

# Controle da Qualidade em Citopatologia Cervical: Revisão de Literatura

## *Quality Control in Cervical Cytopathology: a Literature Review*

Suelene Brito do Nascimento Tavares<sup>1</sup>, Rita Goreti Amaral<sup>1</sup>, Edna Joana Cláudio Manrique<sup>1</sup>, Nadja Lindany Alves de Sousa<sup>1</sup>,  
Zair Benedida Pinheiro de Albuquerque<sup>1</sup>, Luiz Carlos Zeferino<sup>2</sup>

### Resumo

O exame citopatológico é importante ferramenta para a detecção das lesões precursoras do câncer do colo uterino que, naquele momento, são tratáveis, resultando em significativo decréscimo da mortalidade. Entretanto, o exame citopatológico apresenta falhas, pois a taxa de resultados falso-negativos pode variar de 2% a 50%. Os resultados falso-negativos ocorrem principalmente devido a erro de coleta, de escrutínio e de interpretação. O controle interno e o externo da qualidade na rotina dos laboratórios têm como objetivo final melhorar o desempenho diagnóstico do exame citopatológico, além de possibilitar a avaliação do desempenho do escrutinador e a identificação de causas de erros relacionados à coleta. O controle interno da qualidade pode ser realizado regularmente e abrange o monitoramento da adequabilidade da amostra, a observação do tempo de escrutínio, o controle da carga de trabalho do escrutinador, a revisão hierárquica dos esfregaços e a revisão dos esfregaços negativos. O controle interno de qualidade também pode compreender a análise da correlação cito-histológica, a revisão de exames anteriores, o monitoramento estatístico da frequência das lesões e da adequabilidade da amostra, a inclusão proposital de esfregaços anormais na rotina. Educação continuada, qualificação do pessoal e exame de proficiência periódico são estratégias a serem adotadas. Revisão aleatória ou total dos exames, revisão rápida ou detalhada são métodos que têm vantagens e desvantagens na detecção dos resultados falso-negativos. Cabe ao laboratório definir a melhor estratégia de controle interno da qualidade que permita a melhoria do processo técnico e, conseqüentemente, da qualidade do serviço dos laboratórios de citopatologia.

**Palavras-chave:** Câncer cervical, Controle de qualidade, Falso-negativos, Erro de escrutínio, Sensibilidade, Teste de Papanicolaou

<sup>1</sup>Setor de Citologia Clínica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás (GO)

<sup>2</sup>Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (SP)

Endereço para correspondência: Luiz Carlos Zeferino. Rua Alexander Fleming 101- Campinas (SP) - Brasil - CEP: 13083-881. E-mail: zeferino@hc.unicamp.br

## Introdução

O exame citopatológico foi sugerido como uma ferramenta para a detecção precoce do câncer do colo do útero em 1941<sup>1</sup>. É considerado um método eficiente, pois tem a habilidade de identificar lesões precursoras do câncer do colo do útero, que naquele momento são tratáveis, podendo resultar em significativo decréscimo da mortalidade por esse tipo de câncer<sup>2-8</sup>.

Na prática, há regiões ou países que têm realizado rotineiramente o exame citopatológico, porém sem apresentar redução da mortalidade<sup>6</sup>. É fato que o exame citopatológico tem sido alvo de muitas críticas devido aos resultados falso-negativos, cujas taxas podem variar de 2% a 50%<sup>7,9-13</sup>. Como consequência, mais recentemente, tem sido questionada a sua validade nos programas de rastreamento do câncer do colo do útero<sup>2,13-15</sup>.

Os resultados falso-negativos ocorrem principalmente devido aos erros de coleta, de escrutínio e de interpretação do diagnóstico<sup>8,10,11,16-19</sup>. O erro de coleta é responsável por 20% a 39% dos resultados falso-negativos e ocorre devido à não-representatividade ou escassez de células neoplásicas, fundo necrótico ou inflamação presentes nos esfregaços que podem prejudicar a análise<sup>3,5,6,8,10,19-23</sup>.

O erro de escrutínio varia de 10% a 67% e ocorre quando as células neoplásicas estão representadas no esfregaço, porém não são reconhecidas ou identificadas pelo escrutinador. Contribuem para esse erro fatores relacionados ao processo de escrutínio, como: falta de atenção e concentração, tempo insuficiente para analisar o esfregaço e a pouca experiência do profissional. Fatores relacionados à qualidade do esfregaço citopatológico também contribuem, tais como: a presença de células anormais escassas e pequenas<sup>6,10,20-22,24,25</sup>.

O erro de interpretação é responsável por resultados falso-negativos e ocorre quando as células neoplásicas são reconhecidas, porém são interpretadas como benignas, ou mesmo são subavaliadas e classificadas erroneamente<sup>26</sup>. Esse erro é atribuído principalmente à experiência insuficiente, bem como a informações clínicas inadequadas<sup>22,23</sup>.

Para melhorar a qualidade do exame citopatológico, é necessário implementar medidas, tais como: programas de controle interno e externo da qualidade na rotina dos laboratórios<sup>2,3,5,12,13,27-29</sup>. Um programa da qualidade em citopatologia tem como objetivo final melhorar o desempenho do exame citopatológico em detectar anormalidades escamosas e glandulares e, conseqüentemente, reduzir as taxas de resultados falso-negativos<sup>25,30</sup>.

O controle interno da qualidade deve compor um

conjunto de ações sistematizadas e realizadas regularmente, que abrange o monitoramento da adequabilidade da amostra, a observação do tempo de escrutínio, o controle da carga de trabalho do escrutinador, a revisão hierárquica dos esfregaços e a revisão dos esfregaços negativos. Há vários métodos ou ações de controle interno da qualidade, tais como a análise da correlação cito-histológica, a revisão retrospectiva de exames, o monitoramento estatístico da frequência das lesões e a adequabilidade da amostra, a inclusão proposital de esfregaços anormais na rotina e a qualificação do pessoal que pode incluir exame de proficiência<sup>31</sup>.

Esta revisão objetivou uma análise de artigos publicados em periódicos indexados nas bases de dados Medline e SciELO, abordando o controle da qualidade do exame citopatológico cervical. Os unitermos utilizados foram: câncer cervical, controle de qualidade, falso-negativos, erro de escrutínio, sensibilidade e teste de Papanicolaou, tendo sido selecionados artigos a partir de 1957 até a data corrente. No total, 70 artigos ou documentos foram analisados, incluindo manuais técnicos do Ministério da Saúde do Brasil e *Regulations for implementing clinical laboratory improvement of 1988-CLIA 88*. Neste artigo, deu-se ênfase às vantagens e desvantagens (Quadro 1) dos métodos de controle interno da qualidade relacionados aos exames de citopatologia do colo uterino.

## REVISÃO DOS ESFREGAÇOS SELECIONADOS POR CRITÉRIOS CLÍNICOS DE RISCO

A revisão dos esfregaços selecionados por critérios clínicos de risco é um método que consiste na revisão de todos os esfregaços negativos no escrutínio de rotina que contenham indicação de alterações observadas a partir de informações clínicas relevantes, antecedentes e sintomas referidos pela mulher que podem estar associados com maior risco para neoplasias intra-epiteliais ou carcinoma invasivo do colo do útero, tais como: hemorragia genital pós-menopausa; sangramento ectocervical de contato; evidência de doenças sexualmente transmissíveis ao exame ginecológico (inclusive HIV); alterações macroscópicas significativas ao exame especular ou à colposcopia; radioterapia e/ou quimioterapia prévia; exame citopatológico anterior alterado<sup>14,32</sup>.

Para as mulheres consideradas de alto risco com base em critérios clínicos, a revisão dos esfregaços negativos no escrutínio de rotina, potencialmente, poderia detectar maior número de resultados falso-negativos nessa população. Hutchinson<sup>33</sup> mostrou que esse método pode aumentar a sensibilidade do exame citológico cerca de

**Quadro 1.** Vantagens e desvantagens dos métodos de controle interno da qualidade dos exames citopatológicos

MÉTODO DE REVISÃO	DESvantagens	VANTagens
Esfregaços selecionados por critérios clínicos de risco	<ul style="list-style-type: none"> <li>• apenas os esfregaços com informações clínicas são revisados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mais sensível do que a revisão aleatória de 10%</li> </ul>
Esfregaços cervicais prévios negativos em mulheres com lesão intra-epitelial ou carcinoma invasivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• os resultados falso-negativos só serão detectados retrospectivamente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• a revisão dessas amostras é um exercício eficiente de educação continuada</li> <li>• permite analisar as causas de resultados falso-negativos</li> <li>• fornece subsídios para planejar cursos de educação continuada</li> </ul>
Correlação cito-histológica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aplicável somente aos casos submetidos à biópsia</li> <li>• as amostras para ambos os exames devem ser colhidas no mesmo momento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• a má representatividade da lesão no esfregaço pode ser detectada</li> <li>• aprimora o diagnóstico citopatológico</li> </ul>
Revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos do escrutínio de rotina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• apenas 10% dos esfregaços são revisados</li> <li>• pouco eficiente para detectar resultados falso-negativos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• auxilia no monitoramento da qualidade do laboratório de citopatologia</li> </ul>
Revisão de 100% dos esfregaços	<ul style="list-style-type: none"> <li>• consome maior tempo e recursos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dupla análise de todos os esfregaços</li> <li>• pode ser utilizado como padrão para avaliar o desempenho de alternativas de controle interno da qualidade</li> </ul>
Revisão dos esfregaços negativos utilizando a automação	<ul style="list-style-type: none"> <li>• não oferece informações relativas aos erros de amostragem ou de interpretação</li> <li>• alto custo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• detecção de células atípicas, mesmo quando escassas</li> <li>• facilidade de trabalhar com imagens digitais</li> </ul>
Revisão rápida de 100% dos esfregaços negativos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• somente resultados negativos são revisados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• permite avaliar o desempenho individual</li> <li>• fornece subsídios para planejar cursos de educação continuada</li> <li>• não requer investimentos adicionais ou custos logísticos</li> </ul>
Pré-escrutínio rápido de todos os esfregaços	<ul style="list-style-type: none"> <li>• alto índice de resultados falso-positivos</li> <li>• aumento do volume de trabalho</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mais interessante para os escrutinadores do que a "Revisão rápida de 100% dos esfregaços negativos"</li> <li>• a sensibilidade relativa do "Pré-escrutínio rápido de todos os esfregaços" e do "escrutínio de rotina" pode ser estimada</li> <li>• permite avaliar o desempenho individual</li> </ul>

5% e é melhor do que a revisão aleatória de 10%. Estudo semelhante mostrou que a revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos obteve uma taxa de resultados falso-negativos de 3% e a revisão dos esfregaços selecionados por critérios clínicos de risco obteve uma taxa de 5,9%<sup>34</sup>.

Manrique et al.<sup>35</sup> relataram, entretanto, que a revisão rápida de 100% dos esfregaços negativos detecta mais exames com resultados falso-negativos do que a revisão

somente dos esfregaços selecionados por critérios clínicos. Isso pode ser parcialmente explicado pelo fato de que o escrutinador, diante de uma informação clínica importante em relação a determinado esfregaço, ficaria mais atento ao escrutínio, o que poderia resultar em uma taxa menor de resultados falso-negativos nesse grupo. É possível inferir que a boa qualidade das informações relacionadas aos critérios clínicos poderia

melhorar o desempenho dessa sistemática de controle da qualidade.

### REVISÃO DE ESFREGAÇOS CERVICAIS PRÉVIOS NEGATIVOS EM MULHERES COM LESÃO INTRA-EPITELIAL OU CARCINOMA INVASIVO

A *Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988* (CLIA 88)<sup>36</sup> e o Manual Técnico para Laboratórios<sup>32</sup> recomendam a revisão dos esfregaços prévios negativos, realizados nos últimos cinco anos, sempre que for feito o diagnóstico de lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL) ou lesão invasiva, para que se identifiquem os resultados falso-negativos do exame citopatológico<sup>24</sup>. Hatem & Wilbur<sup>37</sup>, ao revisarem esfregaços negativos de 17 pacientes com diagnóstico de displasia severa ou carcinoma invasivo, observaram que 88% dos esfregaços apresentavam alguma anormalidade. Outro estudo revisou 8.096 esfregaços prévios negativos, nos últimos cinco anos, de mulheres com resultado positivo e reclassificou 284 (3,5%) como lesão intra-epitelial ou carcinoma, 474 (5,9%) como células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS), 7 (0,09%) como células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGUS) ou adenocarcinoma, e 39 (0,5%) como insatisfatórios, sendo que 93% desses resultados falso-negativos foram identificados em esfregaços dos últimos três anos. Concluíram, então, que revisar esfregaços citológicos previamente diagnosticados como negativos para casos correntes diagnosticados como lesão intra-epitelial escamosa ou AGUS poderá identificar erros de escrutínio e de diagnóstico<sup>38</sup>.

A revisão crítica destas amostras é um exercício eficiente de educação continuada e permite entender melhor a causa de resultados citopatológicos incorretos, bem como planejar formas de melhorar o desempenho da equipe<sup>24</sup>. Todavia, como esses resultados falso-negativos são detectados retrospectivamente, esse método não oferece benefício para a mulher.

### CORRELAÇÃO ENTRE OS RESULTADOS CITOLÓGICOS E HISTOLÓGICOS

Desde a introdução do esfregaço cérvico-vaginal no rastreamento do câncer de colo do útero, os indicadores obtidos pela correlação cito-histológica têm sido apontados como um dos indicadores para medir e garantir a qualidade dos diagnósticos citológicos<sup>3,14</sup>. Di Loreto et al.<sup>14</sup> correlacionaram 157 esfregaços citopatológicos cérvico-vaginais com suas respectivas biópsias e observaram uma concordância em 75,8% dos casos. Todavia os dados obtidos por Di Loreto variam amplamente em estudos semelhantes ou envolvendo outros observadores.

Algumas razões podem explicar as discordâncias ou discrepâncias cito-histológicas. A análise histológica e, principalmente, a citológica tem forte componente de subjetividade que pode resultar em alta variabilidade diagnóstica intra e interobservador. Conceitos e padrões adotados na interpretação dos esfregaços, assim como a falta de representatividade da lesão no esfregaço podem ser detectados por meio desse método<sup>14</sup>. Razões como estas podem explicar, em parte, um caso classificado como negativo no exame citológico, apesar de a biópsia revelar uma neoplasia intra-epitelial cervical de grau 3 (NIC 3)<sup>39</sup>.

Dois comentários devem ser destacados em relação a esse método. A correlação cito-histológica 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. Assim, quanto maior for o intervalo entre as coletas, menor é o significado dessa análise. O segundo comentário é que esse método é aplicável somente aos casos submetidos à biópsia e, portanto, não tem utilidade para os esfregaços negativos no escrutínio de rotina.

### REVISÃO ALEATÓRIA DE 10% DOS ESFREGAÇOS NEGATIVOS DO ESCRUTÍNIO DE ROTINA

É o método de controle interno da qualidade dos exames citopatológicos mais utilizado, recomendado pela Academia Internacional de Citologia e pelo Ministério da Saúde no Brasil<sup>13,32,40,41</sup>. Kriger & Naryshkin<sup>42</sup> consideraram esse método uma alternativa para monitorar a qualidade do escrutínio dos esfregaços citopatológicos. No entanto não é eficiente para detectar as lesões não diagnosticadas no escrutínio de rotina e pode demandar um tempo adicional de trabalho.

Estudos têm demonstrado ser uma metodologia ineficiente para detectar resultados falso-negativos<sup>13,14,25,27,33,40,41,43-46</sup>. Pelo fato de esse método selecionar aleatoriamente apenas 10% dos esfregaços negativos, a maior porcentagem dos esfregaços não é revisada<sup>33,45,46</sup>. Rohr et al.<sup>44</sup> confirmaram esse fato ao avaliarem a revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos, em que foram detectados apenas 6 falso-negativos em 2.980 esfregaços revisados, requerendo 348 horas de trabalho. Esses dados são consistentes com os resultados de Manrique et al.<sup>35</sup> que encontraram apenas um resultado falso-negativo em um grupo de 289 esfregaços negativos revisados, em um tempo total de aproximadamente 24 horas de trabalho. Para tentar minimizar a baixa sensibilidade, Koss<sup>47</sup> sugeriu ampliar o número de esfregaços negativos revisados, pois revisando 20% dos esfregaços negativos detectou 3,9%

de resultados falso-negativos do escrutínio de rotina.

Amaral et al.<sup>45</sup> compararam o desempenho dos métodos de revisão rápida de 100% e revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos e observaram que a revisão de 10% é um método de baixo desempenho para detectar resultados falso-negativos e serve apenas para monitorar a qualidade do laboratório, sem, todavia, fornecer indicadores de qualidade que sejam eficientes para orientar o planejamento das ações ou intervenções que visam a abordar pontos fracos dos escrutinadores.

### REVISÃO DE 100% DOS ESFREGAÇOS

A revisão de 100% dos esfregaços é o método mais minucioso para reduzir os erros do escrutínio de rotina, pois consiste no duplo escrutínio detalhado de todos os esfregaços<sup>48</sup>. Potencialmente essa modalidade de revisão deveria reduzir o maior número de resultados falso-negativos (18,7%), ainda que consuma maior tempo e recursos<sup>33</sup>. Tendo em vista que este método revisa todos os casos, pode ser utilizado como padrão para avaliar o desempenho de estratégias alternativas de controle interno da qualidade<sup>33</sup>.

### REVISÃO DOS ESFREGAÇOS NEGATIVOS UTILIZANDO A AUTOMAÇÃO

A vantagem da automação é a detecção de células atípicas, mesmo quando escassas, associada à facilidade de trabalhar com imagens digitais<sup>49,50</sup>. Os seguintes equipamentos de visualização e detecção automatizada foram identificados em trabalhos publicados: o *AutoPap Primary Screening System* (Tripath Imaging) que aglutina as tecnologias do *Autocyte Screen* (Roche), do *AutoPap (Neopath)* e do *PapNet (Neuramedical Systems)*; o *Thinprep Imaging System (Cytoc)* e o *InPath (Molecular Diagnostics)*<sup>49-54</sup>.

Os dois sistemas automatizados mais utilizados no controle interno da qualidade dos exames citopatológicos são o *PapNet* e o *AutoPap*. Eles são capazes de detectar resultados falso-negativos devido a erro de escrutínio, mas não oferecem informações relativas a erros de amostragem ou de interpretação<sup>23</sup>.

O *AutoPap System* tem demonstrado ser mais eficiente para selecionar a amostra com maior risco de ter anormalidades do que a amostra aleatória de 10%<sup>23</sup>. Em um estudo clínico, 12.000 esfregaços negativos foram revisados pelo *AutoPap* e os esfregaços selecionados foram revisados detalhadamente, observando-se que o *AutoPap* aumentou a sensibilidade do escrutínio de rotina em 9,83%<sup>33</sup>. Outro estudo que revisou 25.124 esfregaços negativos pelo *AutoPap* demonstrou que o sistema foi capaz de diminuir a taxa de resultados falso-negativos em até 25%<sup>28</sup>.

Segundo Koss et al.<sup>55</sup>, todos os esfregaços deveriam ser escrutinados duas vezes e, que com a ajuda de uma máquina como o *PapNet*, revisar todos os esfregaços como uma medida de controle interno da qualidade poderia ser proveitoso, já que este método demonstrou alta capacidade para detectar esfregaços anormais. Outro estudo, analisando 46 esfregaços prévios negativos de pacientes com HSIL e 920 esfregaços negativos como grupo-controle, detectou com o *PapNet* 20% de resultados falso-negativos no grupo de risco, e 1,6% no grupo-controle<sup>10</sup>. Entretanto a habilidade do *PapNet* em detectar o erro de escrutínio parece ser similar ao da revisão manual<sup>23</sup> ou pior, como demonstram Ashfaq et al.<sup>56</sup> e Vicchione & Cenci<sup>22</sup> que revisaram, respectivamente, 2.238 e 4.958 esfregaços negativos com o *PapNet* e encontraram apenas 0,2% e 0,42% de resultados falso-negativos. Arbyn et al.<sup>40</sup>, em um estudo de meta-análise, concluíram que a revisão automatizada pode ser mais sensível do que a revisão rápida de 100% dos esfregaços negativos, entretanto a um custo consideravelmente maior.

### REVISÃO RÁPIDA DE 100% DOS ESFREGAÇOS NEGATIVOS

A revisão rápida ou parcial de todos os esfregaços previamente classificados como negativos foi descrita pela primeira vez em 1957, com a finalidade de substituir o método-padrão de escrutínio<sup>57</sup>. Todavia, apenas na década de 1990, o método tornou-se mais conhecido ao ser introduzido no Reino Unido como uma alternativa de controle interno da qualidade.<sup>13,25,33,40,41,46,58-62</sup> A revisão rápida consiste em escrutinar rapidamente, durante 30 segundos a 120 segundos, todos os esfregaços interpretados pelo escrutínio de rotina como negativos ou insatisfatórios para análise. Durante a revisão rápida, os esfregaços identificados como suspeitos são posteriormente submetidos a uma revisão detalhada por um profissional experiente, que determinará o diagnóstico final<sup>8,13,25,35,40,45,60,63</sup>.

Arbyn et al.<sup>40</sup>, em um estudo de meta-análise, concluíram que a revisão rápida de todos os esfregaços negativos é um método eficiente e tem boa relação custo-benefício como garantia interna da qualidade em relação à revisão aleatória de 10%. Em outro estudo, Amaral et al.<sup>45</sup> compararam o desempenho dos métodos de revisão rápida de 100% e revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos como método de garantia interna da qualidade. Observaram que a revisão de 10% apresentou uma sensibilidade de 41%, enquanto a revisão rápida apresentou uma sensibilidade 74% e a especificidade foi próxima de 99% para ambos os métodos. Os autores concluíram que a revisão rápida de 100% é um método eficiente para detectar resultados falso-negativos do escrutínio de rotina, além de fornecer indicadores de

desempenho que permitem identificar deficiências específicas de cada escrutinador. Manrique et al.<sup>35</sup> realizaram um estudo semelhante em 2.887 esfregaços negativos. A revisão rápida detectou 92 esfregaços suspeitos, dos quais 42 foram considerados positivos, mas dos 289 esfregaços submetidos ao método de revisão de 10% dos esfregaços negativos apenas um foi confirmado como positivo.

Michelow et al.<sup>29</sup> selecionaram aproximadamente 26% (62.866) dos esfregaços negativos ou insatisfatórios de uma população de alto risco, os quais foram submetidos à revisão rápida, e detectaram 0,59% (373) esfregaços suspeitos, posteriormente classificados como HSIL ou células escamosas atípicas quando não se pode excluir lesão de alto grau (ASC-H) (101 casos), LSIL ou células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) (43 casos) e atípicas glandulares (AG) (33 casos). No estudo de Pajtler et al.<sup>25</sup>, a frequência de esfregaços falso-negativos foi de 1,14%.

A importante vantagem da revisão rápida é avaliar o desempenho do escrutinador de rotina e permitir planejar programas de educação continuada<sup>25,29,46</sup>. A revisão rápida não requer investimentos adicionais ou custos logísticos, todavia, deve considerar o custo do tempo de trabalho, determinado pela duração da revisão rápida e o tempo necessário para checar os esfregaços suspeitos<sup>29,40</sup>. O tempo de duração da revisão rápida pode ser de até dois minutos, porém não agrega ganho adicional significativo em relação ao tempo de um minuto<sup>27</sup>. Entretanto os laboratórios devem padronizar o tempo necessário, o revisor não deve ultrapassar 50 lâminas por sessão de leitura rápida e os revisores devem ser cuidadosamente treinados<sup>45,46,64</sup>. Um fator limitante do método é o fato de não ser possível medir sua sensibilidade, pois o número de resultados falso-negativos não identificados pela revisão rápida é desconhecido<sup>65</sup>.

Outra desvantagem da revisão rápida é a ocorrência potencial de erros devido ao fato de o revisor reduzir a concentração por saber que esfregaços alterados já foram retirados e sobraram apenas alguns ou nenhum esfregaço falso-negativo<sup>46,65,66</sup>. Logo, um falso-negativo não identificado pela revisão rápida pode refletir tanto um escrutinador muito bom quanto um revisor pouco experiente<sup>66</sup>.

### PRÉ-ESCRUTÍNIO RÁPIDO DE TODOS OS ESFREGAÇOS

Outro método que tem sido abordado com a finalidade de aumentar a sensibilidade do exame citopatológico é o pré-escrutínio rápido, que consiste no escrutínio rápido de todos os esfregaços, durante um tempo limitado de no máximo 120 segundos, antes do escrutínio de rotina. Assim como na revisão rápida,

todos os esfregaços identificados como suspeitos e que não foram identificados pelo escrutínio de rotina são posteriormente submetidos a uma revisão detalhada por um profissional experiente, que determinará o diagnóstico final<sup>25,27,54,58,65,67-69</sup>. A exemplo da revisão rápida, esse método tem sido praticado principalmente no Reino Unido. Duas vantagens do pré-escrutínio rápido em relação à revisão rápida são descritas: primeira, o trabalho fica mais interessante para os escrutinadores porque a prevalência das anormalidades é maior devido ao fato de que todos os esfregaços são submetidos à pré-avaliação, ao passo que, na revisão rápida pós-escrutínio de rotina, os esfregaços anormais identificados são separados e somente os negativos são revisados; segunda, a sensibilidade relativa do pré-escrutínio rápido e do escrutínio de rotina pode ser estimada<sup>29,46,54,62,65,67,69</sup>.

Em 1991, Baker & Milcher<sup>58</sup>, utilizando o pré-escrutínio rápido em 2.030 esfregaços cervicais por 30 segundos, detectaram 100% das HSIL e 70% das LSIL. Farrell et al.<sup>27</sup> mostraram que, utilizando o tempo de um minuto, o pré-escrutínio rápido detectou 86% dos casos de HSIL, 60% das LSIL e 48% das ASCUS, detectados posteriormente pelo escrutínio de rotina. Do total dos diagnósticos anormais, 11,8% dos casos de ASCUS, 10% das LSIL e 3,8% das HSIL foram identificados apenas pelo pré-escrutínio rápido.

Outro estudo avaliou o desempenho do pré-escrutínio rápido e também a variação interobservador na identificação das anormalidades. Observou-se que a sensibilidade do pré-escrutínio rápido variou de 54% a 92% para as anormalidades de alto grau e de 33% a 75% para todos os graus. Demonstrou um aumento de 88 resultados falso-negativos para 139, quando comparou o método de pré-escrutínio rápido com a revisão rápida de 100% dos esfregaços negativos. Os autores concluíram que o pré-escrutínio rápido pode ser utilizado como método de controle interno da qualidade, bem como avaliar o desempenho de toda a equipe<sup>65</sup>.

Em um estudo de meta-análise, utilizando o pré-escrutínio rápido de esfregaços cervicais como método de controle interno da qualidade, observou-se a sensibilidade média de 64,9% para todas as anormalidades e 72,6% para HSIL ou lesões mais severas. Aproximadamente 3% das lesões foram detectadas apenas pelo pré-escrutínio rápido<sup>62</sup>.

Placid et al.<sup>70</sup> compararam o desempenho do pré-escrutínio rápido em 7.047 esfregaços com o escrutínio de rotina, e observaram uma sensibilidade para ASCUS de 83% (128/154), para LSIL de 87% (58/66), para HSIL de 100% (18/18). A proporção de esfregaços positivos detectados apenas no pré-escrutínio foi de 6,5%. No estudo de Pajtler et al.<sup>25</sup>, essa proporção foi de 9,8%.

Assim, o pré-escrutínio rápido pode ser uma alternativa eficiente para detectar resultados falso-negativos, pois todos os esfregaços pré-escrutinados serão posteriormente analisados pelo escrutínio de rotina. Possibilita também avaliar o desempenho individual, detectando diferenças ou dificuldades dos profissionais com relação à interpretação dos resultados citopatológicos, bem como identificar o profissional da equipe com melhor perfil, tanto para o escrutínio de rotina quanto para o pré-escrutínio.

Entretanto, o método, ao contrário da revisão rápida, apresenta um alto índice de falso-positivos, ou seja, um número maior de esfregaços considerados como suspeitos são encaminhados para revisão detalhada<sup>46</sup>. Arbyn et al.<sup>62</sup> relataram que essa taxa pode chegar a 3,2%. Outra limitação do método é o fato de que todos os esfregaços devem ser pré-escrutinados, aumentando por isso o volume de trabalho<sup>67</sup>.

## CONCLUSÃO

A revisão aleatória de 10% é muito recomendada por órgãos governamentais e sociedades científicas, porém tem a importante restrição de não revisar 90% dos esfregaços considerados negativos no escrutínio de rotina, o que compromete sua eficiência. A revisão de 100% aumenta muito a eficiência do controle de qualidade, mesmo quando realizada de forma rápida.

Considerando que o exame citopatológico tem sido alvo de críticas devido às altas taxas de resultados falso-negativos, é importante que se avaliem outros métodos alternativos de controle interno da qualidade, ainda que a um custo maior do que a revisão aleatória de 10% dos esfregaços. No cenário brasileiro, as alternativas ao exame citopatológico para o rastreamento do câncer do colo uterino também têm maior custo.

Atualmente, diante dos resultados obtidos por vários estudos, os métodos que apresentam melhor desempenho são aqueles que permitem a revisão de maior número possível de esfregaços, como a revisão rápida de 100% dos esfregaços negativos, o pré-escrutínio rápido e a revisão automatizada.

Entretanto cada laboratório deve escolher o método de controle interno da qualidade que melhor seja adequado às suas condições, levando em conta o custo-benefício de cada um. Somando-se a isso, é necessário observar o padrão da qualidade da coleta e fase pré-analítica dos exames, pois são fatores importantes a serem considerados para diminuir a taxa de resultados falso-negativos.

Em qualquer sistema de controle interno da qualidade, a educação continuada de toda a equipe deve

ser uma constante na rotina laboratorial. Outros aspectos a serem observados são o limite da carga de trabalho e o perfil do profissional para exercer cada uma das atividades da rotina.

Enfim, a melhor estratégia de controle interno da qualidade é aquela que permite a melhoria do processo técnico e, conseqüentemente, a qualidade do serviço dos laboratórios de citopatologia.

## REFERÊNCIAS

1. Morin C, Bairati IB, Bouchard C, Fortier M, Roy M, Moore L, et al. Cytologic predictors of cervical intraepithelial neoplasia in women with an ASCUS pap smear. *Acta Cytol.* 2000;44:576-85.
2. Guimarães E, Silva AM. Erros em citopatologia ginecológica: por que ocorrem? *J Bras Ginecol.* 1995;05:397-404.
3. Joste NE, Crum CP, Cibas, ES. Cytologic/Histologic correlation for quality control in cervicovaginal cytology. Experience with 1,582 paired cases. *Am J Clin Pathol.* 1995;103(1):32-34.
4. Tabbara SO, Sidawy MK. Evaluation of 10% rescreen of negative gynecologic smears as a quality assurance measure. *Diagn Cytopathol.* 1996;14:84-87.
5. Cocchi V, Carretti D, Fanti S, Baldazzi P, Casotti MT, Piazzini R, et al. *Diagn Cytopathol.* 1997;16:87-92.
6. Demay RM. Common problems in Papanicolaou smear interpretation. *Arch Pathol Lab Med.* 1997;121:229-38.
7. Bergeron C, Masseroli M, Ghezi A, Lemarie A, Mango L, Koss LG. Quality control of cervical cytology in high-risk women. PapNet system compared with manual rescreening. *Acta Cytol.* 2000;44:151-57.
8. Ortiz-Vázquez G, Duarte-Torres R, Cortez-Ortega RH, Murguía-Riechers L, Sosa-Cazarín C, Robles-Sánchez S, et al. Control de calidad interno en citología cérvico-vaginal mediante revisión rápida. Evaluación de la capacidad del personal del laboratorio para utilizar el procedimiento. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2001;64:6-10.
9. Dehner LP. Cervicovaginal cytology, false-negative results, and standard of practice. *Am J Clin Pathol.* 1993;99(1):45-47.
10. Doornewaard H, Seijp H, Woudt JMC, Yolanda G, Tweel JG. Negative cervical smears before CIN 3/ carcinoma. Reevaluation with the PapNet testing system. *Acta Cytol.* 1997;41:74-78.
11. Mitchell H, Medley G. Differences between Papanicolaou smears with correct and incorrect diagnoses. *Cytopathology.* 1995;6:368-75.
12. Rowe LR, Marshall CJ, Bentz JS. One hundred percent thorough quality control rescreening of liquid-based monolayers in cervicovaginal cytopathology. *Cancer Cytopathol.* 2002;96:325-29.
13. Ferraz MGMC, Agnol MD, di Loreto C, Pirani WM, Utagawa ML, Pereira SMM, et al. 100% rapid rescreening for quality assurance in a quality control program in a public

- health cytologic laboratory. *Acta Cytol.* 2005;46:639-43.
14. Di Loreto C, Maeda MYS, Uttagawa ML, Longato Filho A, Alves VAF. Garantia de qualidade em citopatologia: aspectos da correlação cito-histopatológica. *Rev Assoc Med Bras.* 1997;43:195-98.
  15. Roberto Neto A, Ribalta JCL, Focchi J, Bacarat EC. Avaliação dos métodos empregados no Programa Nacional de Combate ao Câncer do Colo Uterino do Ministério da Saúde. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2001;23:209-15.
  16. Attwood ME, Woodman CBJ, Luesley D, Jordan JA. Previous cytology in patients with invasive carcinoma of the cervix. *Acta Cytol.* 1985;29:108-10.
  17. Koss LG. The Papanicolaou test for cervical cancer detection. A triumph and a tragedy. *JAMA.* 1989;261:737-43.
  18. Bosch MMC, Rietveld-Scheffers PEM, Boon ME. Characteristics of false-negative smears tested in the normal screening situation. *Acta Cytol.* 1992;36:711-16.
  19. Ferenczy A, Franco E. Cervical cancer screening beyond the year 2000. *Lancet Oncol.* 2001;2:27-32.
  20. Melamed MR. Rescreening for quality control in cytology [Editorial]. *Acta Cytol.* 1996;40:12-13.
  21. Bergeron C, Debaque H, Ayivi J, Amaizo S, Fagnani F. Cervical smear histories of 585 women with biopsy - proven Carcinoma in situ. *Acta Cytol.* 1997;41:1676-679.
  22. Vecchione A, Cenci M. The false negative smears: facts and solutions. In: Testa R, Jakob CA, Huguet JO (eds). *Proceedings of the X World Congress of Cervical Pathology & Colposcopy*; 1999 Nov 7-11; Buenos Aires, Argentina. Bologna: Italy; 1999:53-57.
  23. Renshaw AA. Analysis of error in calculating the false-negative rate in the interpretation of cervicovaginal smears. *Cancer Cytopathol.* 1997;81:264-71.
  24. Pittoli JE, Mello ES, Pereira SMM, Maeda MYS, Uttagawa ML, Celestino JD, et al. Revisão de esfregaços negativos em pacientes com lesões intra-epiteliais de alto grau. *J Bras Patol Med Lab.* 2003;39:219-21.
  25. Pajtler M, Audy-Jurkovic S, Skopljanac-Macina L, Antulov J, Barisic, Milicic-Juhas V. Rapid cervicovaginal smear screening: method of quality control and assessing individual cytotechnologist performance. *Cytopathology.* 2006;17:121-26.
  26. Gay JD, Donaldson LD, Goellner JR. False-negative results in cervical cytology studies. *Acta Cytol.* 1985;29:1043-1046.
  27. Farrell DJ, Bilkhu S, Gibson LM, Cummings L, Wadehra V. Rapid screening of cervical smears as a method of internal quality control. For how long should we rescreen? *Acta Cytol.* 1997;41:251-60.
  28. Renshaw AA. Accurate and precise methodologies for routine determination of false-negative rate of Papanicolaou smear screening. *Cancer Cytopathol.* 2001;93:86-92.
  29. Michelow P, Mckee G, Hlongwane F. Rapid rescreening of cervical smears as quality control method in a high-risk population. *Cytopathology.* 2006;17:110-15.
  30. Vooijs GP. Opinion poll on quality assurance and quality control. *Acta Cytol.* 1996;40:14-24.
  31. Mody DR, Davey DD, Branca M, Raab SS, Schench UG, Stanley MW, et al. Quality assurance and risk reduction guidelines. *Acta Cytol.* 2000;44:496-507.
  32. Ministério da Saúde. *Prevenção do câncer do colo do útero. Manual Técnico para Laboratórios*: 2002. Brasília (DF); 2002.
  33. Hutchinson ML. Assessing the costs and benefits of alternative rescreening strategies [Editorial]. *Acta Cytol.* 1996;40:4-8.
  34. Mulligan NJ, Morenas A, Soto-Wright V, O'Brien MJ. Percentages of cervical cytologic diagnosis as a quality assurance method. *Acta Cytol.* 1998;42:928-32.
  35. Manrique EJ, Amaral RG, Souza NLA, Tavares SBN, Albuquerque ZBP, Zeferino LC. Evaluation of 100% rescreening of negative cervical smears as a quality assurance measure. *Cytopathology.* 2006;17:116-20.
  36. CLIA 88: Centers For Disease Control: Regulations for implementating clinical laboratory improvement of 1988: A summary. *J Am Med Assoc.* 1992;267:1725-734.
  37. Hatem F, Wilbur DC. High grade squamous cervical lesions following negative Papanicolaou smears: false-negative cervical cytology or rapid progression. *Diagn Cytopathol.* 1995;12:135-41.
  38. Jones BA. Rescreening in gynecologic cytology. Rescreening of 8096 previous cases for current low-grade and indeterminate-grade squamous intraepithelial lesion diagnoses - A College of American Pathologists Q-Probes Study of 323 laboratories. *Arch Pathol Lab Med.* 1996;120:519-22.
  39. Al-Nafussi AI, Colquhoun MK. Mild cervical intraepithelial neoplasia (CIN 1): a histological overdiagnosis. *Histopathology.* 1990;17:557-61.
  40. Arbyn M, Schenck U. Detection of false negative Pap Smears by rapid reviewing. A metaanalysis. *Acta Cytol.* 2000;44:949-57.
  41. Lemay C, Meisels A. 100% rapid (partial) rescreening for quality assurance. *Acta Cytol.* 1999;43:86-88.
  42. Krieger P, Naryshkn S. Random rescreening of cytologic smears: a practical and effective component of quality assurance programs in both large and small cytology laboratories (guest editorial). *Acta Cytol.* 1994;38:291-98.
  43. Melamed MR. Presidential address: XX Annual Scientific Meeting of the American Society of Cytology. *Acta Cytol.* 1973;17:285-88.
  44. Rohr LR. Quality assurance in gineacologic cytology. What is practical? *Am J Clin Pathol.* 1990;94(6):754-58.
  45. Amaral RG, Zeferino LC, Hardy E, Westin MCA, Martinez EZ, Montemos EB. Quality assurance of cervical smears: 100% rapid rescreening versus 10% random rescreening. *Acta Cytol.* 2005;49:244-48.

46. Dudding N. Rapid screening: Alternative to 1:10? *Diagn Cytopathol.* 2001;24:219-21.
47. Koss LG. Cervical (Pap) smear: New directions. *Cancer.* 1993;71(4 suppl):1406-412.
48. Kaminsky FC, Burke RJ, Haberle KR, Mullins DL. An economic model for comparing alternative policies for cervical cytologic smear screening. *Acta Cytol.* 1995;39:232-38.
49. Giménez Mas JA, Moncasi PS, Torres JA, Hörndler C, Marcilla EU. Evaluación de dispositivos automatizados para diagnóstico citológico en la prevención del cancer de cerviz. *Rev Esp Patol.* 2002;35:301-14.
50. Birdsong GG. Automated screening of cervical cytology specimens. *Hum Pathol.* 1996;27:468-81.
51. Minge L, Fleming M, VanGeem T, Bishop JW. AutoCyte Prep System vs. conventional cervical cytology. Comparison based on 2,156 cases. *J Reprod Med.* 2000;45:179-84.
52. Doornewaard H, Van der Schouw YT, Van der Graaf Y, Bos AB, Habbema JDF, Van der Tweel JG. The diagnostic value of computer-assisted primary cervical smear screening: a longitudinal cohort study. *Mod Pathol.* 1999;12:995-1000.
53. Bishop JW, Chevront DA, Sims KL. Evaluation of AutoCyte Screen System in clinical cytopathology laboratory. *Acta Cytol.* 2000;44:128-36.
54. Renshaw AA. Rescreening in cervical cytology for quality control. When bad data is worse than no data or what works, what doesn't, and why. *Clin Lab Med.* 2003;23:695-708.
55. Koss LG, Lin E, Schreiber K, Elgert P, Mango L. Evaluation of the PapNet cytologic screening system for quality control of cervical smears. *Am J Clin Pathol.* 1994;101(2):220-29.
56. Ashfaq R, Liang Y, Saboorian MH. Evaluation of PapNet system for rescreening of negative cervical smears. *Diagn Cytopathol.* 1995;13:31-36.
57. Simon TR, Ricci A. The efficiency of vaginal and cervical smears [Abstract]. In: Transactions of the V Annual Meeting of the Intersociety Cytology Council, Augusta, Georgia, USA, 1957.
58. Baker A, Melcher D. Rapid cervical cytology screening. *Cytopathology.* 1991;2:299-302.
59. Faraker CA. Partial rescreening of all negative smears: An internal method of quality assurance in laboratories undertaking cervical screening. *Cytopathology.* 1993;4:47-50.
60. Faraker CA, Boxer ME. Rapid review (partial rescreening) of cervical cytology. Four years experience and quality assurance implications. *J Clin Pathol.* 1996;49:587-91.
61. Faraker CA. Rapid review: current practice (Invited Commentary). *Cytopathology.* 2001;12:249-50.
62. Arbyn M, Schenck U, Ellison E, Hanselaar A. Meta analysis of the accuracy of rapid prescreening relative to full screening of Pap smears. *Cancer Cytopathol.* 2003;99:9-16.
63. Baker A, Melcher D, Smith R. Role of re-screening of cervical smears in internal quality control. *J Clin Pathol.* 1995;48:1002-1004.
64. Amaral RG, Santos SHR, Catharino JMR, Silva LCB, Westin MCA, Cotta AC, et al. Revisão rápida de esfregaços cervicais como método de garantia de qualidade. *J Bras Pat Med Lab.* 2003;39:151-55.
65. Brooke D, Dudding N, Sutton J. Rapid (partial) prescreening of cervical smears: the quality control method of choice? *Cytopathology.* 2002;13:191-99.
66. Croos P. Rapid screening in cervical cytology - a simple method with a big impact [Editorial]. *Cytopathology.* 2004;15:71.
67. Smith J, Nicholas D, Boyd K, Deacon-Smith R. Rapid prescreening: a validated quality assurance measure in cervical cytology. *Cytopathology.* 2003;14:275-80.
68. Saville M, Mitchell H. Randomized controlled trial evaluating rapid pre-screen of cervical cytology specimens. *Cytopathology.* 2004;15:12-17.
69. Djemli A, Khetani K, Auger M. Rapid prescreening of Papanicolaou smears. *Cancer Cytopathol.* 2005;108:21-26.
70. Placidi A, Manca G, Mania E, Arbyn M. Rapid prescreening of Pap smears in quality control: an Italian experience. *Cytopathology.* 2004;15:121-23.

### **Abstract**

Cervical cytopathology is an important tool for the detection of precursor lesions of cervical cancer, which are still treatable at that stage, thus resulting in a significant decrease in mortality. However, cervical cytopathology has drawbacks, with the false-negative rate varying from 2 to 50%. False-negative results are mainly due to errors in sample collection, examination, and interpretation. The ultimate objective of routine internal and external quality control in laboratories is to improve the test's diagnostic performance, evaluate screener performance, and identify causes of sample collection errors. Internal quality control can be performed regularly and involves monitoring the sample adequacy, duration of the examination, screener workload, hierarchical review of smears, and review of negative smears. Internal quality control can also include analysis of the cytology/histology correlation, review of previous exams, monitoring of statistics on frequency of lesions and sample adequacy, and deliberate inclusion of abnormal smears in routine exams. Continuing education, personnel training, and periodic proficiency exams are strategies that should be adopted. Random or 100% review of smears, rapid review, and detailed reviews are methods that have advantages and disadvantages for the detection of false-negative results. It is the laboratory's task to define the best strategy for internal quality control that will lead to improvement in technical procedures and consequently in the quality of the service provided by cytopathology laboratories.

**Key words:** Cervical cancer, Quality control, False-negative results, Screening error, Sensitivity, Pap smear