira, baseada no Sistema Bethesda, utilizada nos indicadores de qualidade	18
Quadro 6. Indicadores de qualidade.....	19
Quadro 7. Características das lâminas com resultado falso-negativo e fatores obscurecedores.....	30
Tabela 1. Resultados dos exames citopatológicos do colo do útero realizados no Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha, nos anos de 2007 a 2014	27
Tabela 2. Indicadores de qualidade do setor de citopatologia do Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha, nos anos de 2007 a 2014.....	28
Tabela 3. Exames citopatológicos do colo do útero com resultados de NIC 2 e NIC 3 de acordo com a faixa etária, realizados no Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha, nos anos de 2007 a 2014	29
Tabela 4. Revisão retrospectiva de 5 anos de esfregaços negativos de mulheres com diagnóstico em 2013 e 2014 de HSIL ou lesão intraepitelial escamosa mais grave	30

SIGLAS E ABREVIATURAS

AGC	Células Glandulares Atípicas (<i>Atypical Glandular Cells</i>)
AGC-NEO	Células Glandulares Atípicas provavelmente neoplásicas (<i>Atypical Glandular Cells favor Neoplasia</i>)
AGC-SOE	Células Glandulares Atípicas sem outras especificações (<i>Atypical Glandular Cells not Otherwise Specified</i>)
AIS	Adenocarcinoma endocervical <i>in situ</i>
ASC	Células Escamosas Atípicas (<i>Atypical Squamous Cells</i>)
ASC-H	Células Escamosas Atípicas, não Podendo Excluir Lesão de Alto Grau (<i>Atypical Squamous Cells cannot exclude High Grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>)
ASC-US	Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado (<i>Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance</i>)
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CLIA	<i>Clinical Laboratory Improvement Amendments</i>
HPV	Papilomavírus humano (<i>Human Papillomavirus</i>)
HSIL	Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau (<i>High Grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>)
HSILm	Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau microinvasora (<i>High Grade Squamous Intraepithelial Lesion with features suspicious for invasion</i>)
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
IP	Índice de Positividade
LSIL	Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau (<i>Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>)
MEQ	Monitoramento Externo da Qualidade em Citopatologia
MIQ	Monitoramento Interno da Qualidade em Citopatologia
MS	Ministério da Saúde
NIC	Neoplasia Intraepitelial Cervical (<i>Cervical Intraepithelial Neoplasia – CIN</i>)
RFN	Resultados Falso-Negativos
SIL	Lesão Intraepitelial Escamosa (<i>Squamous Intraepithelial Lesion</i>)
SISCAN	Sistema de Informação do Câncer

SISCOLO	Sistema de Informações de Controle do Câncer do Colo do Útero
SITEC	Seção Integrada de Tecnologia em Citopatologia
SUS	Sistema Único de Saúde
UFG	Universidade Federal de Goiás

RESUMO

Introdução: o câncer do colo do útero é a terceira causa de óbito de mulheres por câncer no mundo e sua incidência está ligada ao papilomavírus humano (HPV) de alto risco oncogênico. O diagnóstico citopatológico e o rastreamento dessa doença são feitos por meio da técnica de Papanicolaou. Programas de controle de qualidade têm sido implementados a fim de corrigir erros de diagnóstico, sobretudo no que se refere a resultados falso-negativos. **Objetivo:** avaliar os indicadores do controle interno da qualidade e gestão da qualidade na seção de Citopatologia do Laboratório Rômulo Rocha, da Faculdade de Farmácia, da Universidade Federal de Goiás entre os anos de 2007 a 2014. **Métodos:** todos os resultados dos esfregaços cervicais (retirados do SISCAN – Sistema de Informação Câncer) de mulheres com idade ≥ 15 anos na época da colheita da amostra de Papanicolaou durante janeiro de 2007 a dezembro de 2014. Os resultados finais dos exames Citopatologia foram classificados de acordo com o sistema Bethesda. As variáveis incluídas no banco de dados foram o nome da mulher, data de nascimento e a idade no momento da colheita (15 – 30, 31-40 e > 40 anos). **Resultados:** foram realizados neste período 50.286 exames, sendo 44.386 (91,34%) considerados como negativos para lesão intraepitelial escamosa e 4.209 (8,66%) alterados. O índice de positividade foi de 8,69% (valores esperados entre 3% e 10%); o percentual de exames compatíveis com ASC (*Atypical Squamous Cells* – Células escamosas atípicas), entre os exames satisfatórios (valores esperados entre 4% e 5%) foi 4,12%; o percentual de ASC entre os exames alterados, 47,87%; a razão ASC/SIL (*Squamous Intraepithelial Lesion* – Lesão intraepitelial escamosa) (não superior a 3) foi 0,97 e o percentual de exames compatíveis com HSIL (*High Grade Squamous Intraepithelial Lesion* – Lesão intraepitelial escamosa de alto grau), 2,21%. Os resultados falso-negativos na revisão retrospectiva de 5 anos foi de 4,97%. **Conclusão:** os índices obtidos foram uniformes ao longo dos anos e dentro dos valores preconizados. Isso demonstra a eficiência e linearidade do controle interno de qualidade, refletidas no comprometimento da equipe envolvida na liberação dos laudos citopatológicos, através de educação continuada, cujo objetivo é detectar e corrigir resultados falso-negativos.

Palavras-chave: controle de qualidade; indicadores de qualidade; câncer do colo do útero; Citopatologia; esfregaço cervical.

ABSTRACT

Introduction: cervical cancer is the third cause of women's death by cancer in the world and its incidence is linked to high-risk oncogenic human papillomavirus (HPV). The cytodiagnosis and tracking of the disease are made by the Papanicolaou technique. Quality control programs have been implemented in order to correct errors of diagnosis, particularly with regard to false-negative results. **Objective:** to evaluate the internal quality control indicators and quality management program in the section of cytopathology of a university laboratory in the years 2007-2014. **Methods:** All results of cervical smears tests (taken from the SISCAN – *Sistema de Informação do Câncer* – The Cancer Information System) of women aged ≥ 15 years at the time of Pap smear specimen collection during January 2007 to December 2014. The final results of the cytopathology examinations were classified in accordance with the Bethesda System. The variables included in the database were woman's name, date of birth, and age at time of collection (15–30, 31–40 and >40 years). **Results:** In this period 50,286 tests were carried out, 44,386 (91.34%) being negative for malignancy and 4,209 (8.66%) abnormal. The positivity rate was 8.69%; the percentage of tests consistent with ASC (Atypical Squamous Cells), between satisfactory exams was 4.12%; the percentage of tests compatible with ASC among abnormal tests was 47.87%; the ASC/SIL (Squamous Intraepithelial Lesion) ratio was 0.97 and the percentage of HSIL (High Grade intraepithelial Lesion squamous high degree) between satisfactory tests was 2.21%, and false-negative results in 5-years retrospective review was 4.97%. **Conclusion:** The rates obtained were uniforms over the years and within the recommended values. This demonstrates the efficiency and linearity of the internal quality control, reflected in the commitment of the team involved in, through continuing education, whose goal is to detect and correct false-negative results.

Keywords: quality control, quality indicators, cervical cancer, Cytopathology, cervical smears.

1. INTRODUÇÃO / REVISÃO DA LITERATURA

1.1. O HPV E O CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

O câncer do colo do útero é a terceira neoplasia maligna que mais acomete as mulheres no mundo, ficando atrás apenas do câncer de mama e da colorretal. É a quarta causa *moris* de mulheres por câncer no Brasil (BRASIL, 2015). Sua ocorrência é cerca de duas vezes maior em países em desenvolvimento quando comparada aos países desenvolvidos. Cerca de 530 mil novos casos surgem todos os anos no mundo e anualmente 265 mil mulheres vão a óbito pela doença (WHO, 2015). Nos países da União Europeia são diagnosticados anualmente 34.000 novos casos e 13.000 mortes anualmente (VON KARSA et al., 2015). A doença é a principal forma de neoplasia em dez dos 25 países latino-americanos e uma das principais causas de mortalidade por câncer em mulheres com 68.220 novos casos por ano (GOSS et al., 2013).

A incidência da doença é elevada em mulheres no mundo todo e só no Brasil o câncer do colo do útero é responsável por cerca de 4.800 mortes por ano. A incidência para os anos de 2012 e 2013 no país foi de 17,49 casos a cada 100 mil mulheres; em Goiás a taxa foi de 24,19 e em Goiânia de 31,36 (BRASIL, 2013). Em 2014 foram diagnosticados cerca de 15.590 casos novos, com um risco estimado de 15,3 casos a cada 100 mil mulheres (BRASIL, 2014). Portanto, é uma doença de grande destaque, refletindo a prevalência dos fatores de risco, bem como a ausência e/ou ineficiência de programas de prevenção (MONTEMOR et al., 2007; PIMENTEL et al., 2011).

O papilomavírus humano (HPV), agente infeccioso sexualmente transmissível mais frequentemente diagnosticado, é o principal fator relacionado à etiopatogenia do câncer do colo do útero e de suas lesões precursoras. Mais de 200 tipos de papilomavírus já foram identificados e sequenciados, mais de 60 tipos em vários hospedeiros (mamíferos diversos, tartarugas, cobras e outros répteis) e mais de 150 em humanos. Dos quais, mais de 40 tipos infectam o trato anogenital. As evidências epidemiológicas concluem que aproximadamente 70% dos casos de câncer do colo do útero estão ligados ao HPV 16, 18 e 45 de alto risco oncogênico (DOORBAR et al., 2012, 2015; KENNE et al., 2014; PERALTA et al., 2014). Os tipos 16 e 18 são encontrados na maioria dos casos de carcinoma invasivo do colo do útero (71% dos casos) e os tipos 16, 18 e 45 em 94% dos adenocarcinomas cervicais. (DE SANJOSE et al., 2010).

O câncer do colo do útero é caracterizado pela replicação desordenada e persistente do epitélio de revestimento do útero, com o comprometimento do estroma até a invasão de órgãos e estruturas adjacentes. Trata-se de uma doença de evolução lenta, silenciosa, que pode cursar sem sintomas, na fase inicial, até culminar com sangramento vaginal constante ou após relação sexual, podendo ainda apresentar secreção vaginal anormal e dor abdominal, com queixas urinárias ou intestinais em casos avançados. O diagnóstico se dá, principalmente, por meio do exame citopatológico do colo do útero ou exame de Papanicolaou (BRASIL, 2011).

1.2. O EXAME CITOPATOLÓGICO NA PREVENÇÃO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO

Em 1943, Traut e George Nicholas Papanicolaou publicaram a monografia “Diagnóstico do câncer de útero pelo esfregaço vaginal”. Neste estudo eles mostram a importância do exame e descrevem o método em detalhes, enfatizando as limitações do teste como triagem, necessitando de confirmação histológica (DIAMANTIS et al., 2014).

A razão pela qual o exame citopatológico do colo do útero é eficiente na prevenção da doença deve-se à possibilidade de detecção de uma lesão pré-cancerosa. Tal lesão pode existir no estágio não invasivo por até 20 anos, cujas células anormais podem ser visualizadas no esfregaço. Este é um método muito utilizado em programas de rastreamento do câncer do colo do útero, de simples execução, seguro e aceitável pela mulher. A taxa de efetividade desse rastreamento é avaliada pela redução da incidência da doença, bem como da mortalidade (AMARAL et al., 2006; COELHO et al., 2008).

O sucesso dos programas de rastreamento depende, sobretudo, da cobertura populacional, da qualidade do esfregaço, do tratamento de lesões detectadas e do acompanhamento dessas mulheres (TAVARES et al., 2011). A realização periódica do exame citopatológico continua sendo a estratégia mais utilizada para a prevenção do câncer do colo do útero dentro desses programas. A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda uma cobertura de 80% a 85% da população feminina (BORGES et al., 2012).

A alta cobertura do rastreamento, especialmente nas mulheres sexualmente ativas, é fundamental para a redução da mortalidade por este câncer. A cobertura na América Latina é variável e apenas 50% das mulheres têm sido submetidos ao exame

citopatológico nos três últimos anos. Em alguns países, incluindo Porto Rico e Colômbia, as taxas de cobertura chegam a 72%. Porém, essas taxas podem ser muito baixas em outros países, como, por exemplo, a Bolívia, com 12% e a Nicarágua, com 10%. No México e no Paraguai, aproximadamente 20% das mulheres jamais realizaram o exame, assim como 50% das mulheres na Guatemala (GOSS et al., 2013).

Países com cobertura superior a 50% pelo exame citopatológico, realizado a cada três a cinco anos, apresentam taxas da doença inferiores a 3 mortes por 100 mil mulheres por ano. No Brasil o exame é indicado para mulheres a partir dos 25 anos de idade que já iniciaram atividade sexual. O intervalo recomendado entre os exames é de três anos, após dois exames consecutivos negativos com intervalo anual. Os exames devem seguir até os 64 anos e serem interrompidos quando, após essa idade, as mulheres tiverem, pelo menos, dois exames negativos consecutivos nos últimos cinco anos. Mulheres com mais de 64 anos e que nunca realizaram o exame citopatológico, devem se submeter a dois exames com intervalo de um a três anos. Caso ambos sejam negativos, essas mulheres podem ser dispensadas de exames adicionais (BRASIL, 2011).

Apesar do incontestável papel na redução do câncer do colo do útero nos últimos 50 anos, as dificuldades do método, considerado estratégico, como pode ser verificado na Política Nacional de Atenção Oncológica, estão relacionadas com a adequação das amostras, qualidade de interpretação e sistemas de controle diagnóstico, baixa sensibilidade e crescentes processos judiciais por mulheres que se sentem prejudicadas pelos erros cometidos no rastreamento (NANDA et al., 2000; ANDRADE, 2012; PARK et al., 2015).

Em um cenário de alta prevalência da doença e com os pré-requisitos citados, o exame citopatológico tem desempenho extraordinário, entretanto, a baixa prevalência associada às condições sub-ótimas de qualidade diminuem o desempenho do teste. Por isso, sua acurácia e limitações, sobretudo, no que se refere aos resultados falsos-negativos têm levado a esforços no sentido de desenvolver tecnologias que aumentem principalmente a sensibilidade do método de rastreamento, como por exemplo: a citologia em meio líquido e o teste do DNA do HPV (CONG et al., 2007; MANDELBLATT et al., 2002; CASTRO et al., 2014).

1.3. A CLASSIFICAÇÃO DOS ACHADOS CITOPATOLÓGICOS

Quanto aos achados citológicos, a primeira classificação foi descrita pelo próprio George Papanicolaou, criador do método, e expressa as alterações encontradas no esfregaço por classes: Classe I, células normais ou ausência de células atípicas até a Classe V, conclusiva de malignidade. Em 1962, James Reagan introduziu os termos displasias leve, moderada, severa e carcinoma *in situ* como lesões precursoras do carcinoma invasor, tanto em exames citológicos quanto nos histológicos. Em 1969, estabeleceu-se o conceito de Ralph Richart, que classificou as lesões displásicas em neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC), subdivididas em três graus: NIC 1, 2 e 3 (AGUIAR et al., 2011; BRASIL, 2012; ZEFERINO et al., 2012).

Ao longo do tempo as classificações e nomenclaturas foram sofrendo alterações e grupos distintos de profissionais se reuniram para consolidá-las e aperfeiçoá-las. De 2002 a 2007 vários representantes de países europeus se reuniram para estabelecer as *Diretrizes Europeias para a Garantia de Qualidade no Rastreamento do Câncer do Colo do Útero*, a fim de uniformizar os termos e condutas na Europa, estabelecendo, por exemplo, a revisão rápida de todos os esfregaços negativos no escrutínio de rotina e o pré-escrutínio rápido em um tempo que pode variar de 30 a 120 segundos para cada esfregaço (WIENER et al., 2007).

Em 2002 a Sociedade Britânica de Citopatologia Clínica, numa conferência de consenso, revisou a classificação do Reino Unido, que tinha sido publicada em 1986. Dentre as mudanças propostas, estabeleceu-se o termo “discariose” para células escamosas alteradas (DENTON et al., 2008).

1.4. CRITÉRIOS CITOMORFOLÓGICOS PARA CLASSIFICAÇÃO DE ATIPIAS E LESÕES INTRAEPITELIAIS ESCAMOSAS

A classificação mais utilizada e difundida é o *Sistema Bethesda*, que após reunião com profissionais multidisciplinares, envolvidos com o câncer do colo do útero, na cidade de Bethesda, Estados Unidos da América, em 1988, com outro encontro em 2001 e 2014, estabeleceu unificar os critérios citopatológicos em qualquer laboratório do mundo. No Sistema Bethesda a expressão “diagnóstico” é substituída por “interpretação” ou “resultado” no laudo porque há o consenso de que o exame citopatológico deve ser considerado, primariamente, como teste de rastreamento. Isso fornece interpretação que leve a um diagnóstico (NAYAR; WILBUR, 2015), introduzindo, também, os diagnósticos que expressam as dúvidas dos citopatologistas,

consolidando os termos células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) e células escamosas atípicas não podendo excluir lesão de alto grau (ASC-H). O Quadro 1 mostra a relação entre as nomenclaturas ao longo do tempo e o Quadro 2 mostra os critérios citomorfológicos para classificar as lesões.

Quadro 1. Relação entre as nomenclaturas do câncer do colo do útero e lesões precursoras

Classificação	Ano	Sem evidência de doença	Atipias indefinidas	Lesões de baixo grau	Lesões de alto grau	Carcinoma invasor
Papanicolaou (c)	1943	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV	Classe V
Reagan e Patten (h)	1962	-	-	Displasia leve	Displasia moderada ou carcinoma <i>in situ</i>	Carcinoma invasor
Richart (h)	1969	-		NIC 1	NIC 2 ou 3	Carcinoma invasor
Richart modificada (h)	1988	-	-	NIC de baixo grau	NIC de alto grau	Carcinoma invasor
Sistema Bethesda (c)	2001	Negativo para lesão intraepitelial	ASC-US ou ASC-H	LSIL	HSIL	Carcinoma invasor

(c) = classificação citológica; (h) = classificação histológica

Fonte: adaptado de ZEFERINO et al., 2012

Quadro 2. Critérios citomorfológicos para classificação de atipias de significado indeterminado e lesões intraepiteliais escamosas

ASC-US	Núcleos aproximadamente de 2,5 a 3 vezes o tamanho da área do núcleo de uma célula escamosa normal intermediária. Proporção núcleo/citoplasma (N/C) ligeiramente aumentada. Hipercromasia nuclear mínima e irregularidade na distribuição da cromatina ou da forma nuclear. Anormalidades nucleares associadas a citoplasma orangeófilo denso
ASC-H	Padrão de pequenas células com altas proporções N/C: Células usualmente ocorrem isoladamente ou em pequenos grupamentos, de menos de 10 células, podem estar dispersas em muco em esfregaços convencionais. Células de tamanho de células metaplásicas com núcleos de 1,5 a 2,5 vezes que as normais. As anormalidades nucleares como hipercromasia, irregularidade da cromatina e formas nucleares anormais com irregularidades focais podem favorecer uma interpretação de HSIL. Padrão “ <i>Crowded Sheet</i> ” (lençóis com sobreposição): Grupamentos de células sobrepostas apresentando núcleos com perda de polaridade. Citoplasma denso, células de forma poligonal e fragmentos celulares com bordas lisas que favorecem a interpretação para células escamosas atípicas.
LSIL	Células com citoplasma com contornos bem definido e abundante. Aumento nuclear maior ou igual a 3 vezes, quando se compara a uma célula escamosa intermediária. Binucleação ou multinucleação e contorno nuclear liso ou levemente irregular. Cromatina finamente granular, distribuída uniformemente pelo núcleo, ligeiramente condensada, conferindo ao núcleo leve hipercromatismo. A presença de halo perinuclear (coilócitos – efeito citopático do HPV) de contornos acentuados.
HSIL	Pequenos grupos de células ou isoladas. Alterações em células imaturas (parabasais e metaplásicas). Hipercromasia. Aumento da relação N/C. Cromatina mais granulosa e irregular. Bordas celulares angulares ou ovaladas. Multinucleação.
AGC-SOE	Células em camadas, blocos e rosetas com agrupamentos e sobreposição nuclear. Pode-se observar um alargamento nuclear de até 3 a 5 vezes a área dos núcleos endocervicais normais. Evidências de moderada hipercromasia. Pode haver nucléolos. Raras figuras mitóticas. Citoplasma pode apresentar abundante, proporção N/C aumentada. Bordas celulares distintas discerníveis.
AGC-NEO	Células aparecem em camadas, blocos e rosetas com agrupamentos e sobreposição nuclear. Grupos celulares raros podem apresentar rosetas em “plumagem”. Núcleos aumentados com alguma hipercromasia. Podem-se observar mitoses ocasionais. Proporção N/C aumentada. Citoplasma diminuído e bordas celulares podem ser mal definidas.

Fonte: adaptado de NAYAR; WILBUR, 2015

1.5. NOMENCLATURA BRASILEIRA PARA LAUDOS CITOPATOLÓGICOS

Na *Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos*, baseada no Sistema Bethesda, a adequabilidade da amostra é definida como satisfatória ou insatisfatória. Uma amostra é considerada insatisfatória quando a leitura microscópica estiver prejudicada por material acelular ou hipocelular (menos de 10% do esfregaço) ou por presença de fatores obscurecedores como hemácias, piócitos, artefatos de dessecamento, contaminantes externos ou intensa sobreposição celular em mais de 75% do esfregaço. Ainda, processo inflamatório e artefatos de fixação, bem como fatores como a citólise e infecção microbiana podem interferir negativamente nas características do esfregaço. Já a amostra satisfatória é aquela cujas células estão em quantidade suficiente e apresentem células do colo do útero, do canal endocervical e/ou da zona de transformação, bem distribuídas, fixadas e coradas, de tal modo que sua observação permita a conclusão do resultado (BRASIL, 2012; ZEFERINO, 2006).

A zona de transformação pode ser definida como uma área de epitélio recém-formado entre a junção escamocolunar (JEC) original no orifício externo até a JEC recém-formada. Este epitélio é metaplásico, sendo o mais suscetível às agressões e tem um elevado índice proliferativo (HWANG et al., 2012).

A citopatologia é universalmente o método mais utilizado para a detecção de lesões intraepiteliais cervicais, entretanto se não executada adequadamente nos padrões de controle de qualidade, o índice de resultados falso-negativos é alto (TAVARES et al., 2014). O Ministério da Saúde do Brasil, através do Projeto de Lei nº. 231/2011, após avaliação tecnológica e estudo de custo-efetividade da incorporação da vacina anti-HPV no Programa Nacional de Imunização (PNI), estabeleceu os procedimentos e critérios necessários e implantou a vacinação anti-papilomavírus humano no país, baseado no PNI (BRASIL, 2013).

O resultado falso-negativo em citopatologia é o grande problema de qualidade na prática atual. Nos últimos anos, várias estratégias para evitar resultados falso-negativos foram discutidas como a revisão rápida, o pré-escrutínio rápido e revisões de 10% dos casos negativos foram algumas das opções que surgiram para tentar resolver este problema recorrente (LONGATTO-FILHO; SCHMITT, 2007). As taxas de resultados falso-negativos podem variar de 2% a 50% e fazem com que o exame citopatológico receba inúmeras críticas, levando a questionamentos sobre sua validade em programas de rastreamento do câncer do colo do útero, como o Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero, do Ministério da Saúde do Brasil.

Esses resultados falso-negativos têm a colheita inadequada da amostra como a principal responsável em cerca de 20% a 39% dos casos, devido à escassez ou não-representatividade de células neoplásicas e a erros de escrutínio, que correspondem de 10% a 67% dos casos. (TAVARES et al., 2007). Existem importantes implicações tanto na maneira com que os resultados falso-negativos são detectados como nos efeitos que estes exames terão na qualidade geral da prática da citopatologia, sendo necessário maiores esforços para minimizar sua incidência (ARCURI et al., 2002).

Em torno de 30% dos cânceres do colo do útero são de erros de amostragem e de interpretação. Exemplos desses erros incluem a não colheita de células da zona de transformação, esfregaços mal preparados, má fixação, artefatos ou aglomerados de células e inexperiência do escrutinador para detectar células anormais na lâmina, levando a resultados falso-negativos (GUPTA et al., 2013). Além da inexperiência, outro fator que depõe contra o escrutinador é a carga excessiva de trabalho e a fadiga. O esforço para reduzir o número de casos de câncer devido a estes erros serviu como catalisador para o desenvolvimento de novas tecnologias de rastreamento, como a biologia molecular (NUOVO et al., 2001; TAVARES et al., 2007, 2011).

1.6. QUALIDADE DOS EXAMES CITOPATOLÓGICOS

Em conformidade com a legislação brasileira (RDC 302/2005/ANVISA), programas de controle interno e externo da qualidade devem ser implementados e executados a contento nos laboratórios clínicos, a fim de detectar erros diagnósticos, contemplando todas as etapas do processo, sobretudo no que se refere à diminuição de resultados falso-negativos, 20% dos quais são atribuídos a falhas de escrutínio. Portanto esses programas visam melhorar a acurácia e a confiabilidade dos laudos citopatológicos (AMARAL et al., 2006; TAVARES et al., 2009).

O sistema de monitoramento da qualidade compreende um conjunto de ações, que deve abranger todas as etapas do processo, desde a colheita até a liberação do laudo e arquivamento da lâmina. A gestão da qualidade visa acompanhar e avaliar os procedimentos dos exames citopatológicos do colo do útero, o que permite eleger áreas em que seja possível planejar e implementar ações corretivas, bem como melhorias. As etapas incluem a fase pré-analítica, que compreende a colheita da amostra, sua recepção e o cadastro da mesma, observando os critérios de rejeição e aceitação (como a identificação da lâmina, o acondicionamento adequado, material insuficiente ou sem

fixação prévia) e o processamento da amostra (coloração e montagem da lâmina com verniz e lamínula).

A fase analítica contempla a análise microscópica dos esfregaços, o controle interno da qualidade do escrutínio, que inclui os métodos de revisão, carga de trabalhado, concentração, educação continuada e a fase pós-analítica, que prioriza a emissão do laudo, o arquivamento dos registros e da lâmina (AMARAL; PALHANO, 2012; BRASIL, 2012a).

O sistema de monitoramento da qualidade do exame citopatológico deve incluir combinações apropriadas de atividades, tais como as descrita no Quadro 3.

Quadro 3. Sistema de monitoramento da qualidade do exame citopatológico.

- registro escrito de rotinas e procedimentos;
- revisão hierárquica;
- revisão dos esfregaços positivos;
- revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos (R-10%);
- revisão dos esfregaços selecionados com base em critérios clínicos de risco (RCCR);
- revisão rápida de 100% dos esfregaços negativos (RR-100%);
- pré-escrutínio rápido de todos os esfregaços (PER);
- revisão retrospectiva dos exames negativos prévios de mulheres com lesão de alto grau ou lesão mais grave;
- correlação do resultado do exame citopatológico com os resultados histológicos;
- participação em programa de monitoramento externo da qualidade;
- participação em comparações inter labororiais;
- programas de auto avaliação e aprimoramento individual;
- sistema de monitoramento da qualidade;
- desenvolvimento e implantação do sistema de indicadores da qualidade;
- consultas internas e externas apropriadas;
- teste de proficiência;
- educação continuada e qualificação de pessoal.

Fonte: adaptado de BRASIL, 2012

O controle de qualidade no setor de citopatologia se baseia em técnicas de detecção, correção e redução de deficiências no processo. Proporciona o aperfeiçoamento dos procedimentos da seção e minimiza a ocorrência de erros de interpretação. Existem duas vertentes de controle de qualidade em citopatologia: o Monitoramento Interno da Qualidade (MIQ) e o Monitoramento Externo da Qualidade (MEQ). Por meio do MIQ, é possível identificar se o material coletado apresentou problemas por causas anteriores à sua entrada na seção ou por problemas relacionados aos procedimentos do próprio laboratório (BORTOLON et. al, 2012).

A Portaria GM/MS nº 3.388 de 30 de dezembro de 2013 redefine a Qualificação Nacional em Citopatologia (QualiCito) na prevenção do câncer do colo do útero, no âmbito da Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas. Consiste na definição de padrões de qualidade e na avaliação da qualidade do exame citopatológico do colo do útero por meio do acompanhamento do desempenho dos laboratórios públicos e privados prestadores de serviços para o Sistema Único de Saúde (SUS). A QualiCito é executada pelo cumprimento dos critérios estabelecidos para avaliação da qualidade e contratação dos laboratórios, por meio do MIQ e MEQ, promovendo, principalmente, a melhoria contínua da qualidade dos exames citopatológicos ofertados à população (BRASIL, 2013b).

Nos Estados Unidos da América, a CLIA (*Clinical Laboratory Improvement Amendments*) 1988. preconizou a revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos, bem como os negativos prévios de mulheres com lesão intraepitelial escamosa ou lesão mais grave como ferramenta de controle da qualidade. É também utilizada a taxa de proporção de resultados falsos-negativos (ASC, 2010). Na Europa, especialmente no Reino Unido, a revisão rápida de 100% foi introduzida desde a década de 1990 como método de controle interno da qualidade. Esse método consiste em revisar rapidamente todos os esfregaços classificados previamente como negativos no escrutínio de rotina. Após a revisão rápida, os esfregaços identificados como suspeitos são revisados detalhadamente por um profissional experiente que definirá o resultado final (PAJTLER et al., 2006).

No Brasil, como parte das ações do MIQ, recomenda-se que após o escrutínio de rotina, os esfregaços citopatológicos devam ser submetidos a uma revisão como: a revisão de pelos menos 10% dos exames realizados na rotina e critérios clínicos; revisão

rápida de 100% dos esfregaços negativos e insatisfatórios e o pré-escrutínio rápido de todos os esfregaços (BRASIL, 2012b).

1.7. MONITORAMENTO DA QUALIDADE DOS EXAMES CITOPATOLÓGICOS

A gestão interna da qualidade no setor de citopatologia deve ser realizada regularmente, com o objetivo é emitir laudos corretos por meio de diferentes métodos de revisão para monitorar a qualidade dos exames citopatológicos, cabendo ao laboratório implementar na rotina aqueles que propiciem melhoria da qualidade diagnóstica, visando à redução dos resultados falso-negativos e falso-positivos (AMARAL; PALHANO, 2012).

Ainda que existam normas estabelecidas de monitoramento da qualidade dos exames citopatológicos, a maioria dos laboratórios brasileiros apresenta indicadores de qualidade abaixo do esperado.

Os principais indicadores avaliados são: índice de positividade; percentual de exames compatíveis com lesão intraepitelial escamosa de alto grau; percentual de exames compatíveis com atipias de significado indeterminado em células escamosas; razão das atipias escamosas de significado indeterminado e lesões intraepiteliais escamosas (BORTOLON, 2012).

Entre esses indicadores, os índices de positividade e de detecção de lesão de alto grau (HSIL/satisfatórios) abaixo do recomendado são indicativos de resultados falso-negativos e/ou subavaliação das alterações observadas, demonstrando a necessidade de medidas de controle interno e a participação dos laboratórios em programas de controle externo da qualidade (ÁZARA; ARAÚJO, 2014).

Existem vários métodos ou ações de controle interno da qualidade, tais como a análise da correlação cito-histológica, revisão retrospectiva de exames, adequação da amostra, qualificação dos profissionais e educação continuada. Os principais métodos empregados em citopatologia são: revisão dos esfregaços por critérios clínicos de risco, que consiste na revisão de todos os esfregaços negativos no escrutínio de rotina com indicação de alterações observadas a partir de informações clínicas relevantes e/ou antecedentes e sintomas referidos pela mulher; revisão retrospectiva de 5 anos dos esfregaços prévios negativos em mulheres com lesão intraepitelial escamosa ou lesão mais grave; correlação entre os resultados citológicos e histológicos, cuja correlação

cito-histológica só tem valor quando as amostras para ambos os exames forem colhidas no mesmo momento, pois, caso contrário, diferenças no diagnóstico cito-histológico poderão ocorrer devido à regressão ou progressão da lesão; revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos do escrutínio de rotina; revisão de 100% dos esfregaços; revisão dos esfregaços negativos utilizando a automação; revisão rápida de 100% dos esfregaços negativos e insatisfatórios e pré-escrutínio rápido de todos os esfregaços (TAVARES et al., 2007, 2011). As vantagens e desvantagens dos métodos estão apresentadas no Quadro 4.

Quadro 4. Comparação dos métodos de controle interno da qualidade em citopatologia ginecológica

Método	Vantagem	Desvantagem
Revisão dos esfregaços por critérios clínicos de risco	Mais sensível que a revisão aleatória de 10%	Só são revisados esfregaços com informações clínicas
Revisão retrospectiva de 5 anos dos esfregaços prévios negativos em mulheres com lesão intraepitelial escamosa ou lesão mais grave	Permite identificar as causas de resultados falso-negativos e fornece subsídios para planejamento e exercício de educação continuada	Resultados falso-negativos detectados retrospectivamente
Correlação entre os resultados citológicos e histológicos	Aprimoramento do diagnóstico citológico e detecção de lesão em esfregaços com má representatividade celular	As amostras para ambos devem ser colhidas no mesmo momento e aplicável em casos de submissão à biópsia
Revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos do escrutínio de rotina	Auxílio no monitoramento da qualidade interna da seção de citopatologia	Pouco eficiente em detectar resultados falso-negativos, pois apenas 10% dos esfregaços serão revisados
Revisão de 100% dos esfregaços	Dupla análise de todos os esfregaços	Demandar mais tempo de trabalho e recursos
Revisão dos esfregaços negativos utilizando a automação	Detecção de células atípicas mesmo quando escassas	Alto custo
Revisão rápida de 100% dos esfregaços negativos e insatisfatórios	Fornece subsídios para planejamento de educação continuada e avaliação individual de desempenho	Esfregaços falso-positivos não serão revisados
Pré-escrutínio rápido de todos os esfregaços	Permite avaliação individual de desempenho e estimar a sensibilidade relativa em comparação ao escrutínio de rotina	Demandar mais tempo de trabalho e altos índices de resultados falso-positivos

Fonte: adaptado de TAVARES et al., 2007

Diante do exposto é importante analisar e avaliar o desempenho dos métodos de controle interno da qualidade dos exames citopatológicos para o monitoramento constante da qualidade interna dos resultados realizados no setor de citopatologia.

2. JUSTIFICATIVA

Considerando a Portaria conjunta nº 92/SPS/SAS, de 16 de outubro de 2001, no art. 3º que determina a execução do monitoramento interno e externo da qualidade em citopatologia para prestadores de serviço do Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2012a), o Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha, da Faculdade de Farmácia, da Universidade Federal de Goiás, implantou o sistema de garantia da qualidade dos exames citopatológicos com o objetivo de garantir a qualidade dos exames realizados pelo setor. Os processos realizados através de análises da quantificação e registro nas diferentes etapas do processo, desde o recebimento das amostras até a emissão do laudo, são rotineiramente acompanhados. Tais processos são importantes para avaliar o desempenho dos profissionais envolvidos em todas as etapas, incluindo a interpretação dos esfregaços e sua expertise no decorrer do tempo, bem como sua dedicação aos processos de educação continuada.

É importante destacar que os resultados deste estudo poderão fornecer informações sobre os benefícios da utilização dos métodos de controle da qualidade no que diz respeito aos índices obtidos em relação aos diagnósticos realizados pelo setor e fornecer os dados obtidos para a realização de outros estudos.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVOS GERAIS

Avaliar os indicadores internos da qualidade no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2014 e verificar o desempenho da Seção de Citopatologia do Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar o índice de positividade dos exames citopatológicos;
- Analisar o percentual de exames compatíveis com células escamosas atípicas entre os exames satisfatórios;
- Avaliar o percentual de exames compatíveis com células escamosas atípicas entre os exames alterados;
- Analisar a razão entre o número de exames compatíveis com células escamosas atípicas e o número de exames classificados como lesões intraepiteliais;
- Verificar o percentual de exames compatíveis com lesão intraepitelial de alto grau;
- Estimar a prevalência de resultados falso-negativos identificados pela revisão retrospectiva dos exames negativos de mulheres com lesão intraepitelial escamosa de alto grau ou lesão mais grave;
- Estimar a prevalência de neoplasia intraepitelial cervical (NIC 2 e NIC3) por faixa etária.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. NATUREZA, LOCAL DO ESTUDO E POPULAÇÃO

Este estudo foi realizado no setor de citopatologia do Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha, da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás, em Goiânia, utilizando o banco de dados do Sistema de Informações de Controle do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO). Fundado em maio de 1971, o laboratório de constitui um dos Centros Complementares da Faculdade de Farmácia da UFG e desenvolve atividades diversificadas de ensino, pesquisa e extensão.

Atende em média 100 pacientes por dia, encaminhados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), realizando exames complementares nas áreas de: citopatologia, microbiologia, micologia, hematologia, parasitologia, bioquímica, uranálise, sorologia, hormônios, marcadores tumorais e toxicologia. O Laboratório obtém o grau de "Excelente" no quesito qualidade pelo PNCQ (Programa Nacional de Controle de Qualidade) da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC).

Os esfregaços foram provenientes de mulheres atendidas nas Unidades Básicas de Saúde dos distritos sanitários Leste Universitário e Campinas Centro, do município de Goiânia e das Unidades Básicas de Saúde dos municípios Amaralina, Alto Horizonte, Araguapaz, Campinorte, Colinas do Sul, Hidrolândia, Mara Rosa, Mozarlândia, Niquelândia, Nova Iguaçu, do interior do Estado de Goiás.

4.2. DESENHO DO ESTUDO

Este é um estudo retrospectivo, descritivo, cujos dados foram constituídos pelos resultados dos exames citopatológicos do colo do útero, realizados no Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha, no período de 01 de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2014.

4.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos os resultados dos exames citopatológicos do colo do útero de mulheres cujos laudos foram emitidos a partir de janeiro de 2007 a dezembro de 2014, que possuíam idade igual ou superior a 15 anos na data da colheita da amostra. Mulheres que possuíam idade inferior a 15 anos na data da colheita da amostra e

mulheres que não foram atendidas nos respectivos centros incluídos no estudo foram excluídas.

4.4. COLETA DE DADOS

As informações foram coletadas em laudos emitidos no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2014 dos arquivos do Sistema de Informação do Câncer (SISCAN). Este sistema foi criado pela parceria entre a Coordenação-Geral de Atenção às Pessoas com Doenças Crônicas, do Departamento de Atenção Especializada e Temática (CGAPDC/DAET), do Ministério da Saúde e o INCA (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva) para auxiliar na estruturação do Viva Mulher (Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e Mama). Este programa é um dos principais instrumentos que auxiliam na consolidação das ações do programa de controle de câncer do colo do útero no Brasil, cujas informações são alimentadas a partir do momento em que as mulheres são inseridas no sistema para a realização do exame citopatológico. O SISCAN coleta e processa as informações sobre a identificação da mulher e os laudos dos exames citopatológicos e histopatológicos, fornecendo, dessa maneira, dados para o monitoramento externo da qualidade dos exames, e assim orientando os gerentes estaduais do programa sobre a qualidade dos laboratórios responsáveis pela realização dos exames citopatológicos nos municípios brasileiros (BRASIL, 2008).

Os dados foram coletados e relacionados de acordo com o preconizado pelo *Manual de Gestão da Qualidade para Laboratório de Citopatologia* (BRASIL, 2012). As informações foram estratificadas por ano (2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013 e 2014) e analisadas separadamente e em conjunto.

4.5. CONCEITOS E VARIÁVEIS

Quadro 5. Nomenclatura brasileira, baseada no Sistema Bethesda, utilizada nos indicadores de qualidade

AGC (<i>Atypical Glandular Cells</i>) – Células Glandulares Atípicas
AIS – Adenocarcinoma <i>in situ</i>
ASC (<i>Atypical Squamous Cells</i>) – Células Escamosas Atípicas
ASC-H (<i>Atypical Squamous Cells cannot exclude High Grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>) – Células Escamosas Atípicas, não Podendo Excluir Lesão de Alto Grau
ASC-US (<i>Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance</i>) – Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado
HSIL (<i>High Grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>) – Lesão intraepitelial escamosa de alto grau
LSIL(<i>Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>) – Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau
SIL (<i>Squamous Intraepithelial Lesion</i>) – Lesão intraepitelial escamosa

Quadro 6. Indicadores de qualidade

Variáveis-desfecho	Fórmula	Descrição
Índice de positividade (IP)	$\frac{\text{Nº DE EXAMES ALTERADOS} \times 100}{\text{TOTAL DE EXAMES SATISFATÓRIOS}}$	Percentual de exames classificados como alterados (ASC-US; ASC-H; LSIL; HSIL; HSIL não podendo excluir microinvação; carcinoma epidermoide invasor; AGC; AIS, adenocarcinoma invasor, células atípicas de origem indefinida e outras neoplasias) entre os satisfatórios. O índice de positividade expressa a prevalência de alterações celulares nos exames e a sensibilidade do processo do rastreamento em detectar lesões na população examinada. Deve ser analisado em conjunto com os indicadores referentes às atipias de significado indeterminado. Os resultados do IP são categorizados em: muito baixo (IP abaixo de 2%); baixo (IP entre 2% e 2,9%); esperado (IP entre 3% e 10%); acima o esperado (IP acima de 10%, levando em consideração que tais prestadores podem atender serviços de referência secundária em patologia cervical)
Percentual de exames compatíveis com ASC entre os exames satisfatórios	$\frac{\text{Nº DE EXAMES COM ASC-US E ASC-H} \times 100}{\text{TOTAL DE EXAMES SATISFATÓRIOS}}$	Compõem os casos de dúvida diagnóstica, no qual os achados citológicos são insuficientes para o diagnóstico de lesão intraepitelial. Incluem os casos de ASC-US e ASC-H. Espera-se que, cerca de, no máximo, 4% a 5% de todos dos exames sejam classificados como ASC.
Percentual de exames compatíveis com ASC entre os exames alterados	$\frac{\text{Nº DE EXAMES COM ASC-US E ASC-H} \times 100}{\text{TOTAL DE EXAMES ALTERADOS}}$	Este indicador deve ser avaliado em conjunto com o IP. Seu resultado deve ser menor que 60% dos exames alterados.
Razão ASC/SIL	$\frac{\text{Nº DE EX. COMPATÍVEIS COM ASC-US E ASC-H}}{\text{NÚMERO DE EXAMES COM LSIL E HSIL}}$	Seu resultado não deve ser superior a três
Percentual de exames compatíveis com HSIL entre os exames satisfatórios	$\frac{\text{Nº DE EXAMES HSIL} \times 100}{\text{TOTAL DE EXAMES SATISFATÓRIOS}}$	Este indicador mede a capacidade do laboratório de detectar lesões verdadeiramente precursoras do câncer do colo do útero, ou seja, as HSIL. Seu resultado deve ser maior ou igual a 0,4%.

Taxa de resultados falso-negativos do exame citopatológico do laboratório	<u>Nº DE RESULTADOS ALT. APÓS REVISÃO</u> x 100 RESULTADO ATUAL DE HSIL OU MAIS GRAVE	Descrito pelo razão entre o número de resultados alterados após revisão dos esfregaços negativos e o número de resultados liberados como negativos em mulheres com resultado atual de lesão de alto grau ou lesão mais grave multiplicado por 100. Variando de 2% a 50%
Percentual de exames insatisfatórios em relação aos exames realizados	<u>TOTAL DE EXAMES INSATISF.</u> x 100 TOTAL DE EXAMES REALIZADOS	Resultado esperados <5%

Fonte: adaptado de BRASIL, 2012.

4.6. METODOLOGIA

Primeira etapa:

Todos os dados inseridos no SISCOLO, no setor de citopatologia do Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha, no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2014, foram exportados para a planilha Excel, da Microsoft Office 2010®, como ilustrado na Figura 1, da seguinte maneira: inicialmente foram integralmente exportados, mês a mês, os dados referentes ao período de janeiro de 2007 a fevereiro de 2014, uma vez que àquela data estes dados já estavam disponibilizados no SISCOLO; os dados dos meses de março a dezembro de 2014 foram digitados manualmente em um banco de dados criado no programa Epi Info™ 3.5.1 e exportado posteriormente para a planilha Excel.

Isto foi necessário, pois o programa SISCOLO passou a ser um sistema de acesso *online*, SISCAN, o qual não está totalmente finalizado e não permite, ainda, a exportação de dados. Após completar a inserção de dados no banco e de acordo com as variáveis que seriam estudadas, foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão. Finalmente foi avaliado o nível da qualidade do exame citopatológico realizado pelo laboratório de acordo com os indicadores da qualidade: IP; percentual de exames compatíveis com ASC entre os exames satisfatórios; percentual de ASC entre os exames alterados; razão ASC/SIL; percentual de exames compatíveis com HSIL e percentual de exames insatisfatórios.

Segunda etapa:

Selecionaram-se todos os resultados compatíveis com HSIL ou lesão intraepitelial escamosa mais grave no período de janeiro de 2013 e dezembro de 2014 para determinar a taxa de resultados falso-negativos identificados na revisão retrospectiva. Com base nessa relação, foram identificados para cada mulher, com resultado alterado, os esfregaços com resultado negativos nos últimos cinco anos a contar da data da coleta do exame alterado. Os esfregaços com resultados negativos foram, então, separados para revisão. Portanto, aquele laudo com diagnóstico de lesão de alto grau ou lesão mais grave (lesões microinvasivas) liberado no ano de 2013 e 2014, cuja mulher tinha laudos anteriores negativos nos últimos cinco anos, tiveram suas lâminas revisadas por dois citopatologistas. Essa revisão avaliou as seguintes variáveis: número do exame; ano da coleta; iniciais da mulher; epitélios representados no esfregaço (escamoso, glandular e/ou metaplásico); agente infeccioso; resultados do revisor 1, do revisor 2 e do revisor 3 (responsável pelo consenso) e observações

relevantes quanto a fatores obscurecedores. Quando houve discordância entre o resultado da revisão e o resultado original, um terceiro citopatologista revisou esse esfregaço. Se todos os revisores concordaram, este foi considerado o diagnóstico final. Quando houve discordâncias entre os revisores, o diagnóstico final foi definido em uma reunião de consenso. Todas as etapas do estudo foram realizadas às cegas, exceto a reunião de consenso.



Figura 1. Fluxograma descrevendo as etapas de execução do trabalho.

Nos anos de 2013 e 2014, 471 mulheres tiveram resultado de HSIL ou lesão intraepitelial escamosa mais grave. Dessas 141 tinham resultado citopatológico considerados como negativos nos cinco anos anteriores ao resultado de HSIL ou lesão mais grave. Foram resgatados e analisados 181 desses esfregaços e revisados por dois citopatologistas (Tabela 4). Os discordantes, revisados por um terceiro citopatologista. Os eventos ocorreram como descritos no Fluxograma (Figura 2).

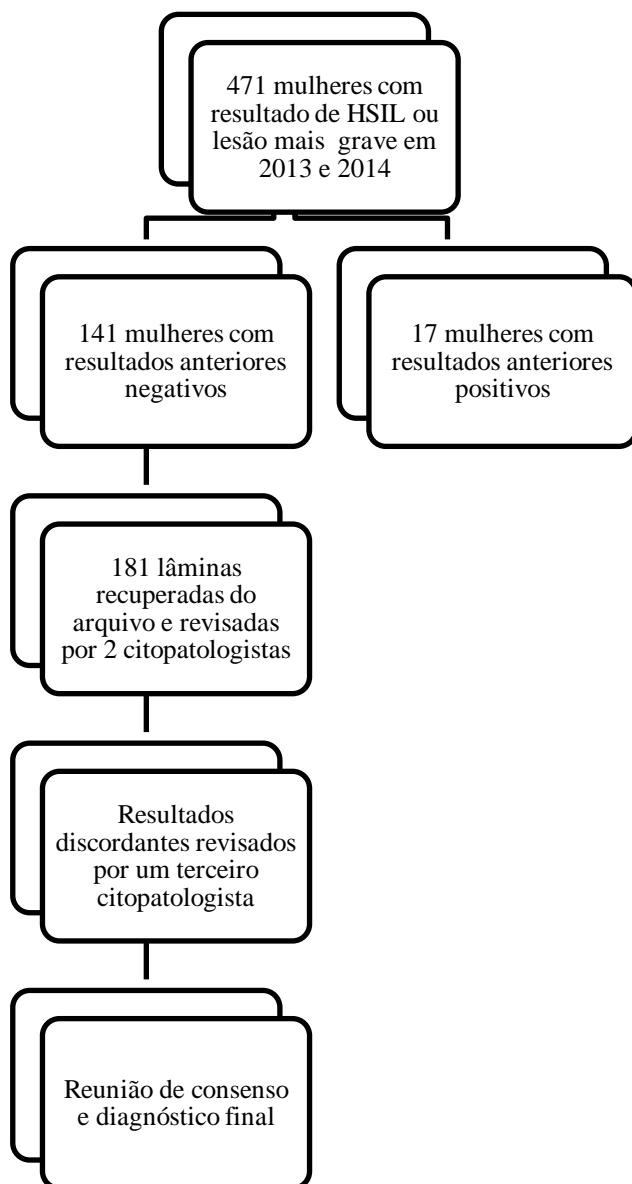


Figura 2. Fluxograma da revisão retrospectiva dos esfregaços negativos de mulheres com HSIL ou lesão intraepitelial escamosa mais grave nos anos de 2013 e 2014.

4.7. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Os resultados dos exames citopatológicos inseridos no SISCAN foram exportados para o programa Excel, utilizando o programa PESQ SISCOLO-SMS 1.0 versão 5.1. Os dados foram exportados mês a mês, de janeiro de 2007 a fevereiro de 2014 para o Excel e de março a dezembro de 2014 foram digitados manualmente em um banco de dados criado no programa Epi Info, que posteriormente também foram exportados para o Excel e em seguida tabulados para formar um banco com laudos emitidos entre janeiro de 2007 e dezembro de 2014.

As variáveis que compuseram o banco foram: nome da mulher, data de nascimento, idade no momento da coleta divididas em três grupos (15 a 30 anos, 31 a 40 anos, acima de 40 anos), Unidade Básica de Saúde, data da coleta (mês e ano), data da liberação do laudo e resultado do exame citopatológico (classificado de acordo com Nomenclatura Brasileira para Laudo Citopatológicos, edição de 2012, e de acordo com Richart). Para a revisão retrospectiva, selecionaram-se todas as mulheres que em 2013 e 2014 tiveram um laudo de HSIL ou lesão mais grave. Uma busca foi feita no SISCOLO por registros anteriores desta mulher nos últimos cinco anos, com resultados negativos. Esses registros foram colocados numa planilha do Excel e então as lâminas foram resgatadas dos arquivos. O mesmo foi feito para as mulheres com laudo de HSIL ou lesão mais grave no ano de 2014.

4.8. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), da Universidade Federal de Goiás, através da Plataforma Brasil, sob parecer consubstanciado de número 797.617, de 15/09/2014. Este estudo teve como base informações dos resultados dos exames citopatológicos obtidas a partir do SISCOLO e do SISCAN, cujos resultados já haviam sido entregues. 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 respeitando os princípios enunciados na Declaração de Helsinque (2000), emendada em Edimburgo, Escócia, na CIOMS (*Council for International Organizations of Medical Sciences*) e a Resolução 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012).

5. RESULTADOS

Entre janeiro de 2007 e dezembro de 2014 foram realizados no Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha da Faculdade de Farmácia, da Universidade Federal de Goiás, um total de 50.286 exames citopatológicos dos quais 1.691 (3,36%) tiveram resultado insatisfatório para avaliação e 48.595 (96,64%) considerados como satisfatórios para análise. A maior prevalência de resultados insatisfatórios ocorreu em 2009 com 331 (5,25%) casos (Tabela 1).

Dos resultados satisfatórios, 44.386 (96,64%) IC (96,47-96,79); foram classificados como negativos e 4.209 (8,66%) IC (8,42-8,93) classificados como alterados. Em 2013 foram detectados 809 (13,31%) casos esfregaços alterados. A alteração mais prevalente, com 1.306 casos (2,69%), foi as ASC-US, seguida das LSIL, com 1.044 (2,15%) e HSIL, com 1.021 (2,10%). No entanto, nos anos de 2013 e 2014 a alteração mais prevalente foi de HSIL com 266 (4,38%) e 147 (2,55%) casos, respectivamente (Tabela 1).

Quanto aos indicadores da qualidade (Quadro 6) do Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha, o IP foi de 8,69% nos oito anos avaliados. Entre 2007 e 2014 este índice variou de 6,43% a 13,31%. O maior IP ocorreu em 2013 com 13,31%. O percentual de exames compatíveis com ASC entre os exames satisfatórios foi de 4,12% nos oito anos avaliados. Entre 2007 e 2014 este índice variou de 3,37% a 6,07%. O percentual de exames compatíveis com ASC entre os exames alterados foi de 47,87% nos oito anos avaliados. Entre 2007 e 2014 este indicador variou de 41,58% a 52,34%. A razão ASC/SIL foi de 0,97 nos oito anos avaliados. Entre 2007 e 2014 este indicador variou de 0,74 a 1,13. O percentual de HSIL entre os exames satisfatórios foi de 2,21% nos oito anos avaliados. Entre 2007 e 2014 este indicador variou de 1,17% a 4,44%. O percentual de exames insatisfatórios em relação aos exames realizados foi de 3,34% nos oito anos avaliados. Entre 2007 e 2014 o percentual de insatisfatórios variou de 1,50% em 2007 a 5,25%, em 2009 (Tabela 2).

Foram resgatadas 825 lâminas com resultado de HSIL, que também foram classificadas de acordo com a nomenclatura de Richart. Destas, 586 tiveram resultado de NIC 2 e 239 de NIC 3. Nos oito anos avaliados a maior prevalência de NIC 2 ocorreu em mulheres na faixa etária de 15 a 30 anos com 239 (40,78%) casos e o maior número de NIC3 ocorreu em mulheres acima de 40 anos com 133 (55,65%) casos. As lesões do

tipo NIC 2, na faixa etária de 15 a 30 anos, tiveram um pico maior no ano de 2014; nas faixas etárias de 31 a 40 anos e acima de 40 anos, este pico foi no ano de 2013 (Figura e Tabela 3). As lesões do tipo NIC 3 o pico foi no ano de 2013 em mulheres com a faixa etária acima de 40 anos, como demonstra a Figura 4.

A tabela 4 mostra que entre os 181 esfregaços negativos de mulheres com HSIL ou lesões intraepiteliais escamosas mais grave, 170 (93,92%) foram classificados como negativo na revisão retrospectiva de 5 anos. Dois, (1,11%) foram reclassificados como insatisfatórios e nove (4,97%) estavam alterados ou falso-negativos. Entre os resultados alterados, quatro (2,20%) foram classificados como HSIL, três desses reclassificados como NIC 2 e um como NIC 3; um (0,55%) como ASC-US; três (1,66%) como ASC-H e um como LSIL (0,55%). Os esfregaços classificados pela revisão retrospectiva como alterados tiveram suas características descritas no Quadro 7, sendo a mais frequente a não-representatividade de componentes da zona de transformação em esfregaços considerados HSIL.

Tabela 1. Resultados dos exames citopatológicos do colo do útero realizados no Centro de Análises Clínicas Rômulo, nos anos de 2007 a 2014

Resultado	Ano								Total	IC (95%)
	2007 n (%)	2008 n (%)	2009 n (%)	2010 n (%)	2011 n (%)	2012 n (%)	2013 n (%)	2014 n (%)		
Insatisfatório	86 (1,50)	248 (3,38)	331 (5,25)	181 (2,88)	200 (2,95)	172 (3,08)	229 (3,63)	244 (4,07)	1.691	3,36 (3,21-3,52)
Satisfatório	5.629 (98,50)	7.088 (96,62)	5.972 (94,75)	6.094 (97,12)	6.570 (97,05)	5.409 (96,92)	6.079 (96,37)	5.754 (95,93)	48.595	96,64 (96,47-96,79)
Negativo	5.124 (91,03)	6.479 (91,41)	5.588 (93,57)	5.609 (92,04)	6.133 (93,35)	4.924 (91,03)	5.270 (86,69)	5.259 (91,40)	44.386	91,34 (91,07-91,57)
Alterados	505 (8,97)	609 (8,59)	384 (6,43)	485 (7,96)	437 (6,65)	485 (8,97)	809 (13,31)	495 (8,60)	4.209	8,66 (8,42-8,93)
ASC-US	164 (2,91)	229 (3,23)	148 (2,48)	163 (2,67)	161 (2,45)	148 (2,74)	174 (2,86)	119 (2,07)	1.306	2,69 (2,55-2,84)
ASC-H	46 (0,82)	85 (1,20)	53 (0,89)	76 (1,25)	61 (0,93)	62 (1,15)	195 (3,21)	121 (2,10)	699	1,44 (1,33-1,54)
LSIL	135(2,40)	158 (2,23)	106 (1,77)	146 (2,40)	130 (1,98)	127 (2,35)	156 (2,57)	86 (1,49)	1.044	2,15 (2,03-2,29)
HSIL	136 (2,42)	120 (1,69)	66 (1,11)	85 (1,39)	72 (1,10)	129 (2,38)	266 (4,38)	147 (2,55)	1.021	2,10 (1,97-2,23)
HSILm	14 (0,25)	5 (0,07)	6 (0,10)	2 (0,03)	5 (0,08)	4 (0,07)	4 (0,07)	0 (0,0)	40	0,08 (0,05-0,11)
Ca. invasor	5 (0,09)	2 (0,03)	2 (0,03)	2 (0,03)	2 (0,03)	1 (0,02)	0 (0,0)	0 (0,0)	14	0,03 (0,02-0,05)
AGC-SOE/NEO	5 (0,09)	9 (0,13)	2 (0,03)	10 (0,16)	3 (0,05)	13 (0,24)	11 (0,18)	20 (0,35)	73	0,15 (0,11-0,19)
Adeno <i>in situ</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,02)	0 (0,0)	1 (0,02)	1 (0,02)	3 (0,05)	1 (0,02)	7	0,01 (0,00-0,03)
Adeno invasor	0 (0,0)	1 (0,01)	0 (0,0)	1 (0,02)	2 (0,03)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,02)	5	0,01 (0,00-0,02)
Total	5.715 (100)	7.336 (100)	6.303 (100)	6.275 (100)	6.770 (100)	5.581 (100)	6.308 (100)	5.998 (100)	50.286	

ASC-US: Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado; ASC-H: Células Escamosas Atípicas, não Podendo Excluir Lesão de Alto Grau; LSIL: Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau; HSIL: Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau; HSILm: Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau microinvasora; Ca. Invasor: Carcinoma invasor; AGC-SOE/NEO: Células Glandulares Atípicas sem outras especificações/possivelmente neoplásicas; Adeno: Adenocarcinoma; IC: Intervalo de confiança.

Tabela 2. Indicadores de qualidade do setor de citopatologia do Centro de Análises Clínicas Rômulo, nos anos de 2007 a 2014

Ano	Indicadores de Qualidade					
	IP %	ASC/Satisf %.	ASC/Alt %.	ASC/SIL	HSIL/Satisf. %	Inst./ex. realiz. %
2007	8,97	3,73	41,58	0,74	2,66	1,50
2008	8,59	4,43	51,56	1,11	1,76	3,38
2009	6,43	3,37	52,34	1,13	1,21	5,25
2010	7,96	3,92	49,28	1,03	1,43	2,88
2011	6,65	3,38	50,80	1,07	1,17	2,95
2012	8,97	3,88	43,30	0,81	2,46	3,08
2013	13,31	6,07	45,61	0,87	4,44	3,63
2014	8,62	4,18	48,48	1,03	2,56	4,07
Média	8,69	4,12	47,87	0,97	2,21	3,34

IP: Índice de Positividade; ASC: Células Escamosas Atípicas; SIL: Lesão Intraepitelial Escamosa; HSIL: Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau

Tabela 3. Exames citopatológicos do colo do útero com resultado de NIC 2 e NIC 3 de acordo com a faixa etária, realizados no Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha, nos anos de 2007 a 2014

Ano	15–30 anos		31–40 anos		>40 anos		Total	
	NIC 2 n (%)	NIC 3 n (%)	NIC 2 n (%)	NIC 3 n (%)	NIC 2 n (%)	NIC 3 n (%)	NIC 2 n (100%)	NIC 3 n (100%)
2007	25 (10,46)	3 (6,38)	16 (9,58)	2 (3,39)	15 (8,33)	2 (1,50)	56 (9,56)	7 (2,93)
2008	42 (17,57)	5 (10,64)	12 (7,19)	7 (11,86)	23 (12,78)	8 (6,02)	77 (1,14)	20 (8,37)
2009	18 (7,53)	4 (8,51)	8 (4,79)	6 (10,17)	12 (6,67)	9 (6,77)	38 (6,48)	19 (7,95)
2010	18 (7,53)	3 (6,38)	16 (9,58)	2 (3,39)	13 (7,22)	10 (7,52)	47 (8,02)	15 (6,28)
2011	17 (7,11)	11 (23,40)	10 (5,99)	4 (6,78)	4 (2,22)	8 (6,02)	31 (5,29)	23 (9,62)
2012	33 (13,81)	5 (10,64)	20 (11,98)	13 (22,03)	23 (12,78)	27 (20,30)	76 (12,97)	45 (18,83)
2013	42 (17,57)	11 (23,40)	50 (29,94)	17 (28,81)	50 (27,78)	45 (33,83)	142 (24,23)	73 (30,54)
2014	44 (18,41)	5 (10,64)	35 (20,96)	8 (13,56)	40 (22,22)	24 (18,05)	119 (20,31)	37 (15,48)
Total	239 (100)	47 (100)	167 (100)	59 (100)	180 (100)	133 (100)	586 (100)	239 (100)

NIC 2: Neoplasia intraepitelial cervical de grau 2; NIC 3: Neoplasia intraepitelial cervical de grau 3 e carcinoma invasor.

Tabela 4. Revisão retrospectiva de 5 anos de esfregaços negativos de mulheres com diagnóstico em 2013 e 2014 de HSIL ou lesão intraepitelial escamosa mais grave

Revisão retrospectiva								
Resultado atual n (%)	Esfregaços negativos na rotina n (%)	Negativo n (%)	Insatisfatório n (%)	ASC-US n (%)	ASC-H n (%)	LSIL n (%)	HSIL n (%)	False negative n (%)
2013 298 (63,26)	119 (65,74)	100 (55,25)	2 (1,11)	0	1 (0,55)	0	3 (1,65)	4 (2,21)
2014 173 (36,74)	62 (34,26)	70 (38,67)	0	1 (0,55)	2 (1,11)	1 (0,55)	1 (0,55)	5 (2,76)
471 (100)	181 (100)	170 (93,92)	2 (1,11)	1 (0,55)	3 (1,66)	1 (0,55)	4 (2,20)	9 (4,97)

ASC-US: Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado; ASC-H: Células Escamosas Atípicas, não Podendo Excluir Lesão de Alto Grau; HSIL: Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau; LSIL: Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau.

Quadro 7. Características das lâminas com resultado falso-negativo e fatores obscurecedores

Registro da lâmina	Componente de Zona de transformação	Fatores obscurecedores	Agente	Células alteradas por campo*	Diagnóstico
3754/2012	presente	-	ausente	1	ASC-US
1252/2012	presente	-	ausente	1	ASC-H
3327/2011	presente	-	ausente	2	ASC-H
4109/2011	presente	-	ausente	2	ASC-H
5803/2011	ausente	-	ausente	1	LSIL
1919/2011	presente	piócitos	ausente	3	HSIL
1971/2011	presente	-	ausente	2	HSIL
6061/2011	ausente	sobreposição	<i>Gardnerella</i>	3	HSIL
6549/2010	ausente	-	<i>Candida</i> sp	2	HSIL

ASC-US: Células ASC-H: Células Escamosas Atípicas, não Podendo Excluir Lesão de Alto Grau; Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado; HSIL: Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau; LSIL: Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau.

*Quantidade de células = 1 (1 a 2 campos); 2 (3 a 4 campos); 3 (> 4 campos)

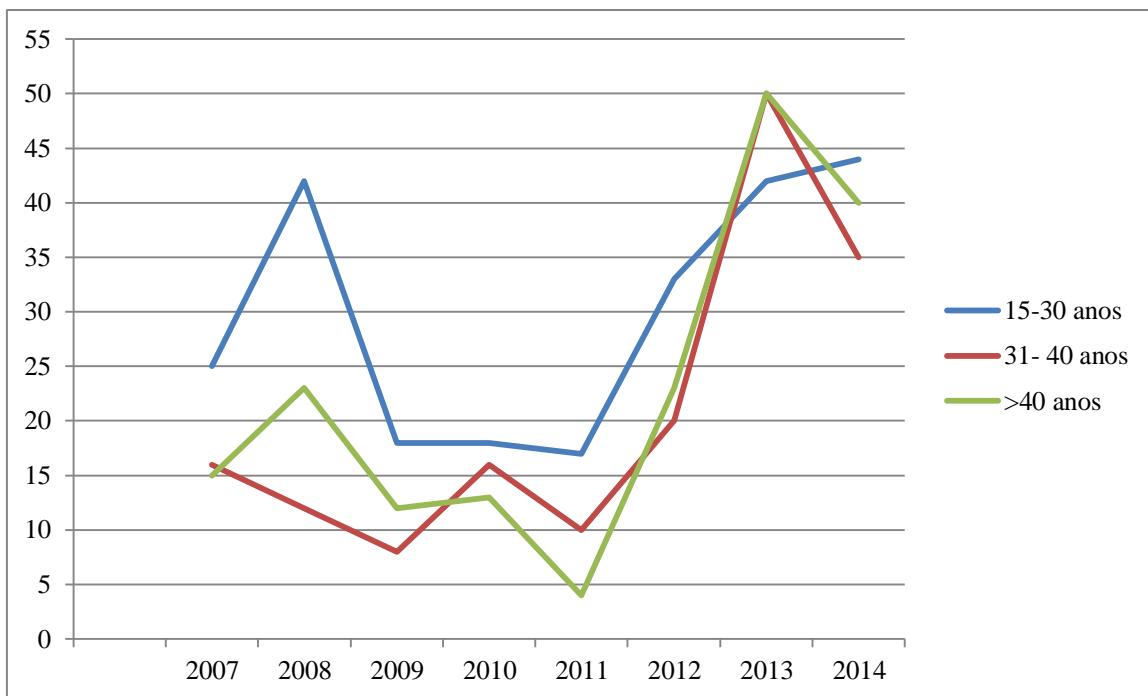


Figura 3. Resultados citopatológicos de NIC 2 de acordo com a faixa etária entre 2007 e 2014

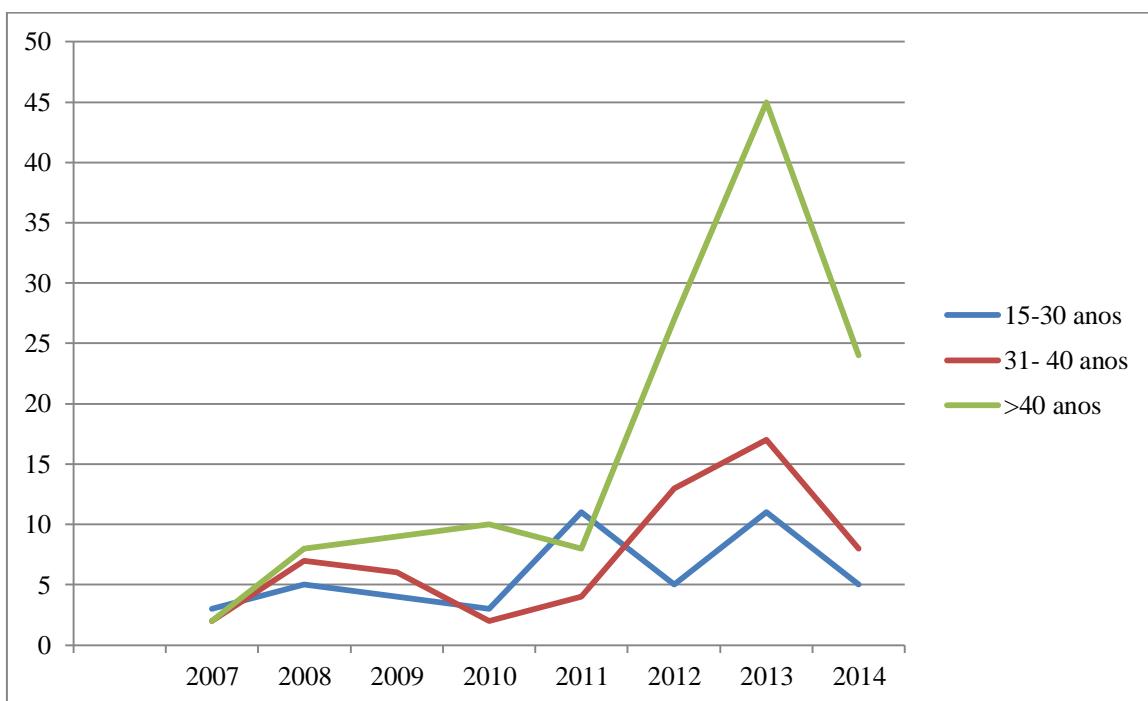


Figura 4. Resultados citopatológicos de NIC 3 de acordo com a faixa etária entre 2007 e 2014

6. DISCUSSÃO

A Seção Integrada de Tecnologia em Citopatologia (SITEC), pertencente à Divisão de Patologia do INCA, implementou o MIQ como uma ferramenta para desenvolver o diagnóstico, melhorar os procedimentos técnicos e proporcionar educação continuada por meios de indicadores de qualidade (ARAUJO JÚNIOR et al., 2015).

Neste estudo a média do IP, no período de 2007 a 2014, que foi de 8,69%, encontra-se dentro dos valores esperados e recomendados pela Portaria nº 3.388/GM/MS, que é de 3% a 10%, que indica a prevalência de esfregaços com alteração celular e caracteriza o desempenho do processo de triagem para detecção de lesões precursoras do câncer do colo do útero.

Durante o período estudado, o ano de 2013 foi o que apresentou maior IP (13,31%). A elevação do IP neste ano pode ser justificada pela educação continuada constante dos citopatologistas do setor de citopatologia do Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha, capacitação dos profissionais das Unidades Básicas de Saúde (UBS), cujo objetivo foi melhorar a qualidade da coleta ginecológica e entradas de novas UBS, com mulheres na grande maioria acima dos 30 anos (63,57%). Desde então, houve melhora significativa da representação da zona de transformação. Contudo, não há como explicar se existe uma sazonalidade na incidência das lesões ou se esse aumento se deveu também ao perfil de mulheres que entraram na rotina do setor de citopatologia, com a inclusão de novas UBSs em 2013 e 2014. No estudo de Araújo et al. (2015), a média deste índice entre julho de 2013 e junho de 2014 no INCA foi de 7,2% e no estudo de Manrique et al. (2007) foi de 6,1%. No estudo de Costa et al. (2015), que avaliou os indicadores no Brasil entre 2006 e 2013, a média foi de 2,60%.

No Brasil, a maioria dos laboratórios de citopatologia apresenta IP abaixo do preconizado, caracterizando a não consolidação do controle interno da qualidade nesses serviços. Bortolon et. al. observaram que 53% dos laboratórios brasileiros apresentaram IP abaixo de 2,0%. Os índices brasileiros são significativamente inferiores aos índices observados em países desenvolvidos. O rastreamento nestes países é organizado e possibilita a diminuição da incidência do câncer do colo do útero. Na Noruega o IP é de 4,9%, nos Estados Unidos de 6,8% e a Grã-Bretanha de 6,5%. A baixa positividade pode indicar que amostras positivas não estão sendo identificadas pelo laboratório,

acarretando exames com resultados falso-negativos. Assim, quando o índice de positividade é muito baixo, é necessário avaliar e intensificar o monitoramento interno da qualidade do laboratório e da qualidade da coleta (ARAUJO JÚNIOR et al., 2015; COSTA et al., 2015).

O setor de citopatologia do Laboratório Rômulo Rocha possui um rígido controle interno da qualidade como a revisão rápida de 100%, revisando rapidamente (30 segundos a dois minutos) todos os esfregaços classificados previamente como negativos ou insatisfatórios após o escrutínio de rotina. Os esfregaços identificados como negativos são considerados como resultado final e liberados, enquanto os suspeitos são submetidos à revisão detalhada, analisados por dois citopatologistas, que não participaram do escrutínio de rotina. Os resultados concordantes são considerados como resultado final. Os casos discordantes, após a revisão detalhada, são analisados por um terceiro citopatologista e o resultado final é definido após reunião de consenso (MANRIQUE et al., 2012).

O setor de citopatologia do Rômulo Rocha, além das ferramentas rigorosas de que se utiliza para a realização de controle interno da qualidade, também é submetido à avaliação externa da qualidade, por meio da Unidade de Monitoramento Externo da Qualidade (UMEQ). No estudo de AMARAL et al., 2006, os laudos emitidos pelo setor de citopatologia do laboratório Rômulo Rocha e pela UMEQ não apresentaram divergência significativa, com o coeficiente Kappa de 0,99%. Isso se deve à expertise dos profissionais do setor, bem como o MIQ. A média de concordância entre a UMEQ e o Rômulo Rocha foi de 97,65% nos últimos doze meses de revisão diagnóstica dos casos positivos e insatisfatórios (dados do Laboratório de Monitoramento Externo de Qualidade – LabMEQ – da Faculdade de Farmácia da UFG).

O percentual de HSIL entre os exames satisfatórios, índice que avalia a capacidade do laboratório de detectar lesões precursoras do câncer do colo do útero neste estudo, nos oito anos de análise, foi de 2,21%. O preconizado é acima de 0,4%. Em 2013 o índice foi de 4,43%, refletindo a capacitação constante dos citopatologistas e sua experiência técnica. Se o índice de 2013 fosse excluído do estudo, a média seria 1,89%, resultado que se assemelha ao do estudo de Tavares et al. (2014), que foi de 1,30%. Nos Estados Unidos e Canadá os percentuais são de 0,5% e 0,6%, respectivamente; 1,1% no Reino Unido e 1,14% na Noruega. Costa et al. (2015) encontraram um índice de 0,35% e Araújo et al. (2015), de 0,6%.

Quando este indicador está abaixo do nível recomendado, isto pode ser um sinal de altas taxas de resultados falso-negativos que, consequentemente, atrasa o adequado manejo clínico e tratamento das mulheres com lesões intraepiteliais escamosas (ARAUJO JÚNIOR et al., 2015; ÁZARA et al., 2014). É importante observar que as lesões intraepiteliais escamosas de alto grau são o foco dos programas de rastreio do câncer do colo do útero para que haja diminuição na incidência e mortalidade. A identificação correta dessa alteração, em conjunto com a confirmação diagnóstica, o tratamento e o seguimento adequado, poderá evitar a evolução da lesão para o câncer. No estudo de Ázara et al. (2014), observou-se que em torno de 90% dos laboratórios não monitorados, este indicador foi inferior a 0,4% e nos laboratórios monitorados, esse índice variou de 0,1% a 1,4%.

O percentual de ASC entre os exames satisfatórios apresentou uma média de 4,12% nos oito anos de estudos. Os valores preconizados são de 4% a 5%. ASC entre os exames alterados, o índice foi de 47,87% no período. É preconizado um índice menor que 60%. A razão de ASC entre as lesões intraepiteliais escamosas apresentou uma média nos oito anos de estudo de 0,97. É preconizado um índice de até 3 para este indicador. Estes índices são importantes para indicar a necessidade de reavaliação dos critérios diagnósticos de ASC e SIL pelos citopatologistas envolvidos. Percentuais elevados de ASC sugerem problemas na qualidade da amostra, da análise laboratorial ou em ambas. O índice de ASC entre os exames alterados deve ser analisado conjuntamente com o IP, o que sugere que os laboratórios não monitorados, que apresentaram um $IP > 3\%$ e ASC entre os exames alterados acima de 60% estão relacionados a um alto percentual de detecção de ASC e não de lesões precursoras (ÁZARA et al., 2014; ARAÚJO et al., 2014). Os resultados percentuais altos de ASC podem estar relacionados a problemas na amostra, na análise laboratorial ou em ambas as fases. Tal indicador mede, indiretamente, a qualidade dessas etapas, mas impossibilita a avaliação isolada da qualidade do processo.

A categoria ASC não representa uma entidade biológica, mas sim uma mistura de diagnósticos diferenciais e dificuldades diagnósticas. Não é uma anormalidade, mas sim uma ambiguidade citológica, na qual a alteração celular é maior que reacional, sugestiva de lesão intraepitelial escamosa, porém não é nem quantitativa nem qualitativamente suficiente para o diagnóstico definitivo de uma lesão. Laboratórios com razões ASC/SIL muito altas necessitam determinar a causa desse resultado e pode

ser necessário rever os critérios citológicos tanto de ASC quanto de SIL. Revisão por pares de casos limítrofes e estudos de seguimento podem fornecer informações para melhorar o desempenho do laboratório (BORTOLON et al., 2012).

A citopatologia é um método universal para a detecção de lesões precursoras do câncer do colo do útero. Entretanto se seu desempenho não segue os protocolos do MIQ, os resultados falso-negativos são altos (TAVARES et al., 2014). O resultado falso-negativo é um dos maiores problemas a ser resolvido nos laboratórios de citopatologia, as lesões precursoras não identificadas podem evoluir para lesões mais graves, causando prejuízo à mulher e impacto ao programa de rastreamento. O percentual de resultados falso-negativos identificados pela revisão retrospectiva de 5 anos foi de 4,97%.

A revisão retrospectiva de 5 anos tem como papel principal a identificação de erros na triagem e/ou interpretação. O reconhecimento de tais erros é uma importante ferramenta de educação continuada. Com a revisão retrospectiva, podem-se identificar alterações nos esfregaços citopatológicos diagnosticados como negativos em mais de 50% dos casos (WILBUR, 1997; TAVARES et al., 2014). Ainda, segundo Wilbur, programas de MIQ mostraram percentagens que variaram de 10% a 30% e a maioria dos casos identificados é classificada na categoria ASC-US e os casos de HSIL são identificados como uma minoria de casos em praticamente todos os laboratórios pesquisados. Tavares et al. 2014 encontraram um índice de 27,11% de resultados falso-negativos. Nos casos reavaliados como HSIL, um padrão citológico comum é de algumas células metaplásicas imaturas e poucas células discarióticas.

Os percentuais de falso-negativos ainda podem variar de 2% a 62% nos métodos de revisão em geral (AMARAL et al., 2006). Num estudo semelhante, de revisão retrospectiva, o índice de falso negativo foi de 50% (PITTOLI et al., 2003). A frequência de resultados falso-negativos identificados por Manrique et al. (2007) foi de 1,5%. O uso das ferramentas de revisão rápida de 100% (RR-100%) ou pré-escrutínio rápido, como métodos internos de controle da qualidade, aumentam consideravelmente a sensibilidade e, consequentemente, a detecção de lesões precursoras do câncer do colo do útero. O pré-escrutínio rápido apresenta uma sensibilidade maior (95,7%) que a revisão rápida de 100% (aproximadamente 50%) (TAVARES et al., 2014) .

Quanto ao percentual de exames insatisfatórios em relação aos exames realizados, a média do laboratório ficou em 3,36%. Costa et al., 2015, apresentaram o

índice de 1% como referência. Contudo este percentual se deve, primariamente, a fatores pré-analíticos, sobretudo no que concerne a colheita de material e adequabilidade da amostra e tem caráter subjetivo.

O Sistema Bethesda introduziu a terminologia LSIL e HSIL e estabeleceu que um diagnóstico de LSIL corresponde a NIC1 e HSIL a NIC 2 e 3. O laboratório do estudo adota a Nomenclatura Brasileira, baseada no Sistema Bethesda, entretanto, por ser um laboratório-escola, um centro de pesquisa, classifica as HSIL também como NIC 2 ou 3 mediante critérios morfológicos, sobretudo quanto à atipia (quantidade e grau de atipia; células imaturas metaplásicas; a relação núcleo-citoplasma; coilocitose; anisocariose e hipercromasia) (VALE; WESTIN; ZEFERINO, 2013).

Neste estudo os maiores índices de HSIL foram classificados como NIC 2 e foram observadas em mulheres na faixa etária de 15 a 30 anos. Os maiores casos de NIC 3 foram observados em mulheres acima de 40 anos. Na faixa etária de 15 a 30 anos a prevalência foi de 40,78% para NIC 2 e 19,57% para NIC 3. Em mulheres acima de 40 anos, o percentual de NIC 2 foi de 30,72% e 55,65% para NIC 3. O número de NIC aumenta com a idade, apresentando dois comportamentos distintos: pela infecção transitória e pela infecção persistente do HPV. As lesões do tipo NIC 2 são mais prevalente em mulheres jovens e tem maior chance de regressão; a do tipo NIC 3, na faixa etária de mulheres mais velhas. Mulheres em faixa etária mais elevada tendem a apresentar lesões progressivas com maior frequência em relação às mulheres mais jovens. (PAREDES et al., 2014; RIBEIRO, 2009; VALE; WESTIN; ZEFERINO, 2013).

Houve maior variabilidade nos diagnósticos de NIC 2 em relação à faixa etária. O diagnóstico de NIC 3 distribui-se mais uniformemente e seu pico de diagnóstico ocorreu em mulheres em maior faixa etária. Os resultados obtidos nesse estudo reforçam a teoria de que a história natural da NIC 2 se aproxima mais da NIC 1 do que da NIC 3 e que os casos de HSIL diagnosticados em mulheres mais jovens provavelmente são devido às NIC 2 (DISCACCIATI et al., 2011).

O exame citopatológico é um método subjetivo e isso se processará através de educação continuada dos profissionais envolvidos promovida pelo MEQ, cujo objetivo é a redução das taxas de resultados falso-negativos e falso-positivos, levantados pelo MIQ e garante qualidade nos laboratórios que prestam serviços ao SUS. As ferramentas de controle de qualidade resultam em melhoria na qualidade diagnóstica através da

educação continuada, por meio de encontros periódicos entre profissionais dos laboratórios de origem e revisores para discussão de temas de interesse, bem como da avaliação periódica dos indicadores de qualidade.

7. CONCLUSÕES

- O IP foi de 8,69% nos oito anos avaliados.
- O percentual de exames compatíveis com ASC entre os exames satisfatórios foi de 4,12%.
- O percentual de exames compatíveis com ASC entre os exames alterados foi de 47,82%.
- A razão ASC/SIL foi de 0,97 nos oito anos avaliados.
- O percentual de HSIL entre os exames satisfatórios foi de 2,21%
- A taxa de falso-negativos da revisão retrospectiva foi de 4,97%.
- O índice de resultados insatisfatórios foi de 3,36%
- O diagnóstico de HSIL em mulheres mais jovens corresponde a NIC 2 e em mulheres em maior faixa estaria, corresponde a NIC 3.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os índices obtidos pela seção de citopatologia do Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha foram uniformes ao longo dos anos e dentro dos valores preconizados. Isso demonstra a eficiência e linearidade do controle interno de qualidade, refletidas no comprometimento da equipe envolvida na liberação dos laudos citopatológicos, através de educação continuada, cujo objetivo é detectar e corrigir resultados falso-negativos.

9. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- AGUIAR, L. S. et al. Avaliação crítica das nomenclaturas diagnósticas dos exames citopatológicos cervicais utilizadas no Sistema Único de Saúde (SUS)Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 2011.
- AMARAL, R. G. et al. Controle externo da qualidade dos diagnósticos citológicos no rastreamento do câncer cervical: estudo piloto * External quality control in the cytologic diagnosis in screening cervical cancer : piloty study. **RBAC, vol. 38(2): 79-81, 2006**, v. 38, n. 2, p. 79–81, 2006.
- AMARAL, RG; PALHANO, R. Controle de Qualidade. In: CONSOLARO, MEL; MARIA-ENGLER, S. (Ed.). . **Citologia Clínica Cérvico-vaginal**. 1a. ed. [s.l.] Roca, 2012. p. 221–235.
- ANDRADE, J. DE. Limitações para o sucesso do rastreamento do câncer de colo no Brasil. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, v. 34, n. 6, p. 245–7, 2012.
- ARCURI, R. A. et al. Controle interno da qualidade em citopatologia ginecológica : um estudo de 48 . 355 casos The internal quality control system in gynecological cytopathology : an study of 48 , 355 cases. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, 2002.
- ASC (AMERICAN SOCIETY OF CYTOPATHOLOGY). **Quality Control and Quality Assurance Practices**. Disponível em: <<http://www.cytopathology.org/quality-control-and-quality-assurance-practices/>>. Acesso em: 30 set. 2015.
- ÁZARA, C.; ARAÚJO, E. Avaliação dos Indicadores da Qualidade dos Exames Citopatológicos do Colo do Útero de Laboratórios Privados do Estado de Goiás Credenciados pelo Sistema Único de Saude. **Revista Brasileira de ...**, v. 60, n. 4, p. 295–303, 2014.
- BORGES, M. F. DE S. O. et al. **Prevalência do exame preventivo de câncer do colo do útero em Rio Branco, Acre, Brasil, e fatores associados à não-realização do exame**Cadernos de Saúde Pública, 2012.
- BORTOLON, P. Avaliação da Qualidade dos Laboratórios de Citopatologia do Colo do Útero no Brasil Quality Evaluation of Cervical Cytopathology Laboratories in Brazil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 58, n. 3, p. 435–444, 2012.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **SISCOLO/SISMAMA - Sistema de Informação do câncer do colo do útero e Sistema de Informação do câncer e**

mama. Disponível em: <<http://w3.datasus.gov.br/siscam/index.php>>. Acesso em: 30 set. 2015.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. CONSULTA PÚBLICA N° 18, DE 30 DE OUTUBRO DE 2012. **Diário Oficial da União**, v. 211, p. 71, 2012.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Vacina contra HPV na prevenção de câncer de colo do útero. **Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos**, 2013a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **PORTARIA N° 3.388, DE 30 DE DEZEMBRO DE 2013. Redefine a Qualificação Nacional em Citopatologia na prevenção do câncer do colo do útero (QualiCito), no âmbito da Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas.** Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt3388_30_12_2013.html>.

Acesso em: 30 set. 2015b.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INCA (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER). **Diretrizes Brasileiras para Rastreamento do Câncer do Colo do Útero.** [s.l: s.n.].

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INCA (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER). Laudos Citopatológicos Cervicais Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais. **INCA**, v. 3^a Edição, 2012.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INCA (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER). Indicadores de morbidade. Taxa de incidência de neoplasias malignas. 2013.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INCA (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER). Estimativa 2014. Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2014. 2014.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INCA (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER). **Câncer do colo do útero.** Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home++/colo_uterus/definicao>. Acesso em: 10 fev. 2016.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SÁUDE. INCA (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER). Manual de Gestão da Qualidade para Laboratório de Citopatologia. In: Rio de Janeiro: [s.n.].

CASTRO, B. et al. Rastreio do câncer do colo do útero: limites etários, periodicidade e exame ideal: revisão da evidência recente e comparação com o indicador de desempenho avaliado em Portugal. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, n. 4, p. 1113–

- 1122, abr. 2014.
- COELHO FRG, SOARES FA, FOCH J, FREGNANI JH, ZEFERINO LC, V. L. **Câncer do colo do útero.** São Paulo: Tecmedd, 2008.
- CONG, X.; COX, D. D.; CANTOR, S. B. Bayesian meta-analysis of Papanicolaou smear accuracy. **Gynecologic Oncology**, v. 107, n. 1, p. S133–S137, out. 2007.
- DE SANJOSE, S. et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. **The Lancet. Oncology**, v. 11, n. 11, p. 1048–56, nov. 2010.
- DENTON, K. J. et al. The revised BSCC terminology for abnormal cervical cytology. **Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology**, v. 19, n. 3, p. 137–57, jun. 2008.
- DIAMANTIS, ARISTIDIS; MAGIORKINIS, EMMANOUIL ; KOUTSELINI, H. 50 YEARS AFTER THE DEATH OF GEORGE NICHOLAS PAPANICOLAOU (1883-1962): EVALUATION OF HIS SCIENTIFIC WORK. **Acta med-hist Adriat**, v. 12, n. 1, p. 181–188, 2014.
- DISCACCIATI, M. G. et al. Outcome of expectant management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in women followed for 12 months. **European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology**, v. 155, n. 2, p. 204–8, abr. 2011.
- DOORBAR, J. et al. The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses. **Vaccine**, v. 30, n. SUPPL.5, p. F55–F70, nov. 2012.
- DOORBAR, J. et al. Human papillomavirus molecular biology and disease association. **Reviews in Medical Virology**, v. 25, n. 1, p. 2–23, mar. 2015.
- GOSS, P. E. et al. Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. **The Lancet. Oncology**, v. 14, n. 5, p. 391–436, abr. 2013.
- GUPTA, N. et al. Factors contributing to false-negative and potential false-negative cytology reports in SurePath™ liquid-based cervical cytology. **Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology**, v. 24, n. 1, p. 39–43, fev. 2013.
- HWANG, L. Y. et al. Active Squamous Metaplasia of the Cervical Epithelium Is Associated With Subsequent Acquisition of Human Papillomavirus 16 Infection Among Healthy Young Women. **Journal of Infectious Diseases**, v. 206, n. 4, p. 504–511, 15 ago. 2012.
- KENNE, E. L. et al. Diagnóstico molecular de HPV em amostras cérvico- vaginais de mulheres que realizam o papanicolaou Molecular diagnosis of HPV in cervicovaginal samples from women undergoing pap smears. v. 15, n. 4, p. 201–206, 2014.

- LONGATTO-FILHO, A.; SCHMITT, F. C. Gynecological cytology: Too old to be a pop star but too young to die. **Diagnostic Cytopathology**, v. 35, n. 10, p. 672–673, out. 2007.
- MANDELBLATT, J. S. et al. Costs and benefits of different strategies to screen for cervical cancer in less-developed countries. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 94, n. 19, p. 1469–83, 2 out. 2002.
- MANRIQUE, EJC; SOUZA, NLA; TAVARES SBN; ZEFERINO LC; AMARAL, R. Desempenho da metodologia de revisão rápida de 100% em esfregaços citopatológicos do colo do útero com e sem informações clínicas. **Rev Inst Adolfo Lutz**, v. 71, n. 1, p. 172–7, 2012.
- MONTEMOR, E. B. L. et al. Whole, Turret and step methods of rapid rescreening: is there any difference in performance? **Diagnostic cytopathology**, v. 35, n. 1, p. 57–60, jan. 2007.
- NANDA, K. et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. **Annals of internal medicine**, v. 132, n. 10, p. 810–9, 16 maio 2000.
- NAYAR, RITU; WILBUR, D. C. **The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology**. Third Edit ed. Chicago, IL: Springer International Publishing, 2015.
- NUOVO, J.; MELNIKOW, J.; HOWELL, L. P. New tests for cervical cancer screening. **American Family Physician**, v. 64, n. 5, p. 780–6, 1 set. 2001.
- PAJTLER, M. et al. Rapid cervicovaginal smear screening: method of quality control and assessing individual cytotechnologist performance. **Cytopathology**, v. 17, n. 3, p. 121–126, jun. 2006.
- PAREDES, R. M. et al. Prevalence of cervical squamous intraepithelial lesion high grade according to age from Antônio Pedro University Hospital. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, v. 26, n. 1-4, p. 10–14, 2014.
- PARK, I. U. et al. Cytology and Human Papillomavirus Co-Test Results Preceding Incident High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. **Plos One**, v. 10, n. 3, p. e0118938, 2015.
- PERALTA, R. et al. Dynamics of high-risk nonvaccine human papillomavirus types after actual vaccination scheme. **Computational and mathematical methods in medicine**, v. 2014, p. 542923, jan. 2014.
- PIMENTEL, A. V. et al. Percepção da vulnerabilidade entre mulheres com diagnóstico avançado do câncer do colo do útero. **Texto & Contexto - Enfermagem**, v. 20, n. 2, p.

255–262, jun. 2011.

PITTOLI JE; MELLO ES; PEREIRA, SMM; MAEDA MYS, U. M. Revisão de esfregaços cervicais negativos em pacientes com lesões intra-epiteliais de alto grau Review of previous negative smears from patients with high grade intraepithelial neoplasia. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. v. 39 n. 3, p. 219–221, 2003.

RIBEIRO, A. A. Prevalência de tipos específicos de Papilomavírus humano (HPV) e relação com a severidade da lesão cervical em mulheres com exame citopatológico anormal. **Universidade Federal de Goiás**, 2009.

TAVARES, S. B. DO N. et al. Internal Quality Control for Cervical Cytopathology: Comparison of Potential False-Negatives Detected at Rapid Prescreening and at 100% Rapid Review. **Acta Cytologica**, v. 58, n. 5, p. 439–445, 2014.

TAVARES, S. B. N. et al. Controle da Qualidade em Citopatologia Cervical : Revisão de Literatura Quality Control in Cervical Cytopathology : a Leterature Review. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 53, n. 3, p. 355–364, 2007.

TAVARES, S. B. N. et al. Improvement in the routine screening of cervical smears: A study using rapid prescreening and 100% rapid review as internal quality control methods. **Cancer cytopathology**, v. 119, n. 6, p. 367–76, 25 dez. 2011.

TAVARES, S. DO N.; SOUZA, N. DE. Controle interno da qualidade dos exames citopatológicos cervicais: desempenho dos métodos de pré-escrutínio rápido e revisão com base em critérios. **RBAC**, v. 41, n. 2, p. 133–137, 2009.

VALE, D. B.; WESTIN, M. C.; ZEFERINO, L. C. High-grade squamous intraepithelial lesion in women aged <30 years has a prevalence pattern resembling low-grade squamous intraepithelial lesion. **Cancer Cytopathology**, v. 121, n. 10, p. 576–581, out. 2013.

VON KARSA, L. et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. **Papillomavirus Research**, p. 1–10, jun. 2015.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012. Disponível em: <<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>>. Acesso em: 2 out. 2016.

WIENER, H. G. et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cytology laboratories. **Cytopathology: official journal of the British Society for Clinical Cytology**, v. 18, n. 2, p. 67–78, abr. 2007.

ZEFERINO, LC; RABELO-SANTOS, SH.; WESTIN, MCA. Evolução das Classificações para Diagnóstico Citológico. In: CONSOLARO, MÁRCIA EDILAINE LOPES; MARIA-ENGLER, S. S. (Ed.). **Citologia Clínica Cérvico-vaginal.** [s.l.] Roca, 2012. p. 133–141.

ZEFERINO, LC et al, Fatores associados a resultados falso-negativos de exames citopatológicos do colo uterino. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, v. 28, n. 19, p. 479–485, 2006.

ANEXOS



PARECER CONSUSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do programa de gestão da qualidade no Setor de Citopatologia do Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha, da Universidade Federal de Goiás

Pesquisador: Silvia Helena Rabelo dos Santos

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 35034414.6.0000.5083

Instituição Proponente: Faculdade de Farmácia Universidade Federal de Goiás

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 797.617

Data da Relatoria: 15/09/2014

Apresentação do Projeto:

Título da Pesquisa: Avaliação do programa de gestão da qualidade no Setor de Citopatologia do Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha, da Universidade Federal de Goiás. Pesquisadora: Silvia Helena Rabelo dos Santos. Foram anexados o projeto de pesquisa, folha de rosto para pesquisa envolvendo seres humanos, termo de compromisso dos pesquisadores, autorização da seção de citologia, pedido de dispensa do TCLE.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral é avaliar o desempenho dos exames citopatológicos realizados pelo laboratório de citopatologia do Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha de acordo com os indicadores da qualidade da fase analítica para o exame citopatológico, utilizando os índices que avaliam a qualidade, de acordo com o recomendado pelo Ministério da Saúde, no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2014. Os objetivos específicos são: Avaliar o percentual de exames classificados como alterados; Avaliar o percentual de exames compatíveis com células escamosas atípicas entre os exames satisfatórios; Avaliar o percentual de exames compatíveis com células escamosas atípicas entre os exames alterados; Avaliar a razão entre o número de exames classificados como células escamosas atípicas e o número de exames classificados como lesões intraepiteliais; Avaliar o

Endereço:	Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131	CEP:	74.001-970
Bairro:	Campus Samambaia	UF: GO	Município: GOIANIA
Telefone:	(62)3521-1215	Fax:	(62)3521-1163
		E-mail:	cep.prppg.ufg@gmail.com



Continuação do Parecer: 797.617

percentual de exames classificados como lesão intraepitelial de alto grau; Avaliar o percentual de resultados falso-negativos identificados pela revisão retrospectiva e avaliar retrospectivamente a prevalência de esfregaços com resultados falso-negativos de mulheres com diagnóstico atual de lesão de alto grau ou mais grave.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Relatam que não oferecendo riscos à paciente, tendo em vista que o estudo terá como base informações através da análise do banco de laudos citopatológicos de mulheres, cujos resultados já foram entregues.

Como benefício relatam que os resultados deste estudo poderão fornecer importantes informações sobre os benefícios da utilização dos métodos de controle da qualidade no que diz respeito às taxas obtidas pela relação aos diagnósticos realizados pelo setor.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo descritivo, cujos dados coletados serão constituídos de todos os laudos do exame citopatológico do colo do útero, realizados no Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2014.

Os critérios de inclusão são todos os resultados dos exames citopatológicos do colo do útero de mulheres cujos laudos foram emitidos a partir de janeiro de 2007 a dezembro de 2014, que tenham idade maior ou igual que 15 anos na data da coleta, e como critérios de exclusão Todos os resultados dos exames citopatológicos do colo do útero de mulheres cujos laudos não foram emitidos entre janeiro de 2007 a dezembro de 2014, que tenham idade menor que 15 anos na data da coleta.

Mencionam que o procedimento técnico operacional será realizado em duas etapas. A primeira etapa de janeiro de 2007 a julho de 2014, serão integralmente exportados, uma vez que até esta data estes dados já estarão disponibilizados no SISCOLO; os dados dos outros meses de 2014 serão inseridos no SISCOLO e serão acompanhados e exportados para a planilha Excel no último dia útil de cada mês. Após completar a inserção de dados no banco e de acordo com as variáveis que serão estudadas, serão aplicados os critérios de inclusão e exclusão. Na segunda etapa, após

Endereço: Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131

Bairro: Campus Samambaia

CEP: 74.001-970

UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3521-1215

Fax: (62)3521-1163

E-mail: cep.prppg.ufg@gmail.com



Continuação do Parecer: 797.617

completar o banco de dados em dezembro de 2014 serão selecionados todos os laudos de mulheres com diagnóstico de lesão de alto grau ou lesão mais grave no período de 2013 e 2014. Com base nessa relação serão identificados para cada paciente com resultado alterado os esfregaços negativos nos últimos cinco anos a contar a partir da data de coleta do exame alterado. Os esfregaços com resultados negativos serão, então, separados para revisão. Não mencionam o que será feito se durante a revisão dos esfregaços negativos encontrar outro resultado, quais os riscos e benefícios dessa revisão.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Este estudo terá como base informações através da análise do banco de dados de resultados de exames citopatológicos realizados no período de 2007 a 2014. Os dados obtidos serão utilizados de maneira confidencial, obedecendo aos preceitos do Código de Ética Médica para a utilização científica de dados de pacientes e respeitando os princípios enunciados na Declaração de Helsinque (2000), emendada em Edimburgo, Escócia, na CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) e a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2013).

Foi solicitado a dispensa da aplicação do TCLE, com a justificativa, segundo a solicitação, por se tratar de uma pesquisa retrospectiva, transversal, com uso de laudos extraídos do SISCOLO, conforme descrito no pedido.

Os dados obtidos do SISCOLO são de domínio público, sendo dispensável a aplicação do TCLE. Na segunda etapa da pesquisa, foi descrito que os pesquisadores farão revisão de esfregaços negativos dos últimos cinco anos, de exames mulheres com diagnóstico de lesão de alto grau ou lesão mais grave dos anos de 2013 e 2014. Solicita-se esclarecimentos o que será feito se durante a revisão dos esfregaços negativos encontrar outro resultado, quais os riscos e benefícios dessa revisão.

- Garantia da Privacidade e Confidencialidade estão contempladas no projeto de pesquisa e no pedido de dispensa do TCLE.

- Cronograma: adequado

- Orçamento: foi relatado que tudo será custeado pelo pesquisador principal ao longo do

Endereço: Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131

Bairro: Campus Samambaia

CEP: 74.001-970

UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3521-1215

Fax: (62)3521-1163

E-mail: cep.prppg.ufg@gmail.com



Continuação do Parecer: 797.617

desenvolvimento. Na plataforma está definido como pesquisador responsável Silvia Helena Rabelo dos Santos, e no pedido de dispensa do TCLE, está como pesquisador responsável Leonardo Izidório Cardoso Filho. Necessário definir qual é o pesquisador responsável e quais são os pesquisadores participantes. Relatam que disseminação será realizada por meio da publicação dos resultados em periódicos nacionais e internacionais.

Recomendações:

- Definir qual é o pesquisador responsável e quais são os pesquisadores participantes, uma vez que no pedido de dispensa de TCLE consta o nome do pesquisador responsável diferente da plataforma Brasil.
- Esclarecer o que será feito se durante a revisão dos esfregaços negativos encontrar outro resultado, quais os riscos e benefícios dessa revisão.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado, smj deste comitê.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Enviar as recomendações sob a forma de NOTIFICAÇÃO, via Plataforma Brasil

GOIANIA, 19 de Setembro de 2014

Assinado por:
João Batista de Souza
(Coordenador)

Endereço: Prédio da Reitoria Térreo Cx. Postal 131	CEP: 74.001-970
Bairro: Campus Samambaia	
UF: GO	Município: GOIANIA
Telefone: (62)3521-1215	Fax: (62)3521-1163
E-mail: cep.prppg.ufg@gmail.com	

Cytopathology

Cytopathology

Analysis of the internal quality control indicators in cervical cytopathology of a university laboratory

Journal:	<i>Cytopathology</i>
Manuscript ID	CYT-2016-0084
Manuscript type:	Original article
Date Submitted by the Author:	07-Jun-2016
Complete List of Authors:	Cardoso Filho, Leonardo; Universidade Federal de Goias, Faculdade de Farmácia Rabelo-Santos, Silvia; Universidade Federal de Goias, Faculdade de Farmácia Tavares, Suelene; Universidade Federal de Goias, Faculdade de Farmácia Sousa, Nadja; Universidade Federal de Goiás, School of Pharmacy Ribeiro, Andrea; Universidade Federal de Goias, Faculdade de Farmácia Batista, Maria de Lourdes; Universidade Federal de Goias, Faculdade de Farmácia Passos, Eva; Universidade Federal de Goias, Faculdade de Farmácia
Key Words:	quality control, quality indicators, cervical cancer, cytopathology, cervical smears

SCHOLARONE™
Manuscripts

1
2
3
4
5

Summary

6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Abstract	3
Introduction	4
Methods.....	4
Results/Discussion	6
Conclusion.....	9
References	9

For Peer Review

1
2
3

Abstract

4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Objective: to evaluate the internal quality control indicators and quality management program in the section of cytopathology of a university laboratory between the years 2007 to 2014. **Methods:** All results of cervical smears tests (taken from the SISCAN – *Sistema de Informação do Câncer* – The Cancer Information System) of women aged ≥15 years at the time of Pap smear specimen collection during January 2007 to December 2014. The final results of the cytopathology examinations were classified in accordance with the Bethesda System. The variables included in the database were woman's name, date of birth, and age at time of collection (15–30, 31–40 and >40 years). **Results:** In this period 50,286 tests were carried out, 44,386 (91.34%) being negative for malignancy and 4,209 (8.66%) abnormal. The positivity rate was 8.69%: the percentage of tests consistent with ASC (Atypical Squamous Cells), between satisfactory exams was 4.12%; the percentage of tests compatible with ASC among abnormal tests was 47.87%; the ASC/SIL (Squamous Intraepithelial Lesion) ratio was 0.97 and the percentage of HSIL (High Grade intraepithelial Lesion squamous high degree) between satisfactory tests was 2.21%, and false-negative results in 5-years retrospective review was 4.97%. **Conclusion:** The rates obtained were uniforms over the years and within the recommended values. This demonstrates the efficiency and linearity of the internal quality control, reflected in the commitment of the team involved in, through continuing education, whose goal is to detect and correct false-negative results.

Keywords: quality control, quality indicators, cervical cancer, cytopathology, cervical smears.

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

Introduction

More than 288,000 women die of cervical cancer each year worldwide, and it disproportionately affects the poorest, most vulnerable women.¹ In Brazil, it is the fourth leading cause of cancer mortality in women, with 4,800 cases annually. The incidence for 2012 and 2013 in Brazil was 17.49 cases per 100,000.^{2,3}

Cytodiagnosis of cervical smears using the Pap smear test is an important method in the prevention of cervical cancer, whose primary purpose is detection of cervical, pre-invasive precursor lesions, to allow timely treatment.⁴ However, despite being an efficient method, its performance has been questioned worldwide because of high rates of false-negative results.^{5,6} This is the major quality issue in current practice and a potential cause of life-threatening situations as a consequence of undetected lesions.^{5,6} And it may be a consequence of patient sampling by the clinician, or laboratory screening or interpretation.⁷

Internal quality monitoring (IQM) in cytopathology allows laboratories to identify any nonconformity, with the aim of improving detection of epithelial abnormalities, and consequently, reducing false-negative results.⁸ IQM should comprise a regular set of systematized actions, including monitoring the appropriateness of the sample, observation of the scrutiny time, control of the observers' work load, hierarchical review, and review of negative smears.⁹

This paper presents the quality control indicators of the post-analytical phase of IQM in the cytopathology section of the Federal University of Goiás laboratory.

Methods

This was a retrospective and quantitative study, which analyzed the indicators of the post-analytical phase in the section on cytopathology IQM, recommended in *the Quality Management Manual for Cytopathology Laboratories*.¹⁰

The cytopathology section of the university laboratory has a strict internal quality control system. This involved rapid review and prescreening of all smears classified previously as negative or unsatisfactory after routine screening. Smears identified as negative were considered as the final result and released, while the suspect smears were subjected to detailed review and analysis by two observers, who did not participate in the routine screening. Any discordant results, after detailed review, were reviewed by a third observer, and the final result was agreed by consensus.

All data were transferred from the SISCAN (Sistema de Informação do Câncer – The Cancer Information System) files to Excel spreadsheets. We included the results of cervical smears tests of women aged ≥15 years at the time of Pap smear specimen collection during January 2007 to December 2014. The final results of the

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

cytopathology examinations were classified in accordance with the Bethesda System.¹¹ The variables included in the database were woman's name, date of birth, and age at time of collection (15–30, 31–40 and >40 years).

The sample consisted of 50,286 cytopathology examinations: 48,595 were considered satisfactory, 1,691 unsatisfactory, 44,386 negative for intraepithelial lesions or cancer, and 4,209 abnormal. All results that were classified as HSIL or more severe lesions were reclassified as Richart cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 

The 5-year retrospective review followed from women who had a suggested result of CIN 2, CIN 3, or more severe lesions in 2013 and 2014, with results considered negative for intraepithelial lesions or cancer in the 5 years preceding these abnormal results. In 2013 and 2014, 471 women had CIN or more severe lesions and 141 of these women in 5 years preceding these abnormal results had a negative result. A total of 181 smears from those 141 women were analyzed. The smears were reviewed by two observers. Nonconforming results were reviewed by a third observer to determine the rate of false-negative results identified in the 5-year retrospective review. In 2013 were analyzed results from 2013 to 2008 and in 2014 were analyzed results from 2014 to 2009.

The selected variables and reference values were described/indicated by the *Quality Management Manual for Cytopathology Laboratories* of Brazil (2016) in respective formulas as follows 

A) Positivity rate

$$\frac{\text{Number of abnormal tests} \times 100}{\text{Total number of satisfactory tests}}$$

Percentage of tests classified as abnormal (ASC-US: ASC of undetermined significance; ASC-H: ASC, but cannot exclude HSIL; LSIL: low-grade SIL; HSIL). This rate expressed the prevalence of cellular alterations in the examinations and the sensitivity of the tracking process to detect lesions in the population examined. It should be analyzed in combination with ASC. The results of this rate were categorized into: very low (<2%); low (2–2.9%); expected (3–10%), and above the expected (>10%).

B) Percentage of tests compatible with ASC among satisfactory tests

$$\frac{\text{Number of tests with ASC-US and ASC-H} \times 100}{\text{Total number of satisfactory tests}}$$

Diagnostic doubt, in which cytological findings were insufficient for diagnosis of intraepithelial lesions. Include the cases of ASC-US and ASC-H. It was expected that a maximum of 4–5% of all examinations would be classified as ASC.

- 1
2
3
4 C) Percentage of tests compatible with ASC among abnormal tests
5
6
$$\frac{\text{Number of tests with ASC-US and ASC-H} \times 100}{\text{Total number of abnormal tests}}$$

7
8
9
10 This indicator should be evaluated in combination with the positivity rate. Its
11 result should be <60% of abnormal examinations.
12

- 13
14 D) ASC/SIL ratio
15
$$\frac{\text{Number of tests compatible with ASC-US and ASC-H}}{\text{Number of tests with LSIL and HSIL}}$$

16
17
18 Its result should <3.
19

- 20
21 E) Percentage of tests compatible with HSIL
22
23

24
25
$$\frac{\text{Number of tests with HSIL} \times 100}{\text{Total number of satisfactory tests}}$$

26
27 This indicator measured the ability of the laboratory to detect true cervical
28 cancer precursor lesions, that is, HSIL. Its result should be $\geq 0.4\%$.
29

- 30
31 F) Percentage of false-negative tests.
32
33

34
35
$$\frac{\text{Number of abnormal tests after reviewing} \times 100}{\text{Number of HSIL or more severe lesions}}$$

36
37 False-negative smears were those that were classified as negative by the
38 routine screening tests, but which were considered abnormal by IQM (2–
39 50% expected).
40

- 41
42 G) Percentage of unsatisfactory tests among total number of examinations
43
44

45
46
$$\frac{\text{Total number of unsatisfactory tests} \times 100}{\text{Total number of examinations}}$$

47
48 Expected results <5%
49

50
51 **Results/Discussion**
52
53

54
55 Table 1 shows the internal quality control indicators in cervical cytopathology
56 from 2007 to 2014. The average positivity rate was 8.7% between 2007 and 2014 and
57 ranged from 6.43% to 13.31%. The highest rate of 13.31% occurred in 2013. The
58
59

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

average percentage of tests consistent with ASC between satisfactory examinations was 4.12% in 8 years, with a range of 3.37–6.07% between 2007 and 2014. The average percentage of tests compatible with ASC among abnormal tests was 47.87% in 8 years, with a range of 41.58–52.34% between 2007 and 2014. The average ASC/SIL ratio was 0.97 in 8 years, with a range of 0.74–1.13 between 2007 and 2014. The average percentage of HSIL between satisfactory tests was 2.21% over 8 years, with a range of 1.17–4.44% between 2007 and 2014. The average percentage of unsatisfactory tests among the total number of examinations was 3.34% in 8 years, 1.50% in 2007 and 5.25% in 2009.

Table 2 shows that among 181 negative smears from women with HSIL or more severe lesions, 170 (93.92%) were classified as negative by 5-year retrospective review, two (1.11%) were reclassified as unsatisfactory and nine (4.97%) were abnormal or false negative. Among the abnormal results, four (2.20%) were classified as HSIL, three of these were reclassified as CIN 2 and one as CIN 3; one (0.55%) as ASC-US; three (1.66%) as ASC-H, and one as (0.55%) LSIL.

Between 2007 and 2014, the highest prevalence of CIN 2 occurred in women aged 15–30 years, with 239 cases, and the highest prevalence of CIN 3 occurred in women aged >40 years, with 133 cases (Table 3). CIN 2 had highest positivity rate in 2014 in women aged 15–30 years, and the highest positivity rate for CIN 3 was in 2011 and 2013. On 5-years retrospective review, 75% of HSIL results were CIN 2. For women aged 31–40 and >40 years, CIN 2 and CIN 3 peaks occurred in 2013 (Figures 1 and 2).

The average positivity lies within the expected values. This rate indicates the prevalence of smears with cellular abnormalities and demonstrates the performance of the triage process for the detection of precursor lesions for cancer of the cervix. The 100% rapid review of negative and unsatisfactory smears can reduce false-negative rates.¹² In the study of Araújo et al.,⁹ the average positivity rate between July 2013 and June 2014 at Instituto Nacional de Câncer was 7.2%, compared with 6.1% in 2007 in the study of Manrique et al., and 2.60% in 2006–2013 in the study of Costa et al.

However, 100% rapid review and rapid prescreening, as internal quality control methods, increase the sensitivity considerably, and consequently, the detection of precursor lesions for cervical cancer. Rapid prescreening has greater sensitivity (95.7%) than 100% rapid review (~50%).¹³ In this study both methods were used along 2007 to 2011.

In Brazil, the majority of cytopathology laboratories have positivity rates below the recommended level, indicating that they do not perform IQM properly. Bortolon et al. noted that 53% of Brazilian laboratories reported positivity rates below 2.0%. The Brazilian rates are significantly lower than those observed in developed countries. Screening is well organized in developed countries, resulting in a decrease in the incidence of cervical cancer. The positivity rate is 4.9% in Norway, 6.8% in the United States, and 6.5% in the United Kingdom. Low positivity indicates that positive samples

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

are not being identified by the laboratory, leading to false-negative results. So, when the positivity rate is very low, it is necessary to evaluate and strengthen the IQM laboratory and the quality of the data collection.^{9,10}

The average percentage of HSIL detected in satisfactory tests was 2.21%. This rate (recommended up to 0.4%) evaluates the capacity to detect precursor lesions of cervical cancer. In 2013, the ratio was 4.43%, reflecting the training and expertise of the observers. If the rate of 2013 were excluded from the study, the average would have been 1.89%, which is similar to 1.30% in the study of Tavares et al. Other rates are 0.5% in the United States, 0.6% in Canada, 1.1% in the United Kingdom and 1.14% in Norway. In Brazil, Costa et al. found a rate of 0.35%, and Araújo et al. found 0.6%.

When this indicator is below the recommended level, this can be a sign of high rates of false-negative results, which consequently slows appropriate clinical management and treatment of women with intraepithelial lesions.^{8,9} It is important to note that high-grade intraepithelial lesions are the focus of screening programs for cervical cancer, in an attempt to decrease its incidence and mortality. The correct identification of high-grade intraepithelial lesions, in combination with diagnostic confirmation, treatment and appropriate follow-up, can prevent the evolution of the lesion to cervical cancer. Ázara et al. observed that, in around 90% of laboratories not monitored by the National Cancer Institute, this indicator was <0.4%, and in monitored laboratories, this index ranged from 0.1% to 1.4%. The average correlation between these indexes and External Quality Monitoring (EQM - Laboratory of External quality Monitoring – LabMEQ) indexes was 97.65% in the last twelve months.

The average percentages of ASC detected in satisfactory tests and ASC in abnormal tests, and the rate of ASC among SIL was 4.12%, 47.87% and 0.97, respectively. The reference values provided are 4–5%, <60% and ≤3, respectively. These rates indicate the need for re-evaluation of the diagnostic criteria of ASC and SIL. High percentages of ASC suggest problems in the quality of the sample, the laboratory analysis, or both. The ASC rate in the abnormal tests should be seen in combination with the positivity rate, which suggests that unmonitored laboratories with a positivity rate >3% and ASC in abnormal tests >60% had a high percentage of detection of ASC but not of precursor lesions.^{8,9}

In 2007 and 2014 this indicator (ASC detected in satisfactory tests) was on track, with the lowest index in 2009 with 3.37% and 6.07%, as the highest index in 2013, with an average of 4.12% throughout the study. Such an indicator measures, indirectly, the IQM, but makes the assessment of the quality of the isolated process. Laboratories with high ASC/SIL rates need to determine the cause such results and it may be necessary to revise the cytological criteria for ASC and SILs. Peer review of borderline cases and follow-up studies can provide information to improve the performance of the laboratory.¹⁵

The 5-year retrospective review had the primary role of identification of errors in the screening and/or interpretation. The recognition of such errors is an important

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

tool for continuing education. With the retrospective review, one can identify alterations in smears diagnosed as negative in >50% of cases.¹⁶ In HSIL, there are some immature metaplastic cells and a few dyskaryotic cells. In our study, the most atypical cells and smears showed few neutrophils as obscuring factors. We had a 4.97% false-negative rate.¹⁷ The frequency of false-negative results identified by Manrique et al. was 1.5%. In another similar retrospective review, the false-negative rate was 50%. Many studies this rate varied from 2% to 62% in the general review methods.¹⁸

The average percentage of unsatisfactory tests among the total number of examinations was 3.34%. Costa et al. presented the 1% rate as a reference. However, this percentage was caused primarily by pre-analytic factors, especially with regard to specimen collection and sample appropriateness, which have a subjective character.

Conclusion

The IQM rates obtained by the cytopathology section at the university laboratory were uniform over the years and within the recommended values all over the process. This demonstrates the efficiency and uniformity of the internal quality control, reflected in the commitment of the team involved in the release of smears reports, through continuing education, whose goal is to detect and correct false-negative results.

References

1. WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. IARC Screening Group. <http://screening.iarc.fr/cervicalindex.php>. Published 2016. Accessed February 10, 2016.
2. Brasil. Ministério da Saúde. INCA (Instituto Nacional do Câncer). Câncer do colo do útero. INCA. http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home++/colo_uter/o/definicao. Published 2015. Accessed February 10, 2016.
3. Brasil. Ministério da Saúde. INCA (Instituto Nacional do Câncer). Indicadores de morbidade. Taxa de incidência de neoplasias malignas. 2013. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2012/d05.htm>. Acessed February 10, 2016.
4. Izadi-Mood N, Sarmadi S, Sanii S. Quality control in cervicovaginal cytology by cytohistological correlation. *Cytopathology*. 2013;24(1):33-38.
5. Tavares SBN. Controle interno da qualidade dos exames citopatológicos cervicais: desempenho dos métodos de pré-escrutínio rápido e revisão com base em critérios. *RBAC*. 2009;41(2):133-137.
6. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2000;132(10):810-819.
7. ASC (American Society of Cytopathology). Quality Control and Quality Assurance Practices. <http://www.cytopathology.org/quality-control-and-quality-assurance-practices/>. Published 2010. Accessed September 30, 2015.

- 1
2
3
4
5
6
7
8. Ázara CZS, Manrique EJC, Tavares SBN, Souza NLA, Amaral RG. Internal
9 quality control indicators of cervical cytopathology exams performed in
10 laboratories monitored by the External Quality Control Laboratory. *Rev Bras
Ginecol e Obs.* 2014;36(9):398-403.
11
12
9. Araujo Júnior MLC, Santana DA, Almeida LB, Quintana SBS, Silva GRF,
10 Fonseca RCSP. Quality in cytopathology: an analysis of the internal quality
11 monitoring indicators of the Instituto Nacional de Câncer. *J Bras Patol e Med
Lab.* 2015;51(2):102-107.
12
13
14. Brasil. Ministério da Saúde. INCA (Instituto Nacional do Câncer). *Manual de
Gestão Da Qualidade Para Laboratório de Citopatologia.* 2^a Edição.; 2016.
15
16
17
18
19
20
12. Amaral RG, dos Santos SHR, Catharino JMR, et al. Revisão rápida de esfregaços
21 cervicais como método de garantia interna de qualidade. *J Bras Patol e Med Lab.*
22 2003;39(2):151-155.
23
24
25
26
27
28
13. Tavares SBN, de Souza NLA, Manrique EJC, Ázara CZS, Amaral RG. Internal
29 Quality Control for Cervical Cytopathology: Comparison of Potential False-
30 Negatives Detected at Rapid Prescreening and at 100% Rapid Review. *Acta
Cytol.* 2014;58(5):439-445.
31
32
33
14. Costa RFA, Longatto-Filho A, Pinheiro C, Zeferino LC, Fregnani JH. Historical
34 Analysis of the Brazilian Cervical Cancer Screening Program from 2006 to 2013:
35 A Time for Reflection. Consolaro MEL, ed. *PLoS One.* 2015;10(9)
36
37
15. Bortolon P. Avaliação da Qualidade dos Laboratórios de Citopatologia do Colo
38 do Útero no Brasil Quality Evaluation of Cervical Cytopathology Laboratories in
39 Brazil. *Rev Bras Cancerol.* 2012;58(3):435-444.
40
41
42
16. Wilbur D. False negatives in focused rescreening of Papanicolaou smears: how
43 frequently are “abnormal” cells detected in retrospective review of smears
44 preceding cancer or high-grade intraepithelial neoplasia? No Title. *Arch Pathol
Lab Med.* 1997;Mar(121(3)):273-276.
45
46
47
17. Amaral RG, Souza NLA, Tavares SBN, et al. Controle externo da qualidade dos
48 diagnósticos citológicos no rastreamento do câncer cervical: estudo piloto *
49 External quality control in the cytologic diagnosis in screening cervical cancer:
50 pilot study. *RBAC, vol 38(2) 79-81, 2006.* 2006;38(2):79-81.
51
52
53
18. Pittoli JE; Mello ES; Pereira, SMM; MAeda MYS UM. Revisão de esfregaços
54 cervicais negativos em pacientes com lesões intra-epiteliais de alto grau Review
55 of previous negative smears from patients with high grade intraepithelial
56 neoplasia. *J Bras Patol e Med Lab.* 2003;v. 39 n. 3:219-221.
57
58
59
60

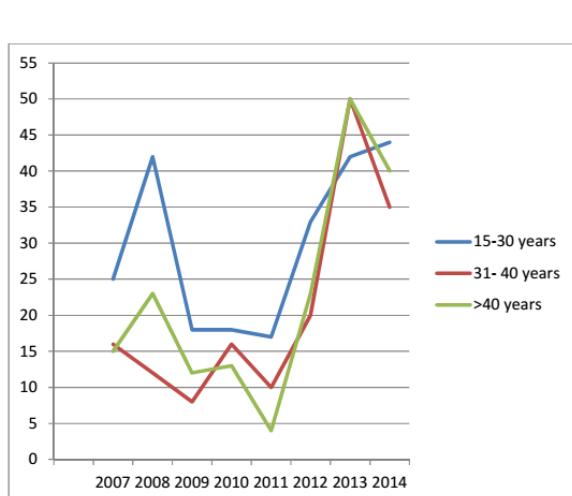
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60**Cytopathology**

Figure 1. Results classified as CIN 2 according to age between 2007 and 2014.

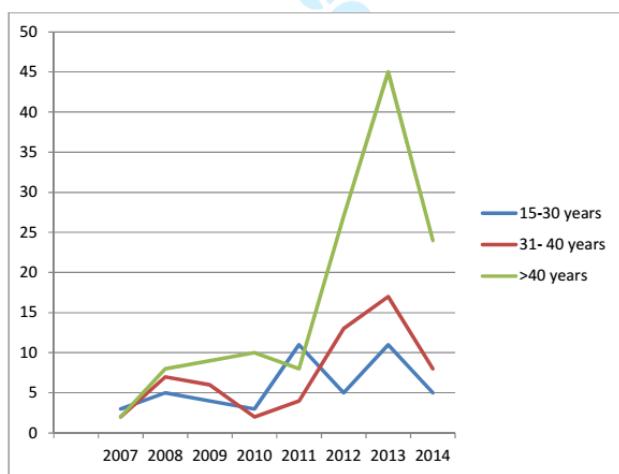


Figure 2. Results classified as CIN 3 according to age between 2007 and 2014.

Cytopathology**Page 12 of 12****Table 1. Internal quality indicators from the cytopathology section of the university laboratory during 2007–2014**

Year	Quality indicators					Unsatisf/total exams %
	Positivity %	ASC/Satisf %.	ASC/Abn %.	ASC/SIL	HSIL/Satisf %	
2007	8.97	3.73	41.58	0.74	2.66	1.50
2008	8.59	4.43	51.56	1.11	1.76	3.38
2009	6.43	3.37	52.34	1.13	1.21	5.25
2010	7.96	3.92	49.29	1.03	1.43	2.88
2011	6.65	3.38	50.80	1.07	1.17	2.95
2012	8.97	3.88	43.30	0.81	2.46	3.08
2013	13.31	6.07	45.61	0.87	4.44	3.63
2014	8.62	4.18	48.48	1.03	2.56	4.07
Average	8.69	4.12	47.87	0.97	2.21	3.34

Abn, abnormal; Satisf, satisfactory; Unsatisf, unsatisfactory.

Table 2. Five-year retrospective review of negative smears from women with current HSIL or more severe lesions in 2013 and 2014

5-years retrospective review								
Current result n (%)	Negative routine screening n (%)	Negative n (%)	Unsatisf. n (%)	ASC-US n (%)	ASC-H n (%)	LSIL n (%)	HSIL n (%)	False negative n (%)
2013 298 (63.26)	119 (65.74)	100 (55.25)	2 (1.11)	0	1 (0.55)	0	3 (1.65)	4 (2.21)
2014 173 (36.74)	62 (34.26)	70 (38.67)	0	1 (0.55)	2 (1.11)	1 (0.55)	1 (0.55)	5 (2.76)
471 (100)	181 (100)	170 (93.92)	2 (1.11)	1 (0.55)	3 (1.66)	1 (0.55)	4 (2.20)	9 (4.97)

Table 3. Results classified as CIN according to age from 2007 to 2014

Year	15–30 years		31–40 years		>40 years		Total	
	CIN 2 n (%)	CIN 3 n (%)	CIN 2 n (%)	CIN 3 n (%)	CIN 2 n (%)	CIN 3 n (%)	CIN 2 n (100%)	CIN 3 n (100%)
2007	25 (10.46)	3 (6.38)	16 (9.58)	2 (3.39)	15 (8.33)	2 (1.50)	56 (9.56)	7 (2.93)
2008	42 (17.57)	5 (10.64)	12 (7.19)	7 (11.86)	23 (12.78)	8 (6.02)	77 (13.14)	20 (8.37)
2009	18 (7.53)	4 (8.51)	8 (4.79)	6 (10.17)	12 (6.67)	9 (6.77)	38 (6.48)	19 (7.95)
2010	18 (7.53)	3 (6.38)	16 (9.58)	2 (3.39)	13 (7.22)	10 (7.52)	47 (8.02)	15 (6.28)
2011	17 (7.11)	11 (23.40)	10 (5.99)	4 (6.78)	4 (2.22)	8 (6.02)	31 (5.29)	23 (9.62)
2012	33 (13.81)	5 (10.64)	20 (11.98)	13 (22.03)	23 (12.78)	27 (20.30)	76 (12.97)	45 (18.83)
2013	42 (17.57)	11 (23.40)	50 (29.94)	17 (28.81)	50 (27.78)	45 (33.83)	142 (24.23)	73 (30.54)
2014	44 (18.41)	5 (10.64)	35 (20.96)	8 (13.56)	40 (22.22)	24 (18.05)	119 (20.31)	37 (15.48)
Total	239 (100)	47 (100)	167 (100)	59 (100)	180 (100)	133 (100)	586 (100)	239 (100)