

Marcelo Simonsen

**Acurácia da citologia cervical em meio líquido
ao ser coletada por diferentes dispositivos**

Dissertação apresentada ao programa de
Pós-graduação da fundação PIO XII – Hospital
de Câncer de Barretos para obtenção do
Título de Mestre em Ciências da Saúde

Área de concentração: oncologia

Orientador: Prof. Dr Cristovam Scapulatempo
Neto

Co-Orientador: Prof Dr José Humberto Tavares
Guerreiro Fregnani

Barretos, SP

2015

Marcelo Simonsen

**Acurácia da citologia cervical em meio líquido
ao ser coletada por diferentes dispositivos**

Dissertação apresentada ao programa de
Pós-graduação da fundação PIO XII – Hospital
de Câncer de Barretos para obtenção do
Título de Mestre em Ciências da Saúde

Área de concentração: oncologia

Orientador: Prof. Dr Cristovam Scapulatempo
Neto

Co-Orientador: Prof Dr José Humberto Tavares
Guerreiro Fregnani

Barretos, SP

2015

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada por Rafael de Paula Araújo CRB 8/9130
Biblioteca da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos

S611a Simonsen, Marcelo

Acurácia da citologia cervical em meio líquido ao ser coletada por diferentes dispositivos / Marcelo Simonsen. - Barretos, SP 2015.
69 f. : il.

Orientador: Cristovam Scapulatempo Neto.

Co-orientador: José Humberto Tavares Guerreiro Fregnani

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos, 2015.

1. Citologia. 2. Amostra. 3. Teste de Papanicolau. 4. Colo do útero.
5. Detecção precoce de câncer. 6. Rastreamento. I. Autor. II. Scapulatempo Neto, Cristovam

CDD 611.018

Acurácia da citologia cervical em meio líquido ao ser coletada por diferentes dispositivos

Declaro que o presente estudo foi elaborado e está apresentado de acordo com as normas da Pós-Graduação do Hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII, baseando-se no Regimento do Programa de Pós-Graduação em Oncologia e no Manual de Apresentação de Dissertações e Teses do Hospital de Câncer de Barretos. Os pesquisadores declaram ainda que este trabalho foi realizado em concordância com o Código de Boas Práticas Científicas (FAPESP), não havendo nada em seu conteúdo que possa ser considerado como plágio, fabricação ou falsificação de dados. As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade dos autores e não necessariamente refletem a visão da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos. O estudo não foi patrocinado por nenhuma instituição de fomento a pesquisa e nenhum dos autores envolvidos apresenta qualquer conflito de interesse.

Embora o Núcleo de Apoio ao Pesquisador do Hospital de Câncer de Barretos tenha realizado as análises estatísticas e orientado sua interpretação, a descrição da metodologia estatística, a apresentação dos resultados e suas conclusões são de inteira responsabilidade dos pesquisadores envolvidos.

*Dedico este trabalho a minha família,
Que me ensinou a nunca me arrepender de escolher o caminho mais difícil,
quando ele está revestido de mais significado.*

AGRADECIMENTOS

Ao Dr Cristovam Scapulatempo Neto que, com toda sutileza possível, sempre com um olhar de confiança e poucas palavras, me ajudou muito a olhar para frente, respirar fundo e acreditar e mim.

Ao Dr José Humberto Guerreiro Fregnani, que mesmo sem perceber, me deu lições de postura que uso quase diariamente.

Ao Dr Júlio Cesar Possati Rezende e Dr Márcio Antoniazzi, por acreditarem em mim antes de me conhecer e pela imprescindível contribuição em meu trabalho.

À equipe do NAP (Núcleo de Apoio ao Pesquisador), por todo o apoio e paciência.

À equipe da pós graduação, por permitir que o meu trabalho fluísse na direção correta.

À equipe de patologia, por tornar viável o meu trabalho.

À equipe de Ginecologia Oncológica do Hospital de Câncer de Barretos, por todos os aprendizados e sobretudo por me mostrar diariamente que qualquer esforço multiplica-se em forma de satisfação quando conseguimos tornar melhor a vida de nossas pacientes.

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	
1.1	Epidemiologia e histórico	1
1.2	Sistema Bethesda	4
1.3	Qualidade da amostragem cervical	6
1.4	Colposcopia e biópsia	7
1.5	Acurácia da citologia cervical	9
1.6	Tipos de dispositivo e meios de conservação	11
2	RACIONAL DO ESTUDO	13
3	OBJETIVOS	
3.1	Gerais	14
3.2	Específicos	14
4	MATERIAIS E MÉTODOS	
4.1	Desenho do estudo	15
4.2	Local da pesquisa	15
4.3	Aspectos éticos	15
4.4	Critérios de inclusão	15
4.5	Critérios de exclusão	16
4.6	Coleta de dados	16
4.7	Técnica da coleta	16
4.8	Confecção das lâminas	16
4.9	Colposcopia	17
4.10	Leitura das lâminas	17
4.11	Instrumentos de coleta de dados	18
4.12	Cálculo amostral	18
4.13	Análise estatística	18
4.14	Financiamento	19

5	RESULTADOS	20
6	DISCUSSÃO	
6.1	População do estudo	26
6.2	Comparação da coleta de células endocervicais entre os dispositivos	27
6.3	Comparação da Acurácia entre os dispositivos	29
6.4	Relação entre acurácia e resgate de células endocervicais de cada dispositivo	31
7	CONCLUSÃO	33
8	IMAGENS	34
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
10	ANEXOS	
10.1	Tabela de comparação com estudos prévios	42
10.2	Tabela de estudos prévios comparando citologia com biópsia	44
10.3	Nova terminologia colposcópica	45
10.4	TCLE	46
10.5	Parecer do CEP	52
10.6	Ficha de coleta de dados	55

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma demonstrativo das pacientes incluídas e excluídas do estudo	20
Figura 2 - Dispositivo de coleta de citologia cervical Cytobrush	34
Figura 3 - Dispositivo de coleta de citologia cervical Cervex-Brush® Combi	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características da população do estudo	22
Tabela 2	Distribuição dos casos de acordo com a forma de coleta do material cervical e as diversas variáveis do estudo	23
Tabela 3	Distribuição dos casos de acordo com o padrão-ouro, o critério citológico para diagnóstico, o diagnóstico e a forma de coleta do material cervical	24
Tabela 4	Análise de acurácia para o diagnóstico de NIC 2+, de acordo com o padrão-ouro, o critério citológico para diagnóstico e a forma de coleta do material cervical	25
Tabela 5	Estudos prévios comparando Cytobrush associado a espátula de Ayre e o Cervex-Brush®	42
Tabela 6	Estudos prévios comparando citologia cervical com biópsia	44

LISTA DE ABREVIATURAS

ASC-US	<i>Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance</i>
ASC-H	<i>Atypical squamous cells of undetermined significance, a high-grade squamous intraepithelial lesion is not excluded as a possibility</i>
LSIL	<i>Low-grade squamous intraepithelial lesions</i>
HSIL	<i>High-grade squamous intraepithelial lesions</i>
AGC	<i>Atypical glandular cells of undetermined significance</i>
NIC	Neoplasia Intraepitelial cervical
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
INCA	Instituto Nacional do Câncer
ABPTGIC	Associação Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia
FEBRASGO	Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
IFCPC	<i>International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy</i>
ZT	Zona de transformação
JEC	Junção escamo colunar

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
=	Igual
ASC-US+	Qualquer alteração citológica equivalente ou mais agressiva do que ASC-US
ASC-H+	Qualquer alteração citológica equivalente ou mais agressiva do que ASC-H
LSIL+	Qualquer alteração citológica equivalente ou mais agressiva do que LSIL
HSIL+	Qualquer alteração citológica equivalente ou mais agressiva do que HSIL

RESUMO

Simonsen M. ACURÁCIA DA CITOLOGIA CERVICAL EM MEIO LÍQUIDO AO SER COLETADA POR DIFERENTES DISPOSITIVOS. **Dissertação (Mestrado)**. Barretos: Fundação Pio XII- Hospital de Câncer de Barretos; 2015.

JUSTIFICATIVA: o exame de citologia cervical apresenta maior eficácia quando é utilizado um dispositivo de coleta com maior capacidade de amostragem. Poucos estudos até o momento compararam a acurácia de diferentes dispositivos utilizando-se técnica de preservação em meio líquido.

OBJETIVOS: Avaliar o desempenho dos dispositivos Cytobrush associado a espátula de Ayre e o Cervex-Brush® Combi em relação a celularidade e representação da zona de transformação. Tendo como padrão ouro a avaliação histológica ou colposcópica comparou-se a acurácia no diagnóstico de NIC2+ dos dois dispositivos.

MATERIAIS E MÉTODOS: No período de 09/09/2013 a 10/10/2014, foram coletadas com cada um dos dispositivos, em dias alternados, amostras cervicais de pacientes referidas ao serviço de colposcopia do Hospital de Câncer de Barretos. Além da coleta da citologia, as pacientes também foram submetidas a colposcopia com ou sem biópsia de colo uterino e ou curetagem endocervical, de acordo com os achados colposcópicos.

RESULTADOS foram coletadas amostras de 1235 pacientes (671 – 54,3% com Cervex-Brush® Combi e 564 – 45,7% com Cytobrush e espátula) que foram referenciadas para realizar colposcopia e, em 670 delas (54,2%) foi realizada biópsia devido a achados colposcópicos que justificassem a mesma. O dispositivo Cervex-Brush® Combi foi mais efetivo do que o CytoBrush na amostragem de células endocervicais (82,7 vs 74,6% $p=0,001$). Quando houve detecção de LSIL+ a Cervex-Brush® Combi foi mais específica (87,0 vs 80,8 $p =0,017$) para predizer NICII+ e quando houve detecção de HSIL+ a Cervex-Brush® Combi foi mais sensível (48,6 vs 33,9% $p =0,023$) para predizer NICII+.

CONCLUSÃO o dispositivo Cervex-Brush® Combi teve melhor desempenho na coleta de células endocervicais e melhor acurácia do que a Cytobrush para predizer alterações histológicas equivalentes a NICII ou lesões piores. A capacidade de amostragem da zona de transformação relacionou-se diretamente com a acurácia da citologia cervical.

PALAVRAS-CHAVE: citologia; amostra; teste de Papanicolaou; colo do útero; detecção precoce de câncer; rastreamento

ABSTRACT

Simonsen M. COMPARISON OF ACCURACY BETWEEN TWO CERVICAL COLLECTION DEVICES USING LIQUID BASED CITOLOGY **Dissertation (Master's degree)**. Barretos: Fundação Pio XII- Barretos Cancer Hospital; 2015.

BACKGROUND: the efficacy of cervical cytology depends of the type of device used for sampling the cervix cells. Few studies have compared different devices using the liquid based methodology.

AIMS: these study aims to evaluate the performance of Cytobrush with Ayre spatula and Cervex-Brush® Combi for evaluation of the cellularity and representation of the transformation zone, as well to compare the accuracy for diagnosing CIN II+ between the two collection devices.

MATERIALS AND METHODS: From 09/09/2013 to 10/10/2014 cervical samples were collected using one of the devices on alternate days. In addition to the cytology, the patients also underwent colposcopy and if necessary cervical biopsy or endocervical curettage.

RESULTS: Cervical Smears was collected from 1235 patients (671 - 54.3% with Cervex-Brush® Combi and 564 - 45.7% with cytobrush and Ayre spatula). Colposcopy was performed in all patients and 671 of them (54.2%) underwent cervical biopsy. The Cervex-Brush® Combi device was more effective than cytobrush in sampling the endocervical cells (82.7 vs 74.6% $p = 0.001$). The detection of LSIL+ using Cervex-Brush® Combi was more specific (87.0 vs 80.8 $p = 0.017$) to predict CIN II+ and the detection of HSIL+ using Cervex-Brush® Combi was more sensitive (48.6 vs 33.9% $p = 0.023$) to predict CIN II+.

CONCLUSION: The Cervex-Brush® Combi device was more efficient in obtaining endocervical cells and was more accurate than the cytobrush to predict equivalent histological changes as CIN II or higher grade lesions. The ability of sampling the transformation zone was related directly to the accuracy of cytology.

KEYWORDS cell biology; sample; Papanicolaou test; cervix uteri; early detection of cancer; screening

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia e histórico

O câncer de colo de útero é a terceira neoplasia mais frequente no sexo feminino no Brasil, com frequência menor apenas que o câncer de mama e o colorretal e constitui a quarta causa de morte em mulheres com câncer em território Nacional. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA) foram estimados 15.590 novos casos no ano de 2014.^[1] Mesmo sendo uma doença evitável, facilmente detectada e com quase 100% de cura quando diagnosticada em fase inicial, no ano de 2011 ocorreram 5.160 óbitos por esta patologia.^[2-4]

Os programas oportunistas de prevenção do câncer cervical realizados pelo governo brasileiro permitem um incremento no diagnóstico precoce desta entidade aumentando muito a possibilidade de cura.^[5]

O esfregaço cervical, popularmente conhecido como exame de Papanicolaou, há mais de 50 anos é usado como método de rastreamento do câncer de colo de útero.^[6] Em 1999 o INCA em parceria com o Datasus desenvolveu o SISCOLO; ferramenta de gerência das ações do programa de controle do câncer de colo do útero que permite avaliar a cobertura da população alvo, a qualidade dos exames e a prevalência de lesões precursoras dentre outros elementos.^[6] A preocupação do governo brasileiro em melhorar a qualidade dos exames de citologia cérvico-vaginal fica evidente também em medidas mais recentes como a criação da portaria nº 1.504 de 23 de julho de 2013, que institui um conjunto de medidas denominado QUALICITO, que visa instituir o controle de qualidade interno e externo nos laboratórios que fazem a leitura do material citológico cérvico-vaginal. Este programa também visa excluir da rede assistencial laboratórios com menos de 15 mil citologias por ano, haja visto que laboratórios com pequeno volume têm maiores taxas de falsos negativos.^[7] Ao longo de 2012 foram realizados 10.192.218 exames de citologia cervical^[8] e 70.949 biópsias de colo de útero no Brasil.^[2-4, 8] O número pequeno de biópsias realizadas nitidamente reflete a subnotificação ou não inserção dos resultados das biópsias cervicais no programa SISCOLO.

Informações obtidas a partir de Registros Hospitalares de Câncer (RHC) indicam que 70.715 mulheres com neoplasia de colo de útero (*in situ* e invasiva) que realizaram primeira consulta em Unidade Hospitalar (UH) de 22 cidades brasileiras entre os anos de 2000 e 2010 acusaram predominância de lesões invasivas (71%) em relação a *in situ* (29%) com tendência

de estabilidade ao longo do período. A mediana de idades 10 anos menor nas pacientes com lesão *in situ* deste mesmo grupo de pacientes sugere uma possibilidade de diagnóstico precoce subaproveitado na população estudada.^[9]

A citologia cervical é considerada método efetivo para diminuir a incidência de câncer de colo de útero ao rastrear lesões invasoras e também lesões intraepiteliais do colo uterino.^[10-12] Acredita-se que a incidência de câncer cervical pode ser diminuída em até 80% na população que introduza algum programa de rastreamento abrangente e com boa qualidade de exames. Em condições ideais, o exame apresenta especificidade bastante satisfatória para lesões pré-cancerígenas, mas sensibilidade apenas moderada.^[13]

De acordo com o *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) o exame deve ser executado dos 21 aos 65 anos de idade^[14] No Brasil, o INCA recomenda que o exame seja realizado dos 25 aos 64 anos em mulheres que já tenham iniciado a vida sexual. Após dois anos consecutivos com resultados normais o exame pode ser executado uma vez a cada três anos.^[6]

George Papanicolaou descreveu o exame como técnica de aspiração do conteúdo do fórnice posterior da vagina. Esse método foi substituído pela coleta com diversos dispositivos de amostragem do endocérvice e ectocérvice^[15] Nas décadas de 70 e 80 o método tornou-se o exame mais popular de rastreamento populacional e mostrou sua eficácia ao reduzir em 70% a incidência e mortalidade pelo câncer de colo de útero entre os anos de 1955 e 1980.^[16]

A metodologia convencional de coleta consiste no uso de escovinha endocervical convencionalmente chamada de Cytobrush e espátula de madeira, conhecida como espátula de Ayre que devem ser esfregadas na lâmina de vidro para que então possa ser aplicado o fixador e realizada a coloração e leitura. Mesmo sendo responsável pelo sucesso inicial na redução da incidência do câncer cervical, a metodologia convencional apresenta grande amplitude de sensibilidade (30 a 87%) e resultados falso negativos de 14 a 33%, dos quais dois terços são atribuídos à confecção do esfregaço na lâmina.^[17] O governo brasileiro financia o uso da citologia convencional nos programas de prevenção do câncer cervical.

A citologia em base líquida é coletada com um dos dispositivos aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA), que é mergulhado em um recipiente apropriado para resgate das células aderidas ao dispositivo. O líquido contendo as células é devidamente

processado para que concentre a amostra em uma lâmina. Nessa técnica cerca de 90% das células coletadas são armazenadas no meio líquido. A avaliação mais minuciosa de anormalidades por este método foi responsável por um declínio na incidência de câncer de colo após um período de estagnação destas taxas.^[17] Esta tecnologia permite uma análise mais automatizada da lâmina como por exemplo o emprego do Sistema Focal Point.^[18]

Considerando a maioria das publicações na literatura, a citologia convencional detecta maior percentual de ASCUS do que a citologia em base líquida, porém quando consideradas somente as publicações de média e alta qualidade, a citologia em meio líquido detecta mais ASCUS. A citologia em meio líquido também mostrou detectar maior percentual de HSIL quando comparada à citologia convencional.^[19] Acredita-se que o meio líquido melhora a qualidade das amostras, apresenta melhor relação custo-benefício e permite que com o material residual da amostra possa ser realizado o teste do HPV ou a criação de um banco biológico.^[20, 21] Ademais, alguns estudos demonstram um melhor performance da base líquida em populações de alto risco de anormalidade da citologia^[5] Apesar de estudos menores defenderem melhor acurácia da citologia em base líquida a mesma tendência não pode ser concluída em estudos de maior impacto e a literatura carece de estudos com maior qualidade.^[19]

Existem duas metodologias em base líquida aprovadas pelo FDA: a ThinPrep® e a SurePath™.^[21] A ThinPrep® Paptest (Hologic, Inc, Marlborough, MA) foi a primeira citologia em base líquida aprovada, em 1996 pela FDA. Em 1999 foi criada a Autocyte, atual SurePath™ Paptest (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ).^[17] Na SurePath™, a área captante de células do dispositivo é depositada no recipiente contendo o *SurePath Preservative fluid*, enquanto na ThinPrep® deve ser realizada a rotação do dispositivo 10 vezes imersa no líquido e as cerdas devem ser pressionadas contra a parede do recipiente.

No processo de sedimentação da SurePath™ as amostras são enriquecidas para remoção de debris, seguidas de centrifugação para concentrar as células resgatadas que, então são aplicadas em uma lâmina para análise. O preparo automatizado da lâmina é executado pela PrepStain™ Slide Processor (Becton, Dickinson and Company) que torna homogênea a amostra na lâmina, tornando-a mais facilmente avaliação pelo citotécnico e pelo patologista.^[17] Em comparação com a metodologia convencional o uso do SurePath

melhora em 107% a detecção LSIL+, em 64% a detecção de HSIL+ e 75% de ASC-US+ ($P < 0,00001$) assim como diminui em 58.4% o número de análises insatisfatórias ($P < 0,00001$).^[22]

1.2 Sistema Bethesda

Existem diferentes maneiras para prever se a amostra coletada está apropriada e os estudos divergem quanto aos parâmetros utilizados. O Sistema Bethesda 2001 tenta uniformizar a avaliação da amostra^[23] que sofreram adaptações em território nacional realizadas pela FEBRASGO e ABPTGIC em 2002.^[24] São elementos que devem constar no laudo citopatológico:

- Tipo de amostra: esfregaço convencional vs. Citologia com semeadura em base líquida;
- Adequação da amostra: utiliza-se uma classificação binária na qual considera-se satisfatória a amostra com padrões mínimos de qualidade como representatividade endocervical ou da zona de transformação. São necessárias ao menos dez células endocervicais ou metaplásicas escamosas bem preservadas isoladas ou agrupadas. Em caso da amostra evidenciar uma lesão de alto grau ou câncer não é necessário descrever algum componente de transformação. Uma avaliação insatisfatória pode decorrer de uma lâmina quebrada ou presença de sangue obscurecendo mais de 75% das células amostradas ou menos de 8 células por campo de grande aumento;
- Epitélio representado na amostra: escamoso, glandular (não inclui o epitélio endometrial) e metaplásico;

Os achados e diagnósticos devem ser relatados de forma descritiva:

- Inflamação sem caracterização do agente: trata-se de alteração de células epiteliais causadas por agentes físicos (que podem ser radioativos, mecânicos ou térmicos) e químicos (como a influência de medicamentos ou a acidez vaginal);
- Achados não neoplásicos: apesar de não ser o principal foco do estudo cervical, identificar a presença ou ausência de um patógeno pode ser clinicamente relevante. A forma de se relatar microorganismos deve ser resultante do diálogo entre o clínico

e os laboratórios de análise, mas em geral utiliza-se o termo “bacilos supra-citoplasmáticos” quando existem agentes microbianos de difícil distinção pela técnica citológica

- Resultado indicando metaplasia imatura: trata-se de um processo inflamatório do epitélio. O mesmo fica vulnerável a agentes como o *Human Papillomavirus* (HPV);
- Resultado indicando atrofia com inflamação: trata-se de um achado esperado em mulheres que encontram-se no climatério;

- Atipias celulares de significado indeterminado:
 - ASC: células escamosas atípicas; presume que as alterações citológicas são qualitativa ou quantitativamente insuficientes para interpretação definitiva;
 - ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado geralmente são equivalentes a lesão intraepitelial de baixo grau mas 10 a 20% apresentam lesão intraepitelial de alto grau subjacente, antes classificada como suspeita de NIC II e III.
 - ASC-H: células escamosas atípicas nas quais não é possível excluir lesão intraepitelial escamosa de alto grau; trata-se de designação esperada para menos de 10% dos casos de ASC;

- Atipias em células glandulares (AGC): anormalidade de células glandulares, que devem ser preferencialmente categorizadas de acordo com a origem celular (endocervical ou endometrial). Considerável parcela destas alterações reativas não são específicas para nenhuma entidade patológica em particular mas simulam uma neoplasia glandular. A sensibilidade para detecção de lesões glandulares é limitada por problemas com a amostra e sua interpretação.

- Atipias em células escamosas:
 - SIL: A definição SIL abrange o grupo de anormalidades não invasivas cervicais escamosas epiteliais associadas ao papiloma vírus humano (HPV).
 - LSIL: lesão intraepitelial escamosa de baixo grau. O baixo grau indica que possivelmente as alterações celulares relacionam-se ao efeito citopático do HPV (coilocitose)

ou lesão intraepitelial cervical de baixo grau (NIC I). De 15 a 25% das mulheres portadoras de LSIL apresentam NIC II ou III ao exame histológico;

- HSIL: lesão intraepitelial escamosa de alto grau, que abrange carcinoma *in situ*, ou NIC II, III. A designação “células escamosas atípicas; não é possível excluir HSIL/ASCH” é adequada para amostras com características de HSIL mas não atingem a definição definitiva;
- Lesão intraepitelial de alto grau não podendo excluir microinvasão: há dúvidas a respeito da invasão da lâmina basal;
- Carcinoma de células escamosas: considera-se no mesmo grupo a forma queratinizante, não queratinizante, variante de pequenas células e variante de grandes células;
- Atipias em células glandulares:
 - . Adenocarcinoma *in situ*
 - . Adenocarcinoma invasor: que pode ser de origem cervical ou endometrial.

1.3 Qualidade da amostragem cervical

Uma amostra adequada de citologia convencional deve conter entre 8.000 e 12.000 células epiteliais escamosas bem preservadas e bem visualizadas.^[23] A citologia com sementeira em base líquida, por sua vez, deve apresentar uma estimativa mínima de pelo menos 5.000 células escamosas bem visualizadas/ representadas.^[21] A forma de preparar as amostras nesta metodologia permite uma amostra considerada “ao acaso” - e presumidamente mais significativa - do material coletado em relação aos esfregaços convencionais e daí o menor número de células necessárias para a qualidade da amostra. Quando não atingirem esta celularidade as lâminas devem ser avaliadas com o intuito de averiguar se o motivo seria técnico no preparo da amostra.^[23]

Dentre as metodologias mais empregadas para se definir a qualidade de um exame, destaca-se a quantificação do número de células endocervicais.^[12, 25] uma vez que a presença deste tipo de células confirma que a zona de transformação foi amostrada. O sistema de saúde pública do Reino Unido (WPRC 1995) recomenda que em 80% das amostras haja representatividade deste tipo celular.^[26] Possivelmente a detecção de células

endocervicais melhora muito a detecção de LSIL/HSIL.^[25] Tanto na metodologia convencional como na base líquida considera-se que a presença de 10 células endocervicais ou metaplásicas são indicativas de adequada amostragem da zona de transformação.^[21]

A contaminação da amostra com sangue também é importante preditor da qualidade do exame.^[27] Geralmente, quanto mais apropriada para o resgate de células endocervicais, maior o potencial de sangramento causado pelo dispositivo.^[26] Em caso de gestação, a grande vascularização do colo também predispõe a um sangramento aumentado.^[26]

O número de células anormais condizente com a agressividade da lesão, quando presente, também auxilia na avaliação da qualidade do dispositivo.^[28] Para tanto, é necessária uma grande e homogênea casuística em diferentes grupos para comparação entre dispositivos evitando vieses associados com amostras viciadas.^[29-31]

Ademais, não se pode desprezar a influência hormonal na proliferação celular do epitélio cervical: gestantes e mulheres na pós menopausa frequentemente tem amostras com ausência de células endocervicais,^[32] assim como mulheres em uso de contraceptivos orais.^[33] Mulheres com atrofia do colo e do epitélio vaginal também podem apresentar hiper cromasia nuclear e importante redução da relação núcleo-citoplasma associada a intenso exsudato neutrofílico, provocando uma errônea interpretação de invasão.

1.4 Colposcopia e biópsia

Descrita inicialmente em 1925,^[34] a colposcopia é uma ferramenta importante que ganhou popularidade a partir dos anos 50 como exame que complementa a citologia cervical na investigação de anormalidades epiteliais do trato genital feminino.^[35] Sua principal indicação é investigar lesões cervicais na eventualidade de alguma anormalidade detectada no resultado da citologia cervical.^[36]

O objetivo da colposcopia é uma avaliação da zona de transformação; área do colo uterino inicialmente recoberta por epitélio glandular mas que em virtude de um fenômeno denominado metaplasia é substituído por epitélio escamoso. Há uma gama de variações de características deste tecido e a atividade do mesmo é maior durante três períodos da vida da mulher: fetal, adolescência e primeira gestação.^[35]

Para a realização da colposcopia, realiza-se a limpeza do colo e canal vaginal com ácido acético a 3-5%, substância que também acentua as diferenças entre padrão de

normalidade/anormalidade do colo do útero.^[35] A aplicação da solução de Schiller evidencia áreas iodo negativas e permite a melhor delimitação de regiões a serem biopsiadas.^[37]

Os parâmetros utilizados no diagnóstico colposcópico são: cor e tonalidades das regiões aceto-brancas, margens e superfície da região aceto-branca, padrão vascular e aspecto após aplicação de iodo.^[38] Lesões de baixo grau costumam ser delgadas, com pequena extensão, opacidade tênue com margens irregulares e bem demarcadas. Pontilhados finos e mosaicos discretos costumam ser os achados vasculares nessas lesões. Lesões de alto grau costumam ser densas, opacas, aceto-brancas ou branco-acinzentadas, apresentando mudança da tonalidade ao longo da lesão, bordas regulares e bem demarcadas com pontilhado grosseiro ou vasos atípicos.^[38]

A colposcopia é mais do que uma ferramenta de interface entre a citologia cervical e a biópsia.^[38] Tendo como padrão ouro a biópsia dirigida, o diagnóstico colposcópico atinge valores de acurácia próximos de 90% com sensibilidade de 87% e especificidade de 99% na detecção de normalidade cervical. Na detecção de anormalidades a sensibilidade despenca para 26 e especificidade para 87%.^[39] Acredita-se que o resultado da colposcopia deve ter uma acurácia de pelo menos 80% para que possa ser atribuída uma boa qualidade ao exame colposcópico.^[40]

Anormalidades diagnosticadas durante o exame de colposcopia sugerem alterações citológicas e histológicas mas são insuficientes para um diagnóstico definitivo, tornando a avaliação histológica necessária. A biópsia guiada por colposcopia em combinação com a citologia cervical permite a maior acurácia no diagnóstico e avaliação do colo.^[35] A acurácia pode variar de acordo com muitos fatores, incluindo o tamanho da lesão, se a colposcopia é ou não adequada e, em grande parte, de acordo com o treinamento experiência e habilidade do colposcopista.^[38, 41, 42]

Especificamente em relação ao diagnóstico de NIC II, a biópsia guiada por colposcopia tem importantes funções: a confirmação de lesão de alto grau reduz tratamentos mais agressivos desnecessários assim como dá respaldo a medidas mais conservadoras ao se excluir invasão neoplásica.^[41]

De acordo com a *International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy* (IFPCP) são parâmetros que devem constar no laudo do exame: avaliação geral, achados colposcópicos normais e anormais, suspeita de invasão e miscelânea (anexo 3)^[43] A sensibilidade do exame de colposcopia pode ser quantificada por meio da comparação do

laudo do exame com o diagnóstico histológico oriundo da biópsia guiada ou então do produto de conização.^[44] O seu valor varia bastante conforme o perfil da população estudada.^[44]

A avaliação patológica da peça oriunda da conização ou da histerectomia é considerada o melhor padrão ouro para se comparar com o resultado da colposcopia,^[41] mas esta comparação é prejudicada porque a maioria das pacientes sem achados anormais na colposcopia com biópsia não será submetida a procedimentos maiores.^[41, 45] Acredita-se que exista moderada concordância (80%) entre a biópsia guiada e o procedimento definitivo.^[46]

1.5 Acurácia da Citologia Cervical

A acurácia da citologia cervical geralmente é quantificada através da comparação do exame com biópsia dirigida^[47, 48] ou então em comparação com a colposcopia,^[19] estabelecendo estes últimos como padrão ouro. Seria esperada uma concordância entre citologia, colposcopia e biópsia guiada^[49] mas estudos prévios apontam uma grande variação nos valores de acurácia com sensibilidade que varia de 30 a 86% e a especificidade que varia de 86 a 100%.^[48] A discordância cito-histológica varia de 11 a 47%.^[49] Quando houver discrepância entre o resultado da citologia cervical e a biópsia, acredita-se que a maioria dos casos deve-se erro na coleta ou interpretação da citologia em detrimento à falhas na interpretação da biópsia.^[24, 50]

Faz parte da avaliação de qualidade de laboratórios quantificar as discrepâncias entre anormalidades de amostras cervicais e suas respectivas biópsias^[51] Geralmente esta avaliação é feita de forma retrospectiva e passiva, dificultando a identificação da causa de eventuais discordâncias.^[52] Considera-se a aferição da sensibilidade e especificidade a melhor maneira para se determinar a eficácia de um teste.^[53]

A biópsia de amostra cervical com lesão precursora pode ser classificada em Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) grau I, II ou III, de acordo com a espessura de envolvimento do epitélio acometido. A NIC I corresponde a displasia leve, NIC II a displasia moderada e NIC III a displasia acentuada ou carcinoma *in situ*.^[38] De acordo com terminologia de 1990, a NIC podem ser subdividida em baixo grau (que abrange NIC I) ou alto grau (NIC II e III) sendo a última considerada precursora para o câncer invasivo.^[36] O carcinoma invasivo reserva-se ao tumor que ultrapassa a membrana basal.

De acordo com a *United States Agency for Healthcare Research and Policy* (AHRQ) a presença de ASC-US na amostra cervical não tem correspondência patológica. LSIL equivale a NIC I, HSIL equivale a NIC II ou NIC III e carcinoma invasivo tem a mesma denominação na amostra cervical e na biópsia. Qualquer combinação diferente entre citologia e biópsia pode ser considerada uma dissociação.^[54]

O processo do exame citológico e da biópsia podem ser divididos em duas etapas para melhor caracterização do erro: a fase pré-analítica, que compreende a identificação do paciente, o método de coleta e o transporte do material e a fase analítica, que compreende o processamento da amostra e interpretação.^[47]

A discordância é considerada de amostragem quando a interpretação do esfregaço e da biópsia estão corretas porém um dos dois não apresenta material suficiente. Os erros de amostragem são considerados falsos negativos e dispõem-se dentre os erros de fase pré-analítica.^[47] Considera-se a discordância de interpretação quando há material em quantidade suficiente mas não foi corretamente avaliado. Podem ser resultados falso positivos ou falso negativos e são consideradas falhas do processo analítico. Ressalta-se que tanto a amostra cervical como a biópsia podem estar mal interpretados: amostra cervical falso negativo ou biópsia falso positiva, por exemplo.^[52, 54]

Existe uma grande variabilidade de resultados falsos negativos no esfregaço cervico-vaginal descritos na literatura, com amplitude de 1 a 69%,^[49, 55] que em grande parte é atribuída à técnica de coleta,^[12, 26] treinamento do profissional que a realiza^[26] processamento da amostra^[49, 56] e erro na interpretação dos achados.^[31] Ademais, a prevalência de anormalidades na população estudada interfere bastante na sensibilidade e especificidade do teste.^[53] Erros na interpretação dos resultados também podem consistir na avaliação errônea da biópsia ou da citologia cervical e a revisão de lâminas ajuda a determinar o motivo da discordância.^[57] Ainda assim, estudos prévios indicam que a maioria das falhas ocorre na coleta de material e não na interpretação de resultados.^[58-60]

A coleta com semeadura em meio líquido apresenta menores índices de discordância.^[47] Acredita-se que a habilidade do profissional que colhe o material esteja entre os mais importantes elementos para se garantir a qualidade da amostra,^[61, 62] mas o instrumento de coleta também consiste em importante parâmetro,^[26] uma vez que cerca de 60% dos resultados falsos negativos estão potencialmente associados ao tipo de dispositivo.^[32, 63, 64]

1.6 Tipos de dispositivo e meios de conservação

Os métodos de coleta que envolvem conservação do material em base líquida apresentam acurácia semelhante a citologia convencional.^[19] Estudos que acusam melhor acurácia da base líquida^[56] conferem esta vantagem à pequena perda das células coletadas, sendo cerca de 90% das células retidas no dispositivo amostradas, contra 6.5 a 62% das células coletadas amostradas na metodologia convencional.^[65] Outras vantagens incluem diminuição dos artefatos de contato com o ar (dessecamento)^[12], fácil padronização da coleta, reprodutibilidade e melhor interpretação dos achados.^[31] Mesmo com essa nova técnica é necessário obter amostra com dispositivo adequado na zona de transformação para que o método seja efetivo.^[21, 66]

Quando amostra-se um carcinoma de células escamosas invasivo, a diátese tumoral não é facilmente reconhecida na citologia em base líquida, resultando na interpretação de alguns tumores como HSIL.^[23] O dispositivo ideal deve ter custo adequado para rastreamento populacional e ser capaz de retirar células em quantidade adequada do canal vaginal e do colo com mínimo desconforto associado e que não ocasione trauma dos epitélios^[67, 68]

Diversos estudos compararam os diferentes dispositivos de coleta,^[26] destacando-se o Cytobrush associado a espátula de Ayre e o Cervex-Brush® como bastante efetivos na aquisição de amostragem adequada de células ecto e endocervicais.^[26, 69] O Cytobrush mostra-se ainda superior na coleta de maior porcentagem de células endocervicais,^[23] ainda que alguns autores relatem similaridade dos métodos.^[68, 70, 71] Anormalidades citológicas são detectadas em frequência muito maior quando a amostra contém células endocervicais.^[26]

O Cytobrush (figura2) é o dispositivo mais antigo e caracteriza-se por fibras de nylon que dispõem-se perpendicularmente ao cabo do dispositivo com a vantagem da maleabilidade das fibras e potencial de penetração nas glândulas, necessitando, por outro lado, de complementação da amostra ectocervical com espátula.^[26]

O Cervex-Brush® tem sido empregado progressivamente nos últimos anos e, por sua vez, apresenta fibras plásticas paralelas ao eixo do dispositivo, sendo as cerdas medianas mais longas e as laterais curtas. Este formato permite a praticidade da coleta simultânea endo e ectocervical, mas o dispositivo apresenta custo maior que o Cytobrush.

O Cervex-Brush® Combi (figura 3) é um dispositivo mais novo que o Cervex-Brush® e diferencia-se deste por um eixo central mais longo e microcerdas transversais. Em estudo

comparando os dois dispositivos e o uso da sementeira em base líquida ambos assemelharam-se quanto ao número de células escamosas resgatadas mas o modelo Combi foi capaz de resgate de células endocervicais em número 2 a 3 vezes maior e número de anormalidades da amostra mais significativo.^[72]

No ano de 2000, uma meta-análise que envolvia 15 estudos e 64.297 pacientes concluiu que a espátula de Ayre associada ao Cytobrush era superior ao Cervex-Brush® na obtenção de células endocervicais e detecção de disceratose. Todos os estudos envolvidos nesta meta-análise descreviam a coleta do exame citopatológico com metodologia convencional.^[26] (vide tabela 5). Em dois estudos^[68, 70] onde se avaliou a dissociação cito-histológica, ocorreu equivalência dos métodos neste quesito, embora no primeiro ainda tenha se obtido percentagem maior de células endocervicais com o Cytobrush. Nos dois estudos a metodologia de preparo da lâmina foi a convencional.

Com o uso da sementeira em base líquida o uso do Cervex-Brush® foi inferior ao uso do Cytobrush em relação a representatividade de cada tipo celular e ao número total de células metaplásicas adquirido.^[29] De acordo com as duas maiores empresas fabricantes de citologia em meio líquido para conservação de amostras os dois dispositivos podem ser utilizados na obtenção das amostras.

Poucos estudos na literatura compararam os diferentes dispositivos usados na coleta do material cervico-vaginal e semeados em meio líquido^[29] e, dentre estes, nenhum realizou a correlação cito-histológica entre a escova de Cervex-Brush® Combi e Cytobrush.

Nosso estudo se propõe a verificar a acurácia da citologia semeada em meio líquido coletada com os dispositivos Cytobrush associado a espátula de Ayre versus Cervex-Brush® Combi no diagnóstico de lesões cervicais, tendo como padrões ouro a biópsia de colo uterino ou a colposcopia quando essa não exibe alterações que justifiquem a realização da biópsia.

2 RACIONAL DO ESTUDO

Considerando que:

1. A citologia cervical é ainda a medida de prevenção mais utilizada para o câncer de colo de útero em território nacional;
2. A coleta em meio líquido é a maneira mais adequada para se diagnosticar anormalidades no exame de citologia cervical;
3. Estudos prévios atribuem à amostragem de células da junção escamo-colunar uma medida importante de qualidade do exame de citologia cervical;
4. Estudos prévios acusam eficácia variável do dispositivo a depender do tipo e formato das cerdas
5. Infere-se que é importante determinar qual dos dois dispositivos usados amplamente na coleta de citologia cervical apresenta maior eficácia na amostragem da junção escamo-colunar e maior acurácia para predizer alterações histológicas: o Cytobrush com espátula de Ayre ou o Cervex-Brush® Combi.

Acreditamos que dentre diversos parâmetros que garantem a boa qualidade do exame de citologia cervical, como preparo da paciente, manipulação adequada do dispositivo, preparo da lâmina e interpretação do exame, o formato do dispositivo assume um papel importante que não deve ser menosprezado.

Até o momento nenhum estudo comparou o dispositivo de Cytobrush com espátula de Ayre com o Cervex-Brush® Combi utilizando-se a citologia em meio líquido.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Comparar o desempenho de dois dispositivos de coleta de citologia cervical: Cytobrush associada à espátula de Ayre versus Cervex-Brush® Combi.

3.2 Específicos:

- Comparar o desempenho de cada dispositivo na coleta de células que permitam detectar lesões NIC2+;
- Avaliar o desempenho de cada um dos dispositivos de acordo com a celularidade e representação de epitélio da zona de transformação;

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional, transversal, de coleta prospectiva.

4.2 Local da pesquisa

Os exames de colposcopia e citologia cervical foram realizados no Departamento de Prevenção do Hospital de Câncer de Barretos. As lâminas foram avaliadas no Departamento de Patologia do Hospital de Câncer de Barretos e as análises estatísticas foram feitas no Núcleo de Apoio ao Pesquisador do Hospital de Câncer de Barretos.

4.3 Aspectos éticos

Os dois dispositivos usados no estudo para a coleta do exame citopatológico são respaldados pela literatura vigente como métodos seguros e eficazes para tal. O estudo não envolve riscos adicionais além dos já envolvidos na rotina de coleta do exame citopatológico.

Foram fornecidas explicações sobre pesquisa e todas as pacientes que concordaram em participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo 4).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de câncer de Barretos em agosto de 2013 (anexo 5).

4.4 Critérios de inclusão

As participantes deste estudo atenderam aos seguintes critérios de inclusão:

- Encaminhamento ao Hospital de Câncer de Barretos por unidades de referência ou então por unidade móvel de prevenção do Hospital de Câncer de Barretos por exame de citologia cervical alterado;
- Pacientes que compreendem o estudo e assinem o termo de consentimento livre e esclarecido.
- Ter realizado colposcopia com biópsia ou ter realizado colposcopia que foi adequada, porém com achados que não justificassem a realização de biópsia.

4.5 Critérios de exclusão

- Pacientes com menos de 18 anos;
- Pacientes cuja citologia cervical e biópsia tenham sido avaliadas pelo mesmo patologista e no mesmo dia.
- Pacientes com resultado da citologia cervical inadequado.

4.6 Coleta da citologia cervical

Os exames de citologia cervical foram coletados de 09/09/2013 a 10/10/2014 alternadamente com Cervex-Brush® Combi e Cytobrush (Rovers® Medical Devices B.V. The Netherlands) associada à espátula de Ayre de modo que em cada dia da semana a coleta foi feita com um dos dois dispositivos. A coleta do material para realização da citologia cervical foi realizada imediatamente antes da colposcopia e, se necessária, biópsia. Dois médicos ginecologistas do Departamento de Prevenção foram responsáveis pela confecção de ambos procedimentos.

4.7 Técnica da coleta

A técnica de coleta do exame citopatológico é realizada de acordo com as orientações do fabricante. Na coleta com a Cervex-Brush® Combi a escova foi delicadamente inserida no endocérvice até que as cerdas laterais estivessem em íntimo contato com a ectocérvice e então duas rotações de 360º foram efetuadas no sentido horário. Na coleta com a espátula de Ayre, a mesma sofreu uma rotação de 180º e a escova Cytobrush foi introduzida gentilmente no canal endocervical e sofreu uma única rotação de 360º.⁵⁰

A ponta de todos os dispositivos foram desprendidas das hastes e depositadas dentro do frasco de líquido conservante.⁵⁰

4.8 Confecção das lâminas

O laboratório de Patologia recebeu no mesmo dia da coleta os frascos de SurePath® devidamente identificados contendo as extremidades dos dispositivos. Realizou-se a suspensão das células no meio líquido usando vortex para que as células desprendessem das paredes dos dispositivo de coleta e ficassem livres no meio preservativo. A próxima etapa da

confecção foi uma nova homogeneização do líquido no aparelho PrepMate que transferiu 8 dos 10 ml do líquido do frasco de SurePath para um tubo falcon . O material presente no tubo falcon foi submetido a duas centrifugações, a primeira denominada *soft spin* para que houvesse remoção do sangue, muco e células inflamatórias e a segunda, denominada de *hard spin* para formação do pellet celular. Os tubos falcon foram transferidos para o aparelho PrepStain™ slide processor onde as amostras foram transferidas para lâminas e coradas pelo método de Papanicolaou, montadas com lamínula e finalmente enviadas para leitura.

4.9 Colposcopia

A colposcopia foi realizada com o conhecimento do resultado da citologia de encaminhamento. Aplicou-se ácido acético a 3% e solução de lugol no colo de útero e canal vaginal e em caso de achado colposcópico anormal ou suspeita de invasão, foi realizada biópsia. Nas pacientes em que a colposcopia foi inadequada por não visualização da zona de transformação ou da junção escamo-colunar e a citologia de encaminhamento acusava L-SIL+ foi realizada curetagem endocervical, sendo o resultado da mesma considerado padrão ouro. Nas pacientes sem achado colposcópico anormal mas com citologia de encaminhamento acusando HSIL ou então lesão de alto grau onde não era possível avaliar invasão, foi realizada curetagem endocervical mesmo nos casos onde a colposcopia era adequada. Nos casos em que a colposcopia era adequada e sem achado anormal e a citologia de encaminhamento era de LSIL ou achado menos grave, não foi realizada nem biópsia nem curetagem e a colposcopia foi considerada padrão ouro.

4.10 Leitura das lâminas

No Serviço de Patologia do Hospital de Câncer de Barretos, as lâminas foram lidas por citotécnicos experientes que inseriram os resultado dos exames no sistema do Hospital (SisOnc). Esse sistema escolhe automaticamente 10% das lâminas avaliadas como negativas, que são enviadas para o patologista revisar, como controle de qualidade interno. Todos os casos suspeitos e positivos são também obrigatoriamente encaminhados para os patologistas para leitura e liberação do caso.

4.11 Instrumentos de coleta de dados

No momento da coleta do material cervical o médico responsável escreveu em uma ficha de coleta de dados o tipo de escova que foi utilizada no exame e seu próprio nome. Ao final de cada mês as fichas acumuladas foram preenchidas com os resultados do exame citopatológico e da biópsia, assim como parâmetros da colposcopia (anexo 6). As fichas de coleta preenchidas foram encaminhadas ao Núcleo de Apoio ao Pesquisador do Hospital de Câncer de Barretos para tabulação e análise.

4.12 Cálculo Amostral

A partir de dados da própria instituição, observou-se em análise retrospectiva de dados, melhor correlação cito-histopatológica quando a coleta da citologia cervical foi realizada com o Cytobrush™, havendo cerca de 8% a mais de acertos. Considerando-se o erro alfa de 5%, poder de teste de 80% e esta percentagem de acertos, o cálculo amostral apontou a necessidade de 391 pacientes em cada grupo de estudo. De acordo com o volume do serviço de Colposcopia do Hospital de Câncer de Barretos, estimou-se que seriam necessários 8 meses de coleta para a inclusão de pelo menos 400 mulheres em cada grupo.

4.13 Análise Estatística

A população foi caracterizada por meio de estatística descritiva: frequências absolutas, relativas e tabelas de contingência. Para a análise de associação entre variáveis categóricas empregou-se o teste exato de Fisher. A análise de acurácia foi realizada pelo cálculo da sensibilidade, especificidade e área sob a curva ROC com os respectivos intervalos de confiança.

Em caso de colposcopia com achado maior cuja biópsia acusou normalidade/ cervicite crônica, se a paciente tiver sido submetida a conização, considerou-se o exame anátomo-patológico da peça cirúrgica da conização como padrão ouro.

Para análise dos dados, foram usados dois padrões-ouro, aqui denominados liberal e conservador. Em ambos, o resultado da biópsia/curetagem endocervical foi utilizado como critério para a definição do padrão-ouro. Considerou-se caso positivo quando a biópsia demonstrou NIC 2 ou lesão histologicamente mais grave (NIC 2+). Casos negativos (< NIC 2) corresponderam à biópsia com resultado menos grave que NIC 2. No padrão-ouro liberal, os casos em que não se realizou biópsia/curetagem endocervical foram considerados negativos

(< NIC 2) quando a colposcopia foi adequada e sem achados maiores. No padrão-ouro conservador, as mulheres não submetidas à biópsia/curetagem endocervical foram consideradas sem doença quando a colposcopia foi satisfatória, sem achados maiores e a citologia coletada imediatamente antes da colposcopia mostrou-se sem anormalidade.

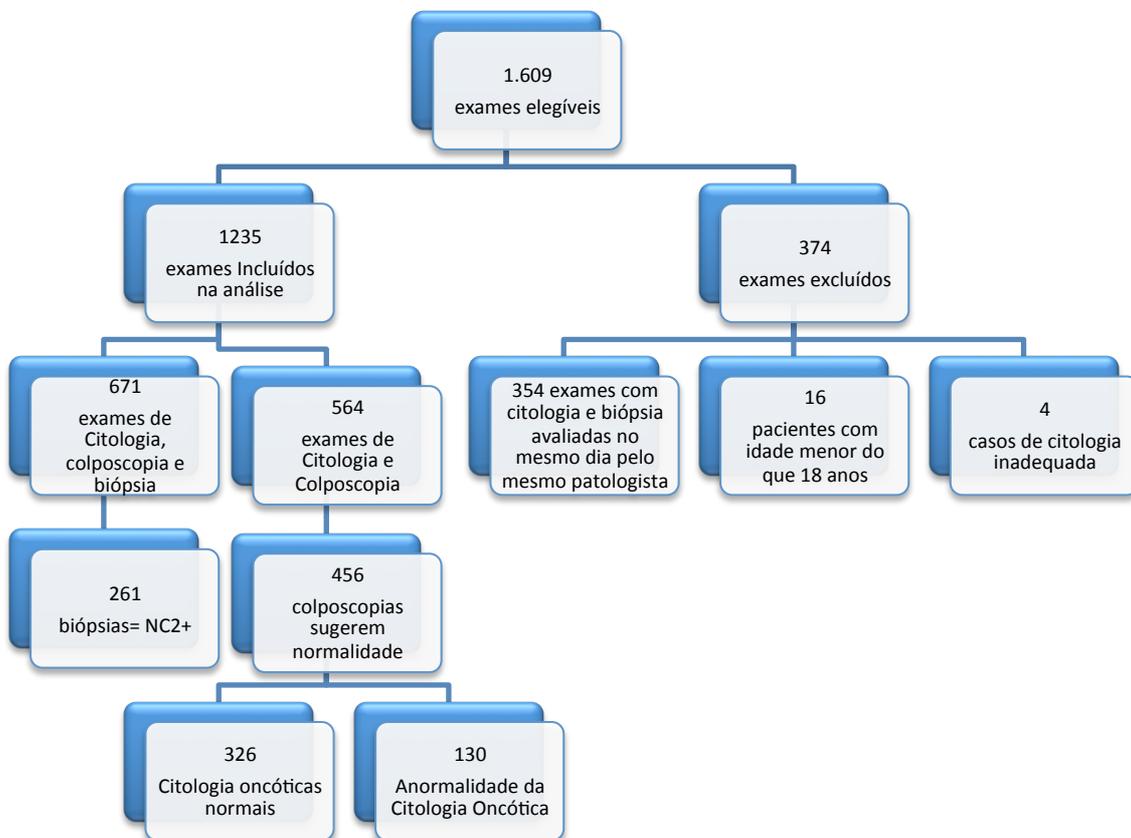
4.14 Financiamento

Esse estudo exigiu a coleta de material cérvico-vaginal dentre as pacientes acompanhadas em nosso serviço, utilizando os dispositivos já usados rotineiramente no Hospital de Câncer de Barretos e a citologia semeada em base líquida, que também já é rotina no hospital. Nenhum novo material ou dispositivo precisou ser adquirido para a confecção do estudo. Os únicos gastos necessários para a confecção do estudo foram para adquirir materiais de escritório (papéis, canetas, carga de impressora); valor que não ultrapassou a quantia de R\$700,00. O valor foi custeado pelo Programa de Auxílio ao Pesquisador (PAIP) do Hospital de Câncer de Barretos.

5 RESULTADOS

O estudo teve início em setembro de 2013 e a coleta de dados encerrou-se em outubro de 2014. Foram coletados, tabulados e analisados os dados de 1609 pacientes do serviço de prevenção do Hospital de Câncer de Barretos. No total 1235 pacientes foram incluídas no estudo, sendo 671 submetidas a colposcopia e biópsia.

Figura 1: Fluxograma demonstrativo dos pacientes incluídos e excluídos do estudo.



A maioria da população estudada (n=1001; 81%) encontra-se entre 25 e 64 anos de idade. As pacientes foram encaminhadas em virtude de citologia cervical prévia alterada, independente da idade das mesmas e foram excluídas do estudo apenas as mulheres com menos de 18 anos de idade.

Como o número de amostras coletadas no Departamento de Prevenção apresenta uma pequena variação diária, o número total de exames com um ou outro dispositivo foi

diferente: 564 (45,7%) pacientes tiveram a citologia cervical coletada com Cytobrush e espátula de Ayre e 671 (54,3%) com Cervex-Brush® Combi (tabela 1).

Apenas 4 (0,3%) amostras de citologia cervical foram consideradas insatisfatórias, e foram excluídas do estudo. Em 674 (54,6%) pacientes foram representados simultaneamente o epitélio escamoso e glandular, mas o epitélio glandular também foi representado isoladamente ou em combinação com outros epitélios em 301 (24,3%) pacientes (tabela 1). Houve diferença ($p < 0,001$) na percentagem de captura de células endocervicais entre cada um dos dois dispositivos de modo que a Cervex-Brush® Combi conseguiu amostrar este tipo celular em uma parcela maior da população (82,7%) do que o Cytobrush com espátula (74,6%). O dispositivo Cervex-Brush® Combi quando comparado ao Cytobrush associado à espátula de Ayre também teve melhor desempenho na captura de células da zona de transformação ($p < 0,001$).

No total 570 pacientes (46,1%) apresentaram alguma anormalidade na citologia cervical assim como grande percentagem das colposcopias era anormal ($n=507$; 41%). Somados todos os resultados de biópsias compatíveis com NIC II ou histologia mais agressiva, obtivemos 261 casos (38,8%).

A despeito da maior capacidade da Cervex-Brush® Combi amostrar células endocervicais e da zona de transformação (glandulares e/ou metaplásicas) não houve diferença estatística entre o diagnóstico de cada anormalidade realizado pela citologia entre os grupos investigados entre cada dispositivo.

Quando cruzados os resultados da citologia cervical com os da biópsia e colposcopia, levando em consideração os casos de biópsia compatível com NIC II ou então lesão mais grave, houve diferença estatística entre os dispositivos no padrão ouro liberal quando a citologia acusou LSIL+ (tabela 3).

Na tabela 4 foram comparadas a sensibilidade, especificidade e área sob a curva ROC de cada dispositivo. Quando o Cervex-Brush® Combi identificou LSIL+ na citologia, houve maior especificidade na detecção de NIC 2+ no padrão ouro liberal e quando houve detecção de HSIL+, houve maior sensibilidade na detecção de NIC 2+ na biópsia tanto no padrão ouro liberal como no conservador.

Tabela 1 – Características da população do estudo (n=1.235).

VARIÁVEL	CATEGORIA	n	(%)
Idade	< 25 anos	161	(13)
	25 – 64 anos	1001	(81,1)
	> 64 anos	73	(5,9)
Método de coleta	Cervex-Brush® Combi	671	(54,3)
	Cytobrush + espátula	564	(45,7)
Adequabilidade da citologia	Satisfatório	1231	(99,7)
	Insatisfatório	4	(0,3)
Representação epitelial	Escamoso	241	(19,5)
	Glandular	3	(0,2)
	Escamoso + glandular	674	(54,6)
	Escamoso + metaplásico	17	(1,4)
	Glandular + metaplásico	1	(0,1)
	Escamoso + glandular + metaplásico	297	(24)
	Ignorado	2	(0,2)
Resultado da citologia	Sem alterações	663	(53,7)
	ASCUS	134	(10,9)
	ASCH	143	(11,5)
	AGC	7	(0,6)
	LSIL	157	(12,7)
	HSIL	139	(11,5)
	Carcinoma invasor	6	(0,5)
	Ignorado	2	(0,2)
	Achados colposcópicos	Inadequada	264
Achados Normais		456	(36,9)
Achados anormais menores, sugere LSIL		272	(22)
Achado anormais maiores, Sugere HSIL		220	(17,8)
Achado sugestivos de invasão		13	(1,1)
Não realizado		8	(0,6)
Miscelanea com condiloma		2	(0,2)
Resultado da biópsia	Cervicite / Sem alterações	231	(34,4)
	Condiloma / Atipias relacionadas ao HPV	9	(1,3)
	NIVA	6	(0,9)
	NIC 1	161	(24,1)
	NIC 2	92	(13,7)
	NIC 3	115	(17,1)
	NIC 2/3	28	(4,2)
	Carcinoma / Adenocarcinoma SOE	26	(3,8)
	indeterminado	2	(0,3)

Tabela 2 – Distribuição dos casos de acordo com a forma de coleta do material cervical e as diversas variáveis do estudo.

Variável	Categoria	Cervex-Brush® Combi		Cytobrush + espátula		Valor de P (*3)
		n	(%)	n	(%)	
Idade (*1)	< 25 anos	94	(14)	67	(11,9)	0,98
	25 – 64 anos	531	(79,1)	470	(83,3)	
	> 64 anos	46	(6,9)	27	(4,8)	
Adequabilidade da citologia	Satisfatória	670	(99,9)	561	(99,5)	0,337
	Insatisfatória	1	(0,1)	3	(0,5)	
Representação de epitélio escamoso	Não	1	(0,1)	3	(0,5)	0,336
	Sim	670	(99,9)	559	(99,5)	
Representação de epitélio glandular	Não	116	(17,3)	143	(25,4)	0,001
	Sim	555	(82,7)	419	(74,6)	
Representação de epitélio metaplásico	Não	505	(75,3)	412	(73,3)	0,471
	Sim	166	(24,7)	150	(23,7)	
Representação da ZT(*2) Sem discriminar idade	Não	107	(15,9)	134	(23,8)	< 0,001
	Sim	564	(84,1)	428	(76,2)	
Representação da ZT(*2) < 25 anos	Não	11	(11,7)	16	(23,9)	0,054
	Sim	83	(88,3)	51	(76,1)	
Representação da ZT(*2) 25 – 64 anos	Não	78	(14,7)	103	(22)	0,003
	Sim	453	(85,3)	365	(78)	
Representação da ZT(*2) > 64 anos	Não	18	(39,1)	15	(55,6)	0,225
	Sim	28	(60,9)	12	(44,4)	
Diagnóstico citológico: ASCUS+	Não	366	(54,5)	297	(52,7)	0,529
	Sim	305	(45,5)	267	(47,3)	
Diagnóstico citológico: ASCH+	Não	432	(64,4)	365	(64,7)	0,905
	Sim	239	(35,6)	199	(35,3)	
Diagnóstico citológico: LSIL+	Não	508	(75,7)	422	(74,8)	0,741
	Sim	163	(24,4)	142	(25,2)	
Diagnóstico citológico: HSIL+	Não	581	(86,6)	505	(89,5)	0,115
	Sim	90	(13,4)	59	(10,5)	
Padrão-ouro liberal	< NIC 2+	445	(75,3)	381	(76,8)	0,569
	NIC 2+	146	(24,7)	115	(23,2)	
Padrão-ouro conservador	< NIC 2+	396	(73,1)	323	(73,7)	0,828
	NIC 2+	146	(26,9)	115	(26,3)	

(*1) Não houve diferença significativa na média de idade entre os grupos: Cervex Brush® Combi (41,2 anos) versus Cytobrush + espátula (42,8 anos); valor de P = 0,072 (teste t).

(*2) Presença de células endocervicais ou metaplásicas.

(*3) Teste exato de Fisher.

Tabela 3 – Distribuição dos casos de acordo com o padrão-ouro, o critério citológico para diagnóstico, o diagnóstico e a forma de coleta do material cervical.

Padrão-ouro	Critério citológico	Diagnóstico	Cervex-Brush®		Cytobrush + espátula		Valor de P (*3)
			n	(%)	n	(%)	
Liberal (*1)	ASCUS	< NIC2	151	(54,1)	142	(58)	0,380
		NIC2 +	128	(45,9)	103	(42)	
	ASCH	< NIC2	101	(45,3)	91	(49,7)	0,424
		NIC2 +	122	(54,7)	92	(50,3)	
LSIL	< NIC2	58	(38,2)	73	(54,9)	0,006	
	NIC2 +	94	(61,8)	60	(45,1)		
HSIL	< NIC2	17	(19,3)	19	(32,8)	0,079	
	NIC2 +	71	(80,7)	39	(67,2)		
Conservador (*2)	ASCUS	< NIC2	102	(44,3)	84	(44,9)	0,921
		NIC2 +	128	(55,7)	103	(55,1)	
	ASCH	< NIC2	72	(37,1)	52	(33,1)	0,909
		NIC2 +	122	(62,9)	92	(63,9)	
LSIL	< NIC2	41	(30,4)	39	(39,4)	0,165	
	NIC2 +	94	(69,6)	60	(60,6)		
HSIL	< NIC2	16	(18,4)	10	(20,4)	0,822	
	NIC2 +	71	(81,6)	39	(79,6)		

(*1) **Padrão-ouro liberal:** Casos positivos (NIC 2+) correspondem aqueles com biópsia de NIC 2 ou lesão mais grave. Casos negativos (< NIC 2) correspondem à biópsia menos grave que NIC 2. Nos casos em que não se fez biópsia/curetagem endocervical, considerou-se sem doença (< NIC 2) quando a colposcopia foi satisfatória e sem achado maior.

(*2) **Padrão-ouro conservador:** Casos positivos correspondem aos casos com biópsia de NIC 2 ou lesão mais grave. Casos negativos (< NIC 2) correspondem à biópsia menos grave que NIC 2. Nos casos em que não se fez biópsia/curetagem endocervical, considerou-se sem doença (< NIC 2) quando a colposcopia foi satisfatória e sem achado maior e a citologia cervical coletada imediatamente antes da colposcopia não mostrou anormalidade.

Tabela 4 – Análise de acurácia para o diagnóstico de NIC 2+, de acordo com o padrão-ouro, o critério citológico para diagnóstico e a forma de coleta do material cervical.

Padrão-ouro	Critério citológico	Indicador de acurácia	Cervex-Brush®	Cytobrush + espátula	Valor de P	
			Combi			
			% (IC 95%)	% (IC 95%)		
Liberal (*1)	ASCUS+	Sensibilidade	87,7 (81,2 – 92,5)	89,6 (82,5 – 94,5)	0,699	
		Especificidade	66,1 (61,5 – 70,5)	62,7 (57,7 – 67,6)	0,343	
		Área sob a curva ROC	0,77 (0,73 – 0,81)	0,76 (0,72 – 0,81)	0,797	
	ASCH+	Sensibilidade	83,6 (76,5 – 89,2)	80,0 (71,5 – 86,9)	0,517	
		Especificidade	77,3 (73,1 – 81,1)	76,1 (71,5 – 80,3)	0,741	
		Área sob a curva ROC	0,80 (0,76 – 0,85)	0,78 (0,73 – 0,83)	0,481	
	LSIL+	Sensibilidade	64,4 (56,0 – 72,1)	52,2 (42,7 – 61,6)	0,057	
		Especificidade	87,0 (83,5 – 90,0)	80,8 (76,5 – 84,7)	0,017	
		Área sob a curva ROC	0,76 (0,71 – 0,81)	0,67 (0,61 – 0,73)	0,021	
	HSIL+	Sensibilidade	48,6 (40,3 – 57,0)	33,9 (25,4 – 43,3)	0,023	
		Especificidade	96,2 (94,0 – 97,8)	95,0 (92,3 – 97,0)	0,495	
		Área sob a curva ROC	0,72 (0,67 – 0,78)	0,65 (0,58 – 0,71)	0,063	
Conservador (*2)	ASCUS+	Sensibilidade	87,7 (81,2 – 92,5)	89,6 (82,5 – 94,5)	0,699	
		Especificidade	74,2 (69,6 – 78,5)	74,0 (68,9 – 78,7)	1,000	
		Área sob a curva ROC	0,81 (0,77 – 0,85)	0,82 (0,77 – 0,86)	0,793	
	ASCH+	Sensibilidade	83,6 (76,5 – 89,2)	80,0 (71,5 – 86,9)	0,517	
		Especificidade	81,8 (77,7 – 85,5)	83,9 (79,4 – 87,7)	0,488	
		Área sob a curva ROC	0,83 (0,79 – 0,87)	0,82 (0,77 – 0,87)	0,830	
	LSIL+	Sensibilidade	64,4 (56,0 – 72,1)	52,2 (42,7 – 61,6)	0,057	
		Especificidade	89,7 (86,2 – 92,5)	87,9 (83,9 – 91,3)	0,477	
		Área sob a curva ROC	0,77 (0,72 – 0,82)	0,70 (0,64 – 0,76)	0,084	
	HSIL+	Sensibilidade	48,6 (40,3 – 57,0)	33,9 (25,4 – 43,3)	0,023	
		Especificidade	96,0 (93,5 – 97,7)	96,9 (94,4 – 98,5)	0,552	
		Área sob a curva ROC	0,72 (0,67 – 0,78)	0,65 (0,59 – 0,72)	0,111	

IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

(*1) **Padrão-ouro liberal:** Casos positivos (NIC 2+) correspondem aqueles com exame anatomopatológico de NIC 2 ou lesão mais grave. Casos negativos (< NIC 2) correspondem à lesão menos grave que NIC 2. Nos casos em que não se fez biópsia/curetagem endocervical, considerou-se sem doença (< NIC 2) quando a colposcopia foi satisfatória e sem achado maior.

(*2) **Padrão-ouro conservador:** Casos positivos correspondem aos casos com exame anatomopatológico de NIC 2 ou lesão mais grave. Casos negativos (< NIC 2) correspondem à lesão menos grave que NIC 2. Nos casos em que não se fez biópsia/curetagem endocervical, considerou-se sem doença (< NIC 2) quando a colposcopia foi satisfatória e sem achado maior e a citologia cervical coletada imediatamente antes da colposcopia não mostrou anormalidade.

6 DISCUSSÃO

6.1 População do Estudo

O presente estudo concentra-se em dois diferentes métodos de avaliação da qualidade da citologia cervical com grande respaldo literário: a avaliação do resgate de células endocervicais e a comparação com o resultado da biópsia. A comparação desses parâmetros entre dois dispositivos amplamente disponíveis na coleta da citologia permite conclusões importantes para a escolha do melhor dispositivo de coleta. Tendo em vista que a baixa qualidade do exame citológico compromete a efetividade de programas de rastreamento em países em desenvolvimento^[13, 49, 73] ressalta-se a importância de pesquisar parâmetros que possam incrementar a qualidade do exame.

Mais de 80% da população estudada encontra-se na faixa etária preconizada pelo INCA para coleta da citologia cervical, que corresponde a idade de risco para anormalidades do exame. Em torno de 45% das mulheres com mais de 64 anos não tiveram a zona de transformação amostrada na citologia cervical, em comparação com 18% das mulheres com menos de 64 anos ($p < 0.001$). A atrofia cervical ocasionada pela menopausa justifica a diferença de representatividade entre as amostras.^[32]

As pacientes do estudo são oriundas de 217 cidades e foram referenciadas ao Hospital de Câncer para citologia cervical, colposcopia e, se necessário, biópsia.^[6] Apenas duas das 1235 pacientes em questão são oriundas de capitais estaduais, o que condiz com o perfil de pacientes encaminhadas: a maioria é avaliada inicialmente nas carretas de prevenção do próprio hospital ou então são encaminhadas dos postos de saúde de seus próprios municípios. Variações demográficas nos resultados de citologia cervical de um mesmo país são geralmente relacionadas a qualidade dos laboratórios e não a diferenças epidemiológicas.^[74]

Embora mais da metade das pacientes (53.8%) tenha apresentado citologia cervical sem anormalidades, todas as pacientes de nossa casuística foram encaminhadas ao nosso serviço em virtude de exame prévio alterado, o que caracteriza um grupo de risco para anormalidades do exame. O maior estudo realizado em país em desenvolvimento para investigar a acurácia do exame de citologia cervical foi realizado em pacientes indianas submetidas a coleta de exame periódico com colposcopia e eventual biópsia, porém sem apresentar maiores fatores de risco.^[74] Ressalta-se que o tempo entre o exame anormal e o

atendimento no Hospital de Câncer de Barretos variou entre as pacientes, mas em geral o intervalo entre as coletas foi de 30-90 dias.

A percentagem de detecção de ASCUS, ASCH, LSIL e HSIL foi a mesma quando comparados os dois dispositivos, sugerindo eficácia semelhante no rastreamento populacional e sobretudo uma amostra possivelmente similar nos dois grupos. A taxa de detecção de cada anormalidade tem implicação clínica e financeira^[19] e deve ser levada em consideração na escolha da padronização da citologia cervical. A elevada incidência de anormalidades cervicais na população brasileira justifica maiores investimentos na qualidade do exame de esfregaço cervical em relação a países onde a incidência de anormalidades do exame é menor.

Uma percentagem ínfima de nossas amostras (0.3%) foi considerada insatisfatória, o que pode ser atribuído em grande parte a metodologia de conservação em base líquida. Esta metodologia reduz o número de exames insatisfatórios em virtude do menor desperdício de células coletadas^[21, 29, 31] com relatos de menos de 1% de amostras inadequadas,^[69] embora esta tendência não pôde ser confirmada em recente revisão sistemática.^[19] Estudos prévios com uso da amostragem convencional demonstraram uma taxa de citologia cervical insatisfatória que varia de 2 a 9% nas amostras coletadas com Cytobrush e 3 a 15% nas amostras coletadas com Cervex-Brush.^[26] Ademais, a padronização da coleta por médicos especialistas acrescida do rigoroso preparo e leitura de lâminas por equipe de patologia experiente contribuíram para o alto índice de lâminas satisfatórias. Em diversos países considera-se que exame com índices maiores do que 10% de lâminas inadequadas sugerem uma baixa qualidade de amostragem ou preparação das lâminas.^[74]

6.2 Comparação da Coleta de células endocervicais entre os dispositivos

A maioria dos estudos estabelece como parâmetro de qualidade da citologia cervical o resgate de células endocervicais^[26, 75] uma vez que a presença das mesmas é uma garantia de que a junção escamo-colunar (JEC) foi amostrada e o maior erro de amostragem consiste na não representação de células da zona de transformação (ZT).^[12] A possibilidade de uma citologia com resultado falso negativo é maior quando este tipo celular deixa de ser amostrado.^[26] A metodologia de conservação em base líquida aumenta o potencial de detecção de anormalidades no epitélio glandular^[17]

Quando comparado o dispositivo Cervex-Brush® vs Cytobrush com espátula por meio da citologia convencional, vários estudos estabelecem que o Cytobrush com espátula é mais efetivo no resgate de células endocervicais.^[15, 29] Poderia se aventar a hipótese de que as cerdas verticais do dispositivo não desprendem adequadamente as células ao serem esfregadas na lâmina, mas os dois estudos nos quais se realizou esta comparação utilizando a base líquida acusaram também superioridade do cytobrush e espátula neste quesito.^[25, 29]

As modificações feitas no dispositivo para a confecção do modelo Combi acarretaram em melhora na taxa de detecção de células endocervicais^[72] mas não havia até o momento na literatura comparação deste novo dispositivo com o Cytobrush. Seria esperada uma melhor taxa de detecção de anormalidades citológicas na escova com mais resgate de células endocervicais, mas a porcentagem de cada anormalidade entre os diferentes dispositivos foi estatisticamente equivalente. Outros estudos também acusaram diferentes taxas de resgate de células endocervicais entre dois dispositivos mas com incidência similar de anormalidades cervicais entre os grupos.^[25, 76] Acreditamos que amostras maiores seriam necessárias para tornar estatisticamente significante diferenças entre anormalidades cervicais de acordo com a capacidade de resgate de células da zona de transformação pelo dispositivo.

A diferença no desempenho entre os dispositivos na coleta de células da zona de transformação evidenciou-se apenas quando avaliadas mulheres com até 64 anos. A partir desta idade a porcentagem de resgate de células da zona de transformação foi pior em ambos os dispositivos e não houve diferença entre os mesmos. A modificação do dispositivo utilizado não parece compensar a diminuição do resgate celular ocasionado pela atrofia cervical inerente a menopausa.

É possível que uma paciente previamente com citologia anormal não tenha sido adequadamente amostrada no novo exame, em que a colposcopia tenha sido insatisfatória e a biópsia não detectou qualquer lesão subjacente. Reitera-se que apesar do caráter transversal de avaliação das pacientes deste estudo, todas as pacientes, inclusive as com exames normais foram seguidas pelo departamento de prevenção e foram pelo menos mais uma vez examinadas com nova coleta de exames.

6.3 Comparação de acurácia entre os Dispositivos

A acurácia da citologia cervical até o momento foi avaliada em poucos países em desenvolvimento.^[74] No presente estudo, utilizamos como parâmetro de normalidade a avaliação histológica normal ou, na ausência desta, a colposcopia sem anormalidades, conforme relatado em estudos prévios.^[12, 74] A grande variação da acurácia da citologia cervical descrita previamente pode ser parcialmente atribuída aos diferentes parâmetros usados no pareamento entre citologia e biópsia^[12, 48] assim como ao tipo de população em estudo.^[12]

Conforme protocolo do Hospital de Câncer de Barretos, a citologia e colposcopia devem ser realizadas no mesmo exame ginecológico. Esta conduta facilita a logística dos pacientes que às vezes fazem longa viagem para que sejam realizados seus exames. A coleta da citologia e biópsia em um mesmo dia impede que haja progressão ou regressão da doença entre o momento da coleta da citologia e a da biópsia,^[41] o que é vantajoso para melhor avaliação dos dados. Por outro lado, a realização da colposcopia após a coleta da citologia cervical pode dificultar a visualização do colo em virtude de eventual sangramento.

O melhor padrão ouro seria o produto de uma conização ou histerectomia^[77] porém ressalta-se que estudos que utilizam estas amostras histológicas como referência apresentam o viés de que o exame citológico e histológico apresentam um intervalo temporal que pode significar um período de melhora ou progressão das lesões cervicais, o que prejudica a comparação entre resultados.

A colposcopia e biópsia são os exames mais usados como padrão ouro na prática clínica ainda que possam ser questionados tendo em vista que a colposcopia e o local da biópsia serem examinadores dependentes.^[38, 48, 74] O resultado da colposcopia isoladamente é um método pior do que a biópsia para uso como padrão ouro pois há maior variação de julgamento entre examinadores do que a avaliação histológica.^[74] Por outro lado, mesmo um padrão ouro imperfeito, quando há adequado cegamento dos avaliadores, pode ser usado com eficácia na comparação de dois testes^[19] ou, no presente estudo, entre dois dispositivos.

A combinação do resultado de determinada biópsia classificada erroneamente com uma citologia correta é uma possibilidade que só poderia ser comprovada com a revisão de todos os casos de discrepância, o que não foi realizado no presente estudo. Acredita-se que mais de 85% dos resultados de citologia falso negativos podem ser atribuídos a erros de

amostragem enquanto que menos de 10% das discrepâncias cito-histológicas podem ser atribuídos a interpretação histológica incorreta.^[59] A ausência de um centro de revisão de citologia cervical e biópsias é uma realidade em grande parte dos estudos^[78] e pode ser considerado fator limitante para precisa avaliação dos resultados.

A possibilidade de um exame colposcópico normal coexistir com uma biópsia compatível com lesão de alto grau pode ultrapassar 10% dos casos.^[77] No presente estudo não se modificou a rotina de avaliação colposcópica do Hospital de Câncer e apenas mulheres com lesão visível foram submetidas a biópsias cervicais. Naquelas em que o exame citológico prévio ao encaminhamento acusava HSIL ou ASC-H, mas a colposcopia era normal foi realizada curetagem do canal endocervical, minimizando a possibilidade de um resultado colposcópico falso negativo. Das 456 pacientes com colposcopia normal, 54 foram submetidas a curetagem e em 3 delas (5,5%) foram diagnosticadas lesões de alto grau.

Em geral a colposcopia superestima a anormalidade do exame cervical.^[74, 77] A inclusão no cálculo da acurácia de 456 pacientes sem biópsia e com colposcopia normal fez-se necessária porque quando a colposcopia é normal, a paciente não é submetida à biópsia cervical. Se as pacientes sem biópsia fossem completamente excluídas do estudo haveria um viés de seleção acarretando em aumento da sensibilidade e diminuição da especificidade.

Nessas pacientes sem biópsia, optamos pela criação de duas modalidades de padrão ouro porque ao se incluir todos os casos de paciente com colposcopia normal e sem biópsia - padrão ouro liberal - estariam incluídos os casos de discordância entre citologia e colposcopia que exigiriam novo exame para diagnóstico definitivo. Ressalta-se que a única diferença entre os padrões foi a exclusão das citologias falsamente positivas no padrão conservador. Esta manobra estatística implica em melhora da especificidade do exame sem interferir na sensibilidade.

A alta acurácia do exame em nossa instituição diverge de relatos prévios.^[53, 79] Meta-análise relatada na literatura descreve uma sensibilidade da citologia cervical de 72.8% e especificidade de 75.4%.^[53] O protocolo do Hospital de Câncer de Barretos envolve diferentes procedimentos a depender da citologia de encaminhamento e esta informação não pôde ser omitida do colposcopista. O fato do examinador ter ciência da citologia que causou o encaminhamento pode influenciar no julgamento do aspecto do colo uterino^[19] e induz um diagnóstico correspondente, normalmente em pacientes com lesões de alto grau, conforme relatado em estudos prévios.^[77] Ademais, o viés de seleção, resultante da escolha

de pacientes com qualquer anormalidade cervical resulta em aumento da sensibilidade e diminuição da especificidade.

No que concerne a especificidade, nota-se que de acordo com o grau de anormalidade citológica identificada no presente estudo houve um aumento progressivo deste parâmetro. Testes com baixa especificidade, quando aplicados em populações com baixa prevalência da doença resultam em alta percentagem de falsos positivos e, portanto, baixo valor preditivo positivo.^[80] A medida que concentramos maior percentagem de pacientes com anormalidade citológica mais grave, tanto maior foi a correlação positiva com o resultado da biópsia ou colposcopia.

Como todas as pacientes que apresentaram citologia normal tinham citologia prévia alterada, seria válido o questionamento de que houve resultado falso positivo na primeira coleta ou está havendo resultado falso negativo na segunda. Consideramos sempre a veracidade da segunda coleta, que foi realizada por médicos especializados de nossa instituição e com o uso da base líquida. A veracidade de uma primeira coleta alterada com exame subsequente normal (no caso falso negativo) geraria conclusões errôneas sobre a correlação entre histologia e citologia com acurácia do teste subestimada.^[12]

A acurácia da citologia cervical comparada entre diferentes dispositivos tendo como base a biópsia cervical foi relatada por poucos autores^[74] e nenhum deles realizou esta avaliação de maneira randomizada. Surpreendeu-nos o fato de nosso resultado final acusar melhor eficácia do Cervex-Brush® Combi quando os dados preliminares acusaram tendência contrária. É possível que a seleção de pacientes para um ou outro tipo de dispositivo - pelo médico responsável pela coleta - antes da randomização seja o motivo para a discordância de resultados.

Em estudo prévio no nosso meio, a dissociação foi justificada, entre outros elementos, pela ausência de representatividade da junção escamo-colunar.^[49] Outra possibilidade seria a má higiene das pacientes ou a presença de sangue comprometendo o exame.^[13] Nossos achados não favorecem estas associações.

6.4 Relação entre Acurácia e Resgate de Células Endocervicais de cada dispositivo

Um dos parâmetros mais utilizados para se predizer a qualidade de um dispositivo na coleta de citologia cervical é capacidade de amostragem de células da zona de transformação^[26] embora possivelmente não seja suficiente para se avaliar a eficácia do

dispositivo.^[71] Embora muitos estudos tenham avaliado a correlação entre citologia e biópsia, poucos utilizaram este parâmetro para comparar dois dispositivos de coleta de amostragem cervical^[68, 71] e em nenhum deles foi utilizado o dispositivo Cervex-Brush® Combi. O emprego rotineiro deste novo dispositivo no Hospital de Câncer de Barretos motivou-nos a pesquisar sua possível superioridade em virtude das mudanças anatômicas do dispositivo.

A escova Cervex-Brush® Combi combinou as qualidades de maior capacidade em amostrar a zona de transformação e melhor desempenho para predizer NIC 2+ traduzido por melhor especificidade na detecção de LSIL (padrão ouro liberal) e maior sensibilidade na detecção de HSIL (padrão ouro liberal e conservador). O presente estudo corrobora a hipótese de que quanto maior a anormalidade citológica, tanto maior será a possibilidade das células alteradas encontrarem-se em amostras contendo células do epitélio glandular.^[68]

A metodologia utilizada assemelha-se à do estudo de Germain et al^[68] e de Risberg et al.^[71] No primeiro, compararam-se os resultados da amostragem cervical com biópsia em 616 pacientes e não se identificaram diferenças na habilidade do Cytobrush vs Cervex-Brush® em detectar anormalidades citológicas para predizer alterações histológicas embora o Cytobrush tenha resgatado mais células endocervicais. No estudo de Risberg et al^[71], não houve diferença entre os dispositivos Cytobrush e Cervex-Brush® no resgate de células endocervicais nem na predição de anormalidades histológicas. Com uma casuística maior do que os precedentes, o estudo aqui apresentado foi capaz de detectar diferenças significantes na correlação cito-histológica e corroborar a suspeita de que os resultados de citologia cervical falso-negativos sejam motivados pela ausência da representação do componente endocervical no esfregaço.^[68, 71]

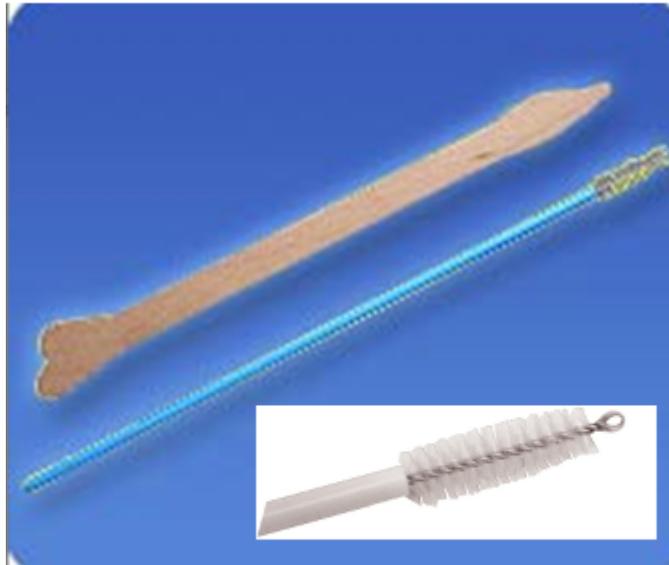
A relação direta entre estes dois parâmetros de qualidade apresenta importante aplicação prática. A capacidade de um dispositivo captar melhor a zona de transformação traduz-se em melhor desempenho no diagnóstico de lesões cervicais mais graves. O diagnóstico preciso de lesões pré-neoplásicas permite também um tratamento mais precoce e eficaz destas pacientes impedindo a progressão destas afecções.

7 CONCLUSÃO

O dispositivo Cervex-Brush Combi® foi mais específico do que o CytoBrush para predizer NICII+ quando houve detecção de LSIL+. Quando houve detecção de HSIL+ o dispositivo de Cervex-Brush Combi® foi mais sensível do que o CytoBrush para predizer NICII+. Não houve diferença na sensibilidade e especificidade entre cada dispositivo em resultados de citologias compatíveis com ASCUS+ e ASCH+.

O dispositivo Cervex-Brush Combi® foi mais efetivo do que o CytoBrush na amostragem de células endocervicais assim como na amostragem da zona de transformação. O pequeno número de lâminas insatisfatórias tanto em amostras advindas do Cervex-Brush Combi® como do CytoBrush não permite uma comparação do resgate celular satisfatório entre cada dispositivo.

8 IMAGENS



Fonte: www.smbcorp.com

Figura 2 - Cytobrush



Fonte: www.smbcorp.com

Figura 3 - Cervex-Brush® Combi

9 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INCA. Câncer de colo de útero. In. http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio: Instituto Nacional do Câncer 2014.
2. DATASUS. Câncer de colo de útero. In. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>: Ministério da Saúde 2014.
3. DATASUS. Câncer de Colo de Útero. In. <http://w3.datasus.gov.br/siscam/index.php?area=01>: Ministério da Saúde 2014.
4. DATASUS.. Câncer de Colo de Útero. In. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?siscolo/ver4/DEF/Brasil/BRHCOLO4.def>: Ministério da Saúde 2014.
5. Carnesecca EC, Mauad EC, de Araujo MA et al. The Hospital de Cancer de Barretos Registry: an analysis of cancer survival at a single institution in Brazil over a 10-year period. *BMC Res Notes* 2013; 6: 141.
6. INCA. Detecção precoce do câncer de colo de útero. In. Instituto Nacional do Câncer 2014.
7. INCA. PORTARIA Nº 1.504, DE 23 DE JULHO DE 2013 In. <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/0753bb80409d9954a8aeebb56870bbc2/Portaria+1504+2013.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=0753bb80409d9954a8aeebb56870bbc2>: Instituto Nacional do Câncer 2014.
8. DATASUS. Câncer de colo de útero. In. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?siscolo/ver4/DEF/Brasil/BRCCOLO4.def>: Ministério da Saúde 2014; <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?siscolo/ver4/DEF/Brasil/BRCCOLO4.def>.
9. Saúde Md. Informativo - Vigilância do Câncer. In Brasil MdSd (ed). Estimativa de câncer 2014: 2014.
10. Parkin DM, Nguyen-Dinh X, Day NE. The impact of screening on the incidence of cervical cancer in England and Wales. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 150-157.
11. Duguid HL, Duncan ID, Currie J. Screening for cervical intraepithelial neoplasia in Dundee and Angus 1962-81 and its relation with invasive cervical cancer. *Lancet* 1985; 2: 1053-1056.
12. 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: 810-819.
13. Sankaranarayanan R, Budukh AM, Rajkumar R. Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing countries. *Bull World Health Organ* 2001; 79: 954-962.

14. CDC. Cervical Cancer. In. <http://www.cdc.gov/cancer/cervical/pdf/guidelines.pdf>: Center for Disease Control and Prevention 2014.
15. Kohlberger PD, Stani J, Gitsch G et al. Comparative evaluation of seven cell collection devices for cervical smears. *Acta Cytol* 1999; 43: 1023-1026.
16. Palatianos GM, Cintron JR, Narula T. George N. Papanicolaou, M.D. Father of modern cytology. A 30-year commemorative. *J Fla Med Assoc* 1992; 79: 837-838.
17. Gibb RK, Martens MG. The impact of liquid-based cytology in decreasing the incidence of cervical cancer. *Rev Obstet Gynecol* 2011; 4: S2-S11.
18. Stein MD, Fregnani JH, Scapulatempo C et al. Performance and reproducibility of gynecologic cytology interpretation using the FocalPoint system: results of the RODEO Study Team. *Am J Clin Pathol* 2013; 140: 567-571.
19. Davey E, Barratt A, Irwig L et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet* 2006; 367: 122-132.
20. Scapulatempo C, Fregnani JH, Campacci N et al. The significance of augmented high-grade squamous intraepithelial lesion detection on pap test examination: partial results from the RODEO study team. *Acta Cytol* 2013; 57: 489-494.
21. Hoda RS, Loukeris K, Abdul-Karim FW. Gynecologic cytology on conventional and liquid-based preparations: a comprehensive review of similarities and differences. *Diagn Cytopathol* 2013; 41: 257-278.
22. Fremont-Smith M, Marino J, Griffin B et al. Comparison of the SurePath liquid-based Papanicolaou smear with the conventional Papanicolaou smear in a multisite direct-to-vial study. *Cancer* 2004; 102: 269-279.
23. Solomon D RN. Sistema Bethesda para Citopatologia Cervico-vaginal Rio de Janeiro: Revinter 2005.
24. Moss EL, Moran A, Douce G et al. Cervical cytology/histology discrepancy: a 4-year review of patient outcome. *Cytopathology* 2010; 21: 389-394.
25. Davis-Devine S, Day SJ, Anderson A et al. Collection of the BD SurePath Pap Test with a broom device plus endocervical brush improves disease detection when compared to the broom device alone or the spatula plus endocervical brush combination. *Cytojournal* 2009; 6: 4.
26. Martin-Hirsch P, Jarvis G, Kitchener H, Lilford R. Collection devices for obtaining cervical cytology samples. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001036.

27. Zhao L, Wentzensen N, Zhang RR et al. Factors associated with reduced accuracy in Papanicolaou tests for patients with invasive cervical cancer. *Cancer Cytopathol* 2014; 122: 694-701.
28. Mitchell H, Medley G. Differences between Papanicolaou smears with correct and incorrect diagnoses. *Cytopathology* 1995; 6: 368-375.
29. Kuramoto H, Banno M, Hori M et al. Optimal sampling devices for liquid-based procedure in screening for cervical cancer: comparison between cotton stick/Cytobrush and Cervex-Brush. *Acta Cytol* 2013; 57: 153-158.
30. Johnson N BD, Welsh R. . Should cotton wool buds be used to take endocervical smears. . *Journal of obstetrics and gynaecology* 1991; 11: 215-217.
31. Johnson T, Maksem JA, Belsheim BL et al. Liquid-based cervical-cell collection with brushes and wooden spatulas: a comparison of 100 conventional smears from high-risk women to liquid-fixed cytocentrifuge slides, demonstrating a cost-effective, alternative monolayer slide preparation method. *Diagn Cytopathol* 2000; 22: 86-91.
32. Allingham JD, King A. Patient characteristics and endocervical cell recovery on Papanicolaou smears. *J Fam Pract* 1985; 20: 185, 188-190.
33. Vooijs GP, van der Graaf Y, Elias AG. Cellular composition of cervical smears in relation to the day of the menstrual cycle and the method of contraception. *Acta Cytol* 1987; 31: 417-426.
34. Bornstein J, Bentley J, Bosze P et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 166-172.
35. Saia WTCPJD. Preinvasive Disease of the Cervix. In Creasman WT (ed) *Clinical Gynecologic Oncology*, 8th Edition. China: Elsevier Saunders 2012; 19-23.
36. Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 131-133.
37. Melo NRd. Manual de Orientação - Trato Genital Inferior. In 1 Edition. <http://projeto HPV.com.br/projeto HPV/wp-content/uploads/2011/03/FEBRASGO-Manual-PTGI-2010.pdf>: FEBRASGO 2010.
38. Boicea A, Patrascu A, Surlin V et al. Correlations between colposcopy and histologic results from colposcopically directed biopsy in cervical precancerous lesions. *Rom J Morphol Embryol* 2012; 53: 735-741.
39. Olaniyan OB. Validity of colposcopy in the diagnosis of early cervical neoplasia--a review. *Afr J Reprod Health* 2002; 6: 59-69.

40. Stafil A, Mattingly RF. Colposcopic diagnosis of cervical neoplasia. *Obstet Gynecol* 1973; 41: 168-176.
41. Underwood M, Arbyn M, Parry-Smith W et al. Accuracy of colposcopy-directed punch biopsies: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2012; 119: 1293-1301.
42. Poomtavorn Y, Himakhun W, Suwannarurk K et al. Cytohistologic discrepancy of high-grade squamous intraepithelial lesions in Papanicolaou smears. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14: 599-602.
43. Bornstein J BJ, Bosze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M, Prendiville W, Russell P, Sideri M, Strander B, Torne A, Walker P. Terminologia colposcópica do colo uterino IFCPC 2011. In. <http://colposcopia.org.br/files/laudos/nova-nomenclatura-rio-de-janeiro-2011-737270731.pdf>: 2011.
44. Petry KU, Luyten A, Scherbring S. Accuracy of colposcopy management to detect CIN3 and invasive cancer in women with abnormal screening tests: results from a primary HPV screening project from 2006 to 2011 in Wolfsburg, Germany. *Gynecol Oncol* 2013; 128: 282-287.
45. Siegler E, Mackuli L. Accuracy of colposcopy-directed punch biopsies. *BJOG* 2013; 120: 902-903.
46. Siegler E, Bornstein J, Israeli Colposcopy N. Loop electrosurgical excision procedures in Israel. *Gynecol Obstet Invest* 2011; 72: 85-89.
47. Raab SS, Grzybicki DM. Cytologic-histologic correlation. *Cancer Cytopathol* 2011; 119: 293-309.
48. Repse-Fokter A. Accuracy of the Papanicolaou test in the detection of high-grade cervical lesions. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 112: 65-66.
49. Adad SJ, Souza MA, Etchebehere RM et al. Cyto-histological correlation of 219 patients submitted to surgical treatment due to diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Sao Paulo Med J* 1999; 117: 81-84.
50. Tzeng JE CJ, Chang MC, Ho WL. Discordance between uterine cervical cytology and biopsy: results and etiologies of a one-year audit. *Kaohsiung J Med Sci* 1999; 15: 26-31.
51. Department of Health and Human Services HCFA. Clinical laboratory improvement amendments of 1988. In CFR §493. Fed Regist. 1992. 57 7146: §493.1-493.25; codified at 42 CFR §493. 1992.
52. Jones BA, Novis DA. Follow-up of abnormal gynecologic cytology: a college of American pathologists Q-probes study of 16132 cases from 306 laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 665-671.

53. Willis BH, Hyde CJ. Estimating a test's accuracy using tailored meta-analysis-How setting-specific data may aid study selection. *J Clin Epidemiol* 2014; 67: 538-546.
54. Raab SS, Grzybicki DM, Janosky JE et al. Clinical impact and frequency of anatomic pathology errors in cancer diagnoses. *Cancer* 2005; 104: 2205-2213.
55. Pairwuti S. False-negative Papanicolaou smears from women with cancerous and precancerous lesions of the uterine cervix. *Acta Cytol* 1991; 35: 40-46.
56. Vooijs GP, Elias A, van der Graaf Y, Poelen-van de Berg M. The influence of sample takers on the cellular composition of cervical smears. *Acta Cytol* 1986; 30: 251-257.
57. Clary KM, Silverman JF, Liu Y et al. Cytohistologic discrepancies: a means to improve pathology practice and patient outcomes. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 567-573.
58. Dodd LG, Sneige N, Villarreal Y et al. Quality-assurance study of simultaneously sampled, non-correlating cervical cytology and biopsies. *Diagn Cytopathol* 1993; 9: 138-144.
59. Jones BA, Novis DA. Cervical biopsy-cytology correlation. A College of American Pathologists Q-Probes study of 22 439 correlations in 348 laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 120: 523-531.
60. Joste NE, Crum CP, Cibas ES. Cytologic/histologic correlation for quality control in cervicovaginal cytology. Experience with 1,582 paired cases. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 32-34.
61. Gupta N, John D, Dudding N et al. Factors contributing to false-negative and potential false-negative cytology reports in SurePath liquid-based cervical cytology. *Cytopathology* 2013; 24: 39-43.
62. Cecchini S, Ciatto S, Iossa A et al. Effective cytological sampling. *Lancet* 1989; 2: 393.
63. Buntinx F, Knottnerus JA, Crebolder HF et al. Does feedback improve the quality of cervical smears? A randomized controlled trial. *Br J Gen Pract* 1993; 43: 194-198.
64. Harrison DD, Hernandez E, Dunton CJ. Endocervical brush versus cotton swab for obtaining cervical smears at a clinic. A cost comparison. *J Reprod Med* 1993; 38: 285-288.
65. Wilkinson EJ. Pap smears and screening for cervical neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1990; 33: 817-825.
66. McCord ML, Stovall TG, Meric JL et al. Cervical cytology: a randomized comparison of four sampling methods. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1772-1777; discussion 1777-1779.
67. Lee KR, Ashfaq R, Birdsong GG et al. Comparison of conventional Papanicolaou smears and a fluid-based, thin-layer system for cervical cancer screening. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 278-284.

68. Germain M, Heaton R, Erickson D et al. A comparison of the three most common Papanicolaou smear collection techniques. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 168-173.
69. Kothari A, Karim SZ, Gordon A et al. A comparative study of two devices used for cervical cell sampling raises some doubts about liquid-based cytology. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 1579-1586.
70. Kavak ZN, Eren F, Pekin S, Kullu S. A randomized comparison of the 3 Papanicolaou smear collection methods. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995; 35: 446-449.
71. Risberg B, Andersson A, Zetterberg C, Nordin B. Cervex-Brush vs. spatula and Cytobrush. A cytohistologic evaluation. *J Reprod Med* 1997; 42: 405-408.
72. Depuydt CE, Benoy IH, Bailleul EJ et al. Improved endocervical sampling and HPV viral load detection by Cervex-Brush Combi. *Cytopathology* 2006; 17: 374-381.
73. Lazcano-Ponce EC, Buiatti E, Najera-Aguilar P et al. Evaluation model of the Mexican national program for early cervical cancer detection and proposals for a new approach. *Cancer Causes Control* 1998; 9: 241-251.
74. Sankaranarayanan R, Thara S, Sharma A et al. Accuracy of conventional cytology: results from a multicentre screening study in India. *J Med Screen* 2004; 11: 77-84.
75. Cannon JM, Blythe JG. Comparison of the Cytobrush plus plastic spatula with the Cervex Brush for obtaining endocervical cells. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 569-572.
76. Szarewski A, Curran G, Edwards R et al. Comparison of four cytologic sampling techniques in a large family planning center. *Acta Cytol* 1993; 37: 457-460.
77. Ghosh I, Mittal S, Banerjee D et al. Study of accuracy of colposcopy in VIA and HPV detection-based cervical cancer screening program. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2014; 54: 570-575.
78. Massad LS, Collins YC, Meyer PM. Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda system. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 516-522.
79. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 680-689.
80. Dalla Palma P, Giorgi Rossi P, Collina G et al. The risk of false-positive histology according to the reason for colposcopy referral in cervical cancer screening: a blind revision of all histologic lesions found in the NTCC trial. *Am J Clin Pathol* 2008; 129: 75-80.
81. Boon ME, de Graaff Guilloud JC, Rietveld WJ. Analysis of five sampling methods for the preparation of cervical smears. *Acta Cytol* 1989; 33: 843-848.

82. Fokke HE, Salvatore CM, Schipper ME, Bleker OP. A randomized trial of three methods of obtaining Papanicolaou smears. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 48: 103-106.
83. Paraiso MF, Brady K, Helmchen R, Roat TW. Evaluation of the endocervical Cytobrush and Cervex-Brush in pregnant women. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 539-543.
84. Szarewski A, Cuzick J, Nayagam M, Thin RN. A comparison of four cytological sampling techniques in a genitourinary medicine clinic. *Genitourin Med* 1990; 66: 439-443.
85. Szarewski A, Cuzick J, Singer A. Cervical smears following laser treatment. Comparison of Cervex brush versus Cytobrush-Ayre spatula sampling. *Acta Cytol* 1991; 35: 76-78.

10 ANEXOS

10.1 Tabela 5 - Estudos prévios comparando Cytobrush associado a espátula de Ayre e o Cervex-Brush®

Id	ano	n	População	Comparação	Processamento	Com Bx	Conclusão
[15]	1999	800	Baixo risco	Cytobrush, Cervex-Brush®, Szalayspatula™, Papexspatula™, WrGKKspatula™	convencional	Não	Cytobrush teve mais superfície da lâmina coberta e mais resgate de células endocervicais
[66]	1992	2015	Baixo risco	Cottonswab-spatula, Cytobrush-spatula, Cervex-Brush® e BaynePapBrush™	convencional	Não	Sem diferenças entre métodos no resgate endocervical entre as não gestantes
[70]	1995	221	Baixo risco	Cervex-Brush®; Ayre+Cytobrush e Ayre+Cotton swab	convencional	Não	Sem diferenças entre métodos no resgate endocervical
[68]	1994	616	Alto risco	Espátula e swab, combinação de espátula e Cytobrush, e a Cervex-Brush® sozinha	convencional	Sim	Equivalência anátomo citológica similar nos três métodos
[71]	1997	213	Alto risco	Cervex-Brush® e Espátula com Cytobrush	convencional	Sim	Equivalência anátomo citológica similar nos três métodos
[75]	1993	309	Baixo risco, 1/3 gestantes	Cytobrush com espátula Milex®, Cervex-Brush®	convencional	Não	Sem diferenças entre métodos no resgate endocervical
[29]	2013	1.000	Baixo risco	Cytobrush e Cervex-Brush®	Base líquida	Não	Cytobrush® com espátula teve maior resgate de células endocervicais e metaplasias do que o cervexbrush®
[25]	2009	15.817	Baixo risco	Rovers Cervex-Brush; Medscand Pap Perfect Spatula + MedscandCytoBrush Plus GT e Rovers Cervex-Brush + Surgipath C-E Brush	Base líquida	Não	Cytobrush com maior resgate de células endocervicais/ de transformação porém mesma detecção de anormalidades
[81]	1989	22.515	Baixo risco	Modified Ayre Spatula (extended-tip spatula); Spatula and Cytobrush®; Cytospick; Spatula and Swab e Cervex-Brush®	convencional	Não	Cytobrush com espátula teve maior resgate de células endocervicais do que o cervexbrush™
[82]	1993	279	Baixo risco	Espátula de Ayre, espátula de Ayrespatula com escova endocervical Cytobrush e Cervex-Brush®	convencional	Não	Cytobrush com espátula teve maior resgate de células endocervicais do que o cervex brush™

[83]	1994	352	Gestantes	Extended- tip spatula and swab ; Extended- tip spatula and Cytobrush®; Cervex-Brush®	convencional	Não	Sem diferenças entre métodos no resgate endocervical em gestantes
[84]	1990	9.991	Pacientes de baixo risco	Ayres ; Aylesbury; Cervex-Brush®; Spatula+Cytobrush®	convencional	Não	Cytobrush® com espátula teve maior resgate de células endocervicais do que o cervexbrush™ Mesma detecção de discriatose
[85]	1991	802	Alto risco (pós CAF)	Ayre and Cytobrush; Cervex-Brush®	convencional	Não	Cytobrush com espátula teve maior resgate de células endocervicais e metapasicas do que o Cervex-Brush®
[76]	1993	14.172	Baixo risco, jovens	Aylesbury ; Rolon (Extended- tip Spatula); Cervex-Brush®; Spatula+Cytobrush	convencional	Não	Sem diferenças entre métodos na detecção de displasia em pacientes jovens

Bx: biópsia

CAF: Conização por cirurgia de alta frequência

10.2 Tabela 6 - Estudos prévios comparando citologia com biópsia

Id	ano	n	Pop	Exames comparados	Método de comparação	Resultado	Obs
[78]	2001	1.942	Alto risco. Indigentes com CO prévia alterada	Pareamento lado a lado	ASCUS e AGUS excluídos BX: Benigno, Baixo grau; alto grau e maligno	NIC II+ em 10% dos ASCUS, 10% AGUS, 16% LSIL, 43% HSIL e 58% CA Associação significativa Spearmen P = 0.22 mas força de associação baixa	Limitações de um centro de referencia. Impossível medir acurácia pois CO normal não indica colpo
[24]	2010	79/80.926	Alto risco. Avaliação discrepância	Citologia cervical convencional x Cone	2 graus de diferença entre histologia e citologia pareadas (ex CO normal e NIC II)	1.4% e ainda assim 53.2% confirmaram	Não é possível comparar com estudos prévios. LB melhora?
[48]	2010	1.529	risco normal	Citologia cervical convencional x Biopsia	AGC e HSIL – NICII+ ASCUS + - NIC II+ concordância 61.1%	S78%; E83% S99,1%; E 11.5%	Relata Bx nem sempre tem acurácia
[59]	1996	22.439	risco normal	CO x BX	ASCH+ - NIC I+ (excluiu ASCUS e AGC)	S89.4%; E64.8%	Saber CO diminui erro
[12]	2000	Revisão 94 estudos	Variável	CO e BX	Variável	S30% - 87% E 86% - 100%.	Grande variação entre laboratórios
[27]	2014	293 CAs/2.943	Alto risco: CO prévia alterada	CO LB e Bx	Cruza Bx CA e CO LSIL, ASCUS, normal e indeterminado	5.1% de falsos negativos em CAs	Muito sangue e poucas cels. Testa HPV
[74]	2004	22,663	Risco normal	Citologia cervical convencional x Biopsia ou colpo	ASCUS + – NIC II+ HSIL – NIC II+ HSIL – NICII+	S64.5% E92.3% S58.0% E94.9% S45.4% E99.2%	Colposcopia anormal sem bx excluída
[49]	1999	219	Alto risco	CO convencional x bx x cone	Pareamento 2 a 2	88.1% de concordância	Apenas casos com indicação de CAF/ HT

Obs: observação

Bx: biópsia

CAF: Conização por cirurgia de alta frequência

CAs: cânceres

Cels: células

10.3 NOVA TERMINOLOGIA COLPOSCÓPICA



International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy
 Internationale Federation für Zervixpathologie und Kolposkopie
 Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia
 Fédération Internationale de Pathologie Cervicale et Colposcopie

Nomenclatura IFCPC 2011¹

Aceita no Congresso Mundial do Rio em 5 de Julho de 2011

Presidente do Comitê de Nomenclatura: Dr. Jacob Bornstein

Terminologia colposcópica do colo uterino IFCPC 2011 ¹			
Avaliação Geral	<ul style="list-style-type: none"> • Colposcopia adequada ou inadequada (especificar o motivo sangramento, inflamação, cicatriz, etc) • Visibilidade da junção escamocolumnar: completamente visível, parcialmente visível e não visível • Zona de transformação Tipo 1, 2 ou 3 		
Achados colposcópicos normais	Epitélio escamoso original <ul style="list-style-type: none"> • Maduro • Atrófico Epitélio colunar <ul style="list-style-type: none"> • Ectopia Epitélio escamoso metaplásico <ul style="list-style-type: none"> • Cistos de Naboth • Orifícios (glândulas) abertos Decidua na gravidez		
Achados colposcópicos anormais	Princípios gerais	Localização da lesão : Dentro ou fora da ZT e de acordo com a posição do relógio Tamanho da lesão : Número de quadrantes do colo uterino envolvidos pela lesão e tamanho da lesão em porcentagem do colo uterino	
	Grau 1 (Menor)	Epitélio acetobranco tênue, de borda irregular ou geográfica	Mosaico fino, Pontilhado fino
	Grau 2 (Maior)	Epitélio acetobranco denso, Acetobranqueamento de aparecimento rápido, orifícios glandulares espessados	Mosaico grosseiro, Pontilhado grosseiro Margem demarcada, Sinal da margem interna Sinal da crista (sobrelevado)
	Não específico	Leucoplasia (queratose, hiperqueratose), erosão, captação da solução de lugol: positiva (corado) ou negativa (não corado) (teste de Schiller negativo ou positivo)	
Suspeita de invasão	Vasos atípicos Sinais adicionais: vasos frágeis, superfície irregular, lesão exofítica, necrose, ulceração (necrótica), neoplasia tumoral/grosseira.		
Miscelânea	Zona de transformação congênita, condiloma, pólipos (ectocervical/endocervical), inflamação, estenose, anomalia congênita, seqüela pós-tratamento, endometriose.		

¹Bornstein J, Bentley J, Bosze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M, Prendiville W, Russell P, Sideri M, Strander B, Torne A, Walker P. 2011 IFCPC colposcopic nomenclature. In preparation for publication

10.4 TCLE**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)
PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA**

Titulo do Estudo:

**COMPARAÇÃO DA CORRELAÇÃO CITO-HISTOLÓGICA UTILIZANDO-
SE OS DISPOSITIVOS CYTOBRUSH™ E CERVEX-BRUSH COMBI™ NA
COLETA DE AMOSTRAS CERVICAIS PARA CONFEÇÃO DE CITOLOGIA
EM BASE LÍQUIDA**

INVESTIGADORES DO ESTUDO

Hospital de Câncer de Barretos, Brasil:

Marcelo Simonsen

Julio Cesar Possati Resende

Marcio Antoniazzi

José Humberto Tavares Guerreiro Fregnani

Cristovam Scapulatempo Neto

Identificação do Participante

Você está sendo convidada a participar deste estudo que será realizado no Hospital de Câncer de Barretos - Fundação Pio XII. Este Termo de Consentimento explica porque este estudo está sendo realizado e qual será a sua participação, caso você aceite o convite. Este documento também descreve os possíveis riscos e benefícios se você quiser participar. Após analisar as informações com a pessoa que explica este Termo de Consentimento, e esclarecer suas dúvidas, você deverá ter o conhecimento necessário para tomar uma decisão esclarecida sobre sua participação ou não neste estudo.

EXPLICAÇÃO E JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

O exame de Papanicolaou é o principal teste para prevenir as mulheres contra o câncer do colo do útero. Existem vários instrumentos (escovas e espátulas) para se coletar o exame, sendo duas escovas muito utilizadas o Cytobrush (associado com a espátula de Ayre) e o Cervex-Brush® Combi. Mas não se sabe se uma é melhor do que a outra para o exame. Quando o seu resultado está anormal, a mulher quase sempre precisa realizar um exame chamado *colposcopia*, que vê o colo do útero com uma lente de aumento, permitindo ao médico identificar onde está a ferida no colo do útero e, assim, poder realizar uma biópsia (exame em que uma pequena parte da ferida é removida). Assim, você está sendo convidada para esse estudo porque seu médico lhe encaminhou para fazer exame de colposcopia.

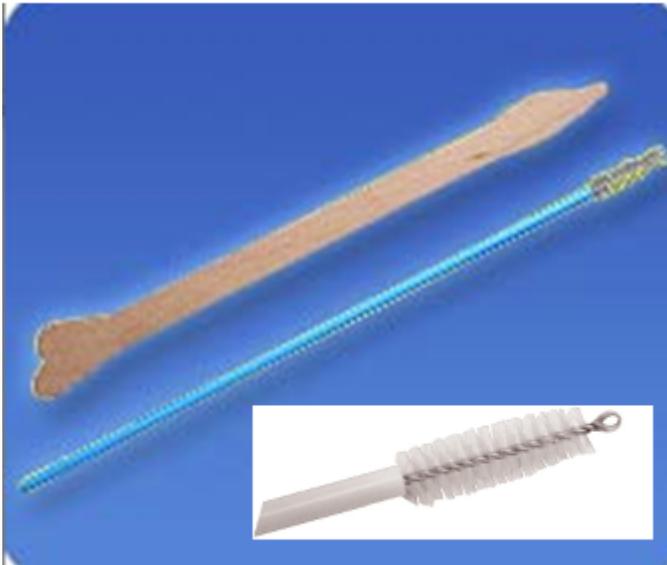
Se você aceitar participar do estudo e assinar esse documento, será feita uma nova coleta do exame de Papanicolaou com uma das duas escovas. A escolha entre uma escova ou outra será feita por sorteio. Mas se você não quiser participar deste estudo, a coleta do Papanicolaou será realizada com a escova Cervex-Brush® Combi, e não por sorteio.

Use o tempo que for necessário para decidir se você quer ou não participar deste estudo. Você pode levar uma cópia não assinada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para conversar com sua família e amigos sobre sua participação. Se você concordar em participar deste estudo, será solicitado que você assine este documento. O médico do estudo e a sua equipe conversarão com você sobre a não participação neste estudo, se for o caso.

OBJETIVO DO ESTUDO

Este estudo pretende comparar qual das duas escovas é melhor para a coleta do exame de Papanicolaou, ou seja, qual delas consegue fornecer um exame de melhor qualidade. Você pode ver uma fotografia de cada uma das escovas logo a seguir.

Cytobrush e espátula de Ayre



Cervex-Brush Combi



PROCEDIMENTOS

Antes de iniciar o exame, o médico sorteará qual escova irá usar para a coleta do Papanicolaou. A seguir, você será convidada a realizar o exame. Para tanto, você deve tirar a roupa da cintura para baixo e deitar-se em uma mesa especial e ficar em posição parecida com a do parto (com as pernas abertas e levantadas). As suas partes íntimas ficarão cobertas por um lençol.

O médico do estudo colocará na sua vagina um aparelho chamado *espéculo* que permitirá ver o seu colo do útero. Após identificar o colo, o médico irá fazer um raspado dele usando a escova que ele sorteou antes de começar o seu exame. Este raspado é muito rápido, com duração de alguns segundos apenas. Depois disso, a escova será colocada em um recipiente com líquido e encaminhado ao laboratório para análise, a qual ficará pronta em aproximadamente 30 dias. Feita esta coleta, terminará a sua participação no estudo e o médico fará o exame para o qual você foi encaminhada (colposcopia).

RISCOS E DESCONFORTOS PARA OS PARTICIPANTES

Durante o exame poderão ocorrer alguns desconfortos. Na colocação do espéculo, você poderá sentir um desconforto leve, como se fosse uma ligeira pressão dentro da vagina, mas o aparelho não irá lhe machucar. Na coleta do exame de Papanicolaou, a raspagem do colo do útero poderá trazer algum desconforto, como por exemplo, uma cólica no pé da barriga ou incomodo na

vagina. Às vezes, durante a coleta do Papanicolaou, pode acontecer um sangramento, mas que costuma ser pequeno e passageiro.

BENEFÍCIOS ESPERADOS

Não haverá benefícios diretos para as mulheres que participarem deste estudo. Entretanto, o conhecimento gerado por este estudo poderá beneficiar outras mulheres no futuro.

INTERRUPÇÃO DO ESTUDO

Este estudo poderá ser encerrado antes do prazo se houver dúvidas relativas a sua segurança ou por razões administrativas. Qualquer que seja o motivo, o estudo somente será interrompido depois da avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos que o aprovou, a não ser que existam razões de segurança que exijam a interrupção imediata do estudo.

LIBERDADE DE RECUSA

A sua participação neste estudo é voluntária e não é obrigatória. Você pode aceitar participar do estudo e depois desistir a qualquer momento. Isto não tirará nenhum direito do seu tratamento e assistência neste hospital. Você também poderá pedir a qualquer momento que as suas informações sejam excluídas completamente deste estudo e que elas não sejam usadas para mais nada.

GARANTIA DE SIGILO

O pesquisador tomará todas as medidas para manter suas informações pessoais (como nome, endereço e outras) em sigilo. Durante todo o estudo e mesmo depois que terminar, quando os resultados deste estudo forem publicados em revistas científicas ou apresentados em congressos ou reuniões, a sua identidade será guardada em segredo, não sendo revelada qualquer informação a seu respeito que possa identificar você publicamente. Contudo, durante o estudo, algumas pessoas do Hospital de Câncer de Barretos envolvidas diretamente na pesquisa poderão ter acesso aos seus dados. Mesmo assim, os seus dados serão preservados e não serão divulgados publicamente.

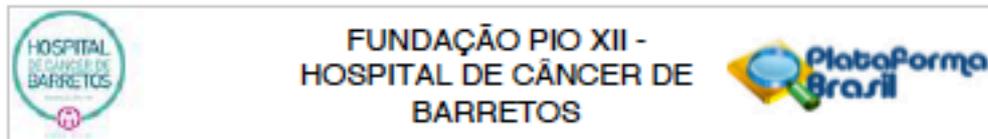
CUSTOS, REMUNERAÇÃO E INDENIZAÇÃO

A participação neste estudo não terá custos a mais para você. Também não haverá qualquer tipo de pagamento devido à sua participação (mesmo que haja patentes ou descobertas). Se você sofrer algum dano a sua saúde como resultado da sua participação nesse estudo, o Hospital de Câncer de Barretos será responsável por lhe dar todo o tratamento necessário e de forma gratuita. Ao assinar este Termo de Consentimento, você não perderá nenhum direito, inclusive o de obter indenização por dano a sua saúde se isto acontecer.

ESCLARECIMENTOS ADICIONAIS, CRÍTICAS, SUGESTÕES E RECLAMAÇÕES

Você poderá tirar qualquer dúvida sobre o estudo, fazer críticas, sugestões e reclamações diretamente com o pesquisador no Hospital de Câncer de Barretos, (Marcelo Simonsen no telefone (17) 3321-6600, ramal: 7132 de segunda a sexta feira das 7:00 às 17:00hs. Você também poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos (CEP-HCB), localizado na Rua Antenor Duarte Vilela, 1331 – telefone (17) 3321-6600, ramal 6894 de segunda a sexta feira das 8:00 às 17:00hs – e-mail cep@hcancerbarretos.com.br.

10.5 PARECER DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Comparação da Correlação Cito-histológica utilizando-se os dispositivos Cytobrush e Cervex-Brush Combi na coleta de amostras cervicais para confecção de citologia em base líquida

Pesquisador: Marcelo Simonsen

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 17744113.7.0000.5437

Instituição Proponente: Fundação Pio XII

Patrocinador Principal: FUNDACAO PIO XII

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 362.243

Data da Relatoria: 13/08/2013

Apresentação do Projeto:

Mostra-se clara bastante objetiva e justifica a necessidade do estudo.

Objetivo da Pesquisa:

Avallar a concordância entre o método histológico(biôpsia colposcópica) com os achados citológicos(Papanicolau) realizados por dois instrumentos de coleta diferentes(citobrush, e cervixbrush combi TM).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos inerentes a coleta rotineira de citologia cervico vaginal.

Benefícios validar um instrumento de coleta mais eficaz para a citologia cervicovaginal.

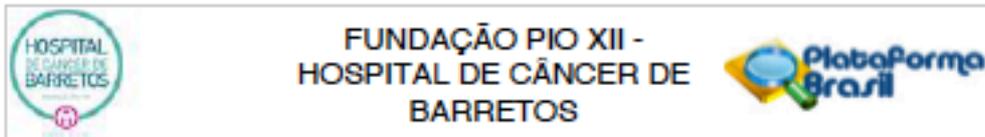
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa mostra-se adequada com benefício potencial de validar um método mais eficiente de coleta do exame colpocitológico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória mostram-se adequados.

Endereço: Rua Antenor Duarte Viela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400
UF: SP **Município:** BARRETOS
Telefone: (17)3321-8800 **Fax:** (17)3321-8829 **E-mail:** cep@hcancaerbarretos.com.br



Continuação do Parecer: 002.240

Recomendações:

Aprimorar metodologia estatística.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto exequível com baixo custo riscos mínimos e benefício potencial. Todas as pendências foram atendidas.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

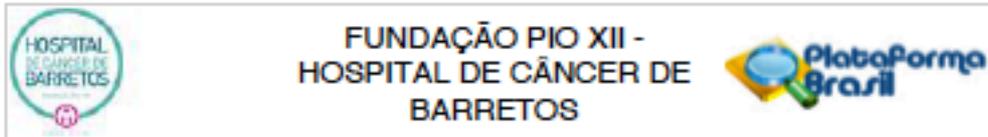
Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII e Hospital do Câncer de Barretos ANALISOU as pendências do referido projeto e decidindo que o mesmo encontra-se APROVADO.

Solicitamos que sejam encaminhados ao CEP:

1. Relatórios parciais previstos para 15/02/2014.
2. Comunicar toda e qualquer alteração do Projeto e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.
3. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer Evento Adverso Grave ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
4. Para projetos que utilizam amostras criopreservadas, procurar o Biobanco para início do processamento.
5. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos, após conclusão da pesquisa, para possível auditoria dos órgãos competentes.
6. Este projeto está cadastrado no CEP-HCB sob o número 729/2013.

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
 Bairro: Dr. Paulo Prata CEP: 14.784-400
 UF: SP Município: BARRETOS
 Telefone: (17)3321-6600 Fax: (17)3321-6629 E-mail: cep@hcancerbarretos.com.br



Continuação do Processo: 962.248

BARRETOS, 16 de Agosto de 2013

Assinador por:
Ednise Woyciechowski
(Coordenador)

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331
Bairro: Dr. Paulo Prata CEP: 14.784-400
UF: SP Município: BARRETOS
Telefone: (17)3321-6600 Fax: (17)3321-6629 E-mail: cep@hccancerbarretos.com.br

10.6 FICHA DE COLETA DE DADOS

etiqueta

Comparação da Correlação Cito-histológica utilizando-se os dispositivos Cytobrush™ e Cervexbrush Combi™ na coleta de amostras cervicais para confecção de citologia em base líquida

Identificação / Dispositivo usado		
Profissional que colheu exame: 1- DrJulio; 2- Dr Márcio; 99- indeterminado	1	
Iniciais	2	
Registro	3	
Data de Nascimento	4	/ /
Município de origem	5	
Data da Coleta	6	/ /
Escova utilizada (1- CervexBrushCombi; 2- Cytobrush e espátula)	7	
Citologia cervical		
Data do resultado (0 = exame não realizado)	8	/ /
Adequabilidade do Material (1- satisfatório; 2- insatisfatório)	9	
Epitélios representados na Amostra (1- escamoso; 2- glandular; 3- metaplásico; 4- escamoso e Glandular; 5- escamoso e metaplásico; 6- glandular e metaplásico; 7- escamoso, glandular e metaplásico; 99- indeterminado)	10	
Alterações celulares benignas/ reparativas (0 -ausente;1- inflamação; 2- Atrofia ; 3- inflamação e atrofia; 4- outro; 5- normal; 99- indeterminado)	11	
Microbiologia (0- ausente; 1- bacilos; 2- lactobacilos; 3- bacilos supra-citoplasmáticos; 4- cândida sp; 5- tricomonas; 6- cocos; 7- combinação de dois ou mais agentes; 8- outros)	12	
Conclusão (1-nl; 2- ASC-US; 3- ASCH; 4- LIEBG; 5- LIEAG; 6- atipia em células glandulares; 7- Lesão invasiva; 8- Adenocarcinoma in situ, 9-nao se afasta microinv. 99- indeterminado)	13	
Biópsia		
Data do resultado (0 = exame não realizado)	14	/ /
Local (0- não realizada; 1- biópsia de colo; 2- Curetagem endocervical; 3- biópsia e curetagem; 4- biópsia vaginal; 5-polipectomia; 99- indeterminado)	15	
AP (0- não realizada; 1- NIC I; 2- NIC II; 3- NIC III ; 4- NIC II/III;5-Carcinoma espinocelular; 6-adenocarcinoma; 7- outro câncer; 8- cervicite crônica;9- carcinoma onde não é possívelavaliari invasão; 10-adenocarcinoma in situ; 11- biópsia normal 12- NIVA 13- condiloma;99- indeterminado)	16	
Colposcopia		
Avaliação geral (adequabilidade) (0- inadequada; 1- adequada; 2 - não realizada)	17	
Conclusão (0-colposcopia insatisfatória JEC não visível; 1- colposcopia normal ; 2-sugere lesão intraepitelial de baixo grau; 3-sugere lesão intraepitelial de alto grau ; 4- sugere câncer; 5- não realizada; 6- condiloma)	18	