

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS – UFAM
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS – FCF
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS –
PPGCF

RITA DE CÁSSIA ALENCAR REFFERT

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA IMPLEMENTAÇÃO DO MÉTODO DE
REVISÃO ALEATÓRIA DE 10% DAS AMOSTRAS NEGATIVAS NA
GARANTIA DA QUALIDADE DOS EXAMES CITOPATOLÓGICOS
REALIZADOS NO LABORATÓRIO MUNICIPAL EM MANAUS-AM**

MANAUS

2024

RITA DE CÁSSIA ALENCAR REFFERT

**AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA IMPLEMENTAÇÃO DO MÉTODO DE
REVISÃO ALEATÓRIA DE 10% DAS AMOSTRAS NEGATIVAS NA
GARANTIA DA QUALIDADE DOS EXAMES CITOPATOLÓGICOS
REALIZADOS NO LABORATÓRIO MUNICIPAL EM MANAUS-AM**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da
Universidade Federal do Amazonas para obtenção
do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Patrícia Danielle Oliveira de Almeida

MANAUS

2024

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

R332a Reffert, Rita de Cássia Alencar
Avaliação do impacto da implementação do método de revisão aleatória de 10% das amostras negativas na garantia da qualidade dos exames citopatológicos realizados no laboratório municipal em Manaus-AM / Rita de Cássia Alencar Reffert . 2024
76 f.: il. color; 31 cm.

Orientadora: Patrícia Danielle Oliveira de Almeida
Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) -
Universidade Federal do Amazonas.

1. Teste de Papanicolaou. 2. Exame Citopatológico. 3. Câncer de colo do útero. 4. Controle de Qualidade. 5. Programa de Rastreamento. I. Almeida, Patrícia Danielle Oliveira de. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

**“AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA IMPLEMENTAÇÃO DO MÉTODO
DEREVISÃO ALEATÓRIA DE 10% DAS AMOSTRAS NEGATIVAS
NA GARANTIA DA QUALIDADE DOS EXAMES
CITOPATOLÓGICOS REALIZADOS NO LABORATÓRIO
MUNICIPAL EM MANAUS-AM”**



DISCENTE: Rita de Cássia Alencar Reffert

PARECER:

Esta dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas em sua forma final e definitiva pelo Programa de Pós- Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Amazonas.

Manaus, AM, 30/09/2024.

**A mesma foi apresentada perante a banca composta pelos seguintes
professores:**

Documento assinado digitalmente
 **PATRICIA DANIELLE OLIVEIRA DE ALMEIDA**
Data: 30/09/2024 12:58:34-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Patrícia Danielle Oliveira de Almeida Coordenadora do
PPGCF, Orientadora e Presidente da Banca

Documento assinado digitalmente
 **HEIDY HALANNA DE MELO FARAH RONDON**
Data: 01/10/2024 13:42:17-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dra. Heidy Halanna de Melo Farah Rondon – Membro externo

Documento assinado digitalmente
 **MARCIA POINHO ENCARNACAO DE MORAIS**
Data: 01/10/2024 12:20:33-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dra. Márcia Poinho Encarnação de Moraes – Membro externo

À minha família,

Obrigado pelo incentivo constante,
apoio incondicional e amor inabalável.
Vocês foram a força matriz por trás de cada
passo dado nesta jornada. Com todo meu
carinho e gratidão.

AGRADECIMENTOS

A realização desta dissertação só foi possível graças ao apoio e colaboração de diversas pessoas e instituições, as quais dedico meus mais sinceros agradecimentos.

Em primeiro lugar agradeço a Deus pela minha VIDA, gratidão a minha orientadora Professora Dra. Patrícia Danielle.

Sou imensamente grata aos professores pelas discussões esclarecedoras e pelo tempo dedicado à leitura e avaliação desta dissertação.

À Universidade Federal do Amazonas-UFAM, Faculdade de Ciências Farmacêuticas-FCF e ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas-PPGCF, por proporcionar um ambiente acadêmico estimulante e pelos recursos oferecidos durante minha pesquisa.

A minhas amigas de trabalho e da vida que permaneceram ao meu lado a todo momento desse processo, Ivanete Sampaio e Carolina Marinho, minha eterna gratidão a vocês.

Aos colegas, Gleyce Barbosa, João Vitor, Alysson Sena, Amanda Seixas, Carlos André, pelos momentos de colaboração, incentivo e pelas trocas de ideias que enriqueceram minha jornada acadêmica.

A minha família, especialmente aos meus pais, que ficariam orgulhosos se estivessem aqui ao meu lado(falecidos), e ao meu esposo Frederico Miguel pela paciência, compreensão e apoio incondicional durante todo esse período, aos meus filhos grandes incentivadores.

Por fim, a todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para realização deste trabalho, meus sinceros agradecimentos.

“O dom da fala foi concedido aos homens não para que eles enganassem uns aos outros, mas sim para que expressassem seus pensamentos uns aos outros”.

(AGOSTINHO A., 2001)

RESUMO

Programas de controle de qualidade em citopatologia são necessários para avaliar o desempenho laboratorial com a finalidade de minimizar falhas e providenciar correções, assegurando a eficácia laboratorial no programa de rastreamento do câncer de colo do útero pelo exame preventivo. Este trabalho avaliou o impacto da implementação do método de revisão aleatória de 10% das amostras negativas na melhoria da qualidade dos exames em um laboratório em Manaus – AM. Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo e quantitativo que comparou os indicadores de qualidade do Laboratório Municipal de Especialidades Professor Sebastião Ferreira Marinho, antes e após a reestruturação do método de Revisão aleatória de 10% das amostras negativas (antes de 2018 e após 2018) entre o período de 2007 a 2021. O estudo mostrou que a taxa de mortalidade por câncer de colo do útero apresentou estabilização ao longo dos anos, de 12,18% em 2007 para 15,79% em 2021, apesar de picos temporários, como em 2013 e 2014. A maioria dos resultados dos indicadores da qualidade encontrados, permaneceram dentro dos padrões da literatura, embora tenham ocorridos variações ao longo dos anos. No início, entre 2007 e 2010 o índice de positividade (IP) apresentava resultados abaixo do preconizado, variando de 1,1 a 1,7. De 2011 a 2021 manteve-se dentro do esperado, iniciando um aumento em 2011, 2,8 permanecendo entre 2,5 e 4,9 entre 2012 a 2021. Não houve discordância significativa entre os citologistas da rotina e os revisores do monitoramento interno de qualidade (MIQ), com a maior parte das discordâncias concentrada nas categorias ASC-US e LSIL. Não houve discordância significativa entre os turnos de trabalho dos citologistas no período da manhã e tarde. A perspectiva fundamentou-se em medidas destinadas a detectar, corrigir e reduzir deficiências do processo de produção dentro do laboratório, proporcionando com isso o aperfeiçoamento dos procedimentos e minimizando as ocorrências de erros de diagnósticos.

Palavras-chave: Teste de Papanicolaou. Exame Citopatológico. Câncer de colo do útero; Controle de Qualidade. Programa de Rastreamento.

ABSTRACT

Quality control programs in cytopathology are essential for evaluating laboratory performance to minimize errors and implement corrective actions, thereby ensuring efficacy in cervical cancer screening through preventive examinations. This study assessed the impact of implementing of the random review method of 10% of negative samples on the quality improvement measures in a laboratory in Manaus, Amazonas, Brazil. It is a descriptive, retrospective, and quantitative study that compared the quality indicators of the Professor Sebastião Ferreira Marinho Municipal Specialty Laboratory before and after restructuring the method of random review of 10% of negative samples (pre-2018 and post-2018) over the period from 2007 to 2021. The study revealed that the mortality rate from cervical cancer stabilized over the years, from 12.18 % per 100,000 women in 2007 to 15.79% in 2021, despite temporary peaks in 2013 and 2014. Most of the results of the quality indicators found remained within the standards of the literature, although there have been variations occurred over the years. Initially, between 2007 and 2010, the Positivity Index (PI) showed results below the recommended levels, ranging from 1.1 to 1.7. From 2011 to 2021, it remained within the expected range, starting to increase in 2011 (2.8) and fluctuating between 2.5 and 4.9 from 2012 to 2021. There was no significant disagreement between routine cytologists and Internal Quality Monitoring (IQM) reviewers, with most discrepancies concentrated in the categories of ASC-US (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) and LSIL (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion). No significant disagreement was observed between the morning and afternoon work shifts of the cytologists. These findings underscore the importance of implementing measures aimed at detecting, correcting, and reducing deficiencies in laboratory processes, thereby enhancing procedures and minimizing diagnostic errors.

Keywords: Papanicolaou test. Cytopathological examination. Cervical cancer; Quality control. Screening program.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Incidência padronizada por idade do câncer de colo do útero por país em 2020.	23
Figura 2 - Taxas de mortalidade padronizada por idade do câncer de colo do útero por país em 2020	23
Figura 3 - Representação espacial das taxas estimadas de incidência por neoplasia maligna do colo do útero, ajustadas por idade pela população mundial, por 100 mil mulheres, segundo Unidade da Federação, 2023.....	25
Figura 4 - Taxas de mortalidade por câncer do colo do útero em Manaus entre o período de 2007 a 2021.	47
Figura 5 - Indicadores antes e após R10% (2007-2021).....	50
Figura 6 - Indicador antes e após R10% de %ASCs/Alterados (2007-2021)...	53
Figura 7 - Percentual de exames insatisfatórios.	55
Figura 8 - Frequência das categorias diagnósticas do exame citopatológico detectadas na R 10% das amostras negativas.	57
Figura 9 - Discordância x Turno de Trabalho.....	59

LISTA DE TABELA

Tabela 1 - Estimativas das taxas brutas e ajustadas* de incidência por 100 mil mulheres e do número de casos novos de câncer de colo do útero na Região Norte do Brasil, 2023.....	24
Tabela 2 - Indicadores da qualidade dos exames citopatológicos antes e após a implementação do método de revisão aleatória de 10% das amostras negativas no LME-PSFM no período de 2007 a 2021	54
Tabela 3 - Avaliação do grau de discordância diagnóstica entre os citologistas do escrutínio de rotina e os revisores do MIQ	56

LISTA DE SIGLAS

ACOG: Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas

ACS: American Cancer Society

AGC: Células Glandulares Atípicas

AIS: Adenocarcinoma Endocervical in situ

APS: Atenção Primária à Saúde

ASC: Atipias de Significado Indeterminado em Células Escamosas

ASCCP: Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical

ASC-H: Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado não Podendo Excluir Lesão Intraepitelial de Alto Grau

ASC-US: Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado Possivelmente não Neoplásicas

CBL: Citologia em Base Líquida

CCU: Câncer de Colo do Útero

DATASUS: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (SUS)

ESF: Estratégia de Saúde da Família

FCECON: Fundação Centro de Controle de Oncologia

FDA: Food and Drug Administration

Febrasgo- Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

FN: Falso Negativo

FP: Falso Positivo

HC: Captura híbrida

HPV: Papilomavírus Humano

HSIL: Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau

INCA: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

IP: Índice de Positividade

LIEBG: Lesão Intraepitelial de Baixo Grau

LME-PSFM: Laboratório Municipal de Especialidades Professor Sebastião Ferreira Marinho

MEQ: Monitoramento Externo da Qualidade

MIQ: Monitoramento Interno da Qualidade

MS: Ministério da Saúde

NILM: Negativa para Lesão Intraepitelial ou Malignidade

OMS: Organização Mundial da Saúde
PCR: Reação em Cadeia da Polimerase
PER: Pré-Escrutínio Rápido de Todos os Esfregaços
PNCQ: Programa Nacional de Controle de Qualidade
QUALICITO: Qualificação Nacional em Citopatologia
R10%: Revisão Aleatória de 10%
RCCR: Revisão dos Esfregaços Seleccionados com Base em Critérios clínicos de Risco
RR100%: Revisão Rápida de 100%
SBPC: Sociedade Brasileira de Patologia Clínica
SDM: Serviços de Referência para Diagnóstico do Câncer de Mama
SEMSA: Secretaria Municipal de Saúde
SES: Secretaria de Estado de Saúde
SGO: Sociedade de Oncologia Ginecológica
SIL: Lesões Intraepiteliais Escamosas
SIM: Sistema de Informações sobre Mortalidade
SISCAN: Sistema de Informação do Câncer
SISCOLO: Sistema de Informação do Câncer de Colo do Útero
SOE: Sem outra Especificação
SRC: Serviços de Referência para Diagnóstico e Tratamento de Lesões Precursoras do Câncer de Colo do Útero
SUS: Sistema Único de Saúde
TBS: Sistema Bethesda
UBS: Unidade Básica de Saúde
USPSTF: Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos EUA
ZT: Zona de Transformação

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	16
2. OBJETIVOS	20
2.1 OBJETIVO GERAL.....	20
2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO.....	20
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	21
3.1 CÂNCER DE COLO DO ÚTERO	21
3.2 DIAGNÓSTICO E PREVENÇÃO DO CÂNCER DE COLO DO ÚTERO	25
3.3 DIRETRIZES PARA O RASTREAMENTO DO CÂNCER DE COLO DO ÚTERO	28
3.4 QUALIDADE DO EXAME CITOPATOLÓGICO	31
3.4.1 Laboratório Municipal de Especialidades Professor Sebastião Ferreira Marinho	32
3.5 A IMPORTÂNCIA DO CONTROLE DE QUALIDADE	34
3.6 INDICADORES	36
3.7 DIREÇÕES FUTURAS.....	37
3.7.1 Uso do teste de HPV no rastreamento do CCU	37
4. JUSTIFICATIVA.....	39
5. METODOLOGIA.....	40
5.1 DESENHO DO ESTUDO	40
5.2 LOCAL DE ESTUDO	40
5.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	40
5.4 CÁLCULO DA AMOSTRA.....	40
5.5 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	41
5.5.1 Critérios de inclusão	41
5.5.2 Critérios de exclusão.....	41
5.6 COLETA DE DADOS	41
5.6.1 Revisão aleatória de 10% das amostras negativas	41
5.6.2 Variáveis estudadas.....	43
5.7 RISCOS E BENEFÍCIOS	44
5.8 ANÁLISE DOS DADOS.....	44
5.9 ASPECTOS ÉTICOS DO ESTUDO.....	46
6. RESULTADO E DISCUSSÕES.....	47

6.1 ANÁLISE DA TAXA DE MORTALIDADE POR CÂNCER DE COLO DO ÚTERO EM MANAUS ENTRE O PERÍODO DE 2007 A 2021.	47
6.2 AVALIAÇÃO DOS INDICADORES DO MIQ DOS EXAMES CITOPATOLÓGICOS ANTES E APÓS A IMPLEMENTAÇÃO DO MÉTODO DE REVISÃO ALEATÓRIA DE 10% DAS AMOSTRAS NEGATIVAS.	49
6.3 AVALIAÇÃO DO GRAU DE DISCORDÂNCIA DIAGNÓSTICA ENTRE OS CITOLOGISTAS DO ESCRUTÍNIO DE ROTINA E OS REVISORES DO MIQ.....	56
6.4 CLASSIFICAÇÃO DA FREQUÊNCIA DAS CATEGORIAS DIAGNÓSTICAS DO EXAME DE PAPANICOLAU DETECTADAS NA REVISÃO ALEATÓRIA DE 10% DAS AMOSTRAS NEGATIVAS.....	57
6.5 RELAÇÃO ENTRE O GRAU DE DISCORDÂNCIA E O TURNO DE TRABALHO DOS CITOLOGISTAS.	58
7. CONCLUSÃO.....	61
REFERÊNCIAS.....	62
ANEXO.....	77

1. INTRODUÇÃO

O Câncer de Colo do Útero (CCU) também denominado câncer cervical, é considerado o quarto câncer mais comum entre as mulheres no mundo, com uma estimativa de cerca de 604 mil casos novos, é considerado a quarta causa de morte mundial com 342 mil óbitos (SUNG et al., 2021; IARC, 2022).

No Brasil, o câncer de colo do útero é o terceiro tipo de tumor maligno mais frequente nas mulheres, sendo a quarta causa de morte. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, é o segundo tipo de câncer mais incidente na região Norte e Nordeste. O Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) avaliou para cada ano do triênio 2023-2025 foram estimados 17.010 novos casos, que representa uma taxa bruta de incidência de 15,38 casos cada 100mil mulheres (INCA,2022). Em 2020 foram notificadas mais de 6 mil mortes, e a taxa de mortalidade bruta por câncer de colo do útero foi de 6,12 mortes a cada 100mil mulheres (INCA,2022).

O Amazonas possui uma taxa representativa de 40,18 para cada 100 mil mulheres, se tornando uma preocupante questão de saúde pública no país (WHO, 2002; INCA, 2020).

No Amazonas, de 2012 a 2018, o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) registrou 1.926 óbitos por câncer de colo do útero. Só em 2019, foram registrados 194 óbitos por câncer de colo do útero no hospital de referência da Fundação Centro de Controle de Oncologia (FCECON) (SOUSA et al., 2021a). De 2019 a 2022, a FCECON unidade vinculada à Secretaria de Estado de Saúde/SES-AM, realizou 1.508 conizações, pequena cirurgia que retira lesões pré-malignas de colo do útero, evitando a evolução para o câncer. O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que 610 mulheres seriam diagnosticadas com câncer de colo do útero, no ano de 2023, no estado (FCECON, 2021).

A realização do rastreamento organizado ou oportunista por exame de Papanicolaou constitui a principal ferramenta de detecção de lesões precursoras do câncer de colo do útero, proporcionando maior cobertura assistencial, tratamento e acompanhamento precoce das anormalidades, visando diminuir a incidência dessa doença no público feminino (FILHO et al., 2021; INCA, 2016).

Embora esse exame se apresente como uma medida simples, com boa especificidade e custo-benefício, muitas vezes indolor durante a coleta do exame, a técnica costuma implicar em falso-negativos e falso-positivos caso não haja monitoramento dos resultados. Esse fator pode estar relacionado aos erros de coleta, de escrutínio na fase pré-analítica, interpretação subjetiva para o diagnóstico na fase analítica ou pós-analítica de controle de qualidade dos resultados (GULLO et al., 2012; SIMÕES; MARINHO; MAIA, 2021).

Um dos desafios para a efetividade do Teste de Papanicolaou está relacionado com oscilações de sensibilidade, variando de laboratório a outro, muitas vezes sendo associadas a inúmeras variáveis na rotina dos profissionais, tais como: rotatividade intersetorial, treinamentos e atualizações, intervenções, falhas técnicas, entre outras que comprometem a qualidade laboratorial (BRASIL, 2013).

O Ministério da Saúde pela Portaria GM/MS nº 3.388, de 30 dezembro de 2013, executa as ações de controle de qualidade redefinindo a Qualificação Nacional em Citopatologia (QualiCito), é responsável por estabelecer critérios dos parâmetros de qualidade e avaliação do desempenho para os laboratórios prestadores dos serviços, por meio da execução do Monitoramento Interno (MIQ) e Monitoramento Externo (MEQ) da qualidade, com finalidade de garantir a qualidade dos resultados obtidos, identificando possíveis causas e problemas relacionados ao laboratório (BRASIL, 2013; ARAUJO JÚNIOR et al., 2015).

De acordo com a QualiCito, o MEQ tem por escopo aferir a performance dos laboratórios e a qualidade dos exames citopatológicos de colo do útero por eles realizados, detectar as diferenças de interpretação dos critérios citomorfológicas, melhorar a eficiência do método de realização destes exames e diminuir a taxa de exames falso-negativos, falso-positivos e insatisfatórios. (BRASIL, 2013).

O Monitoramento Interno da Qualidade (MIQ) é um sistema que implementa e avalia critérios que monitoram as amostras desde a entrada no laboratório até a emissão do laudo citopatológico. Identificando falhas, proporcionando melhorias e medidas corretivas. (BORTOLON, 2012).

Na fase pós-analítica, contemplada no MIQ, é realizado um controle de qualidade laboratorial baseada em cálculos efetivos para os resultados obtidos

utilizando indicadores estatísticos, comparando-os com valores de referência, de modo a avaliar o desempenho laboratorial (BORTOLON et al., 2012).

No estado do Amazonas a cobertura do exame de Papanicolaou ainda é um desafio a ser corrigido, o modelo oportunístico de rastreamento adotado, ainda não atinge os níveis preconizados pelo Ministério da Saúde (MS) e comprometem na diminuição dos casos de câncer de colo do útero nessa região (SOUSA et al., 2021b). Desse modo, é imprescindível que haja investimentos em ações para melhorias do rastreamento em regiões com taxas de incidência prevalentes. Um estudo realizado sobre os determinantes sociais da saúde e prevenção secundária do câncer de colo do útero no Estado do Amazonas, demonstrou baixa cobertura do exame preventivo para este tipo de câncer em mulheres de 25 a 64 anos, sendo menos de 60% em todos os municípios analisados (VIANA et al., 2019).

Esses dados causam impacto direto no objetivo global, anunciado em 2018, a Organização Mundial da Saúde (OMS) que estabeleceu metas alcançáveis para 2030: vacinar 90% das mulheres até aos 15 anos de idade contra o HPV, rastrear 70% das mulheres aos 30-35 anos de idade e novamente aos 45 anos, com um teste de alto desempenho, é uma classe de testes implementada e executada para caracterizar e avaliar o desempenho relacionado a características do objetivo do teste, para tratar 90% dos cânceres cervicais pré-invasivos, bem como controlar 90% dos cânceres invasivos (STEFAN et al., 2022).

A revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos é a mais utilizada, porém a maior porcentagem dos esfregaços não é revisada, mostrando-se ineficaz para detectar lesões não diagnosticadas no escrutínio de rotina (TAVARES.,et al 2007). Porém é um método de controle interno de qualidade dos exames cervico vaginal mais utilizado, recomendado pela Academia Internacional de Citologia e pelo Ministério da Saúde no Brasil (FERRAZ.,et al 2006; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002; ARBYN, 2000).

Revisões são métodos de controle de qualidade que possuem vantagens e desvantagens na detecção dos resultados FN(Falso Negativo). Cabe ao laboratório definir a melhor estratégia de controle interno da qualidade que permita a melhoria do processo técnico e, conseqüentemente a qualidade do serviço dos laboratórios de citopatologia.

Diante do exposto, este trabalho avaliou o impacto da implementação do método de revisão aleatória de 10% das amostras negativas dos exames citopatológicos do colo do útero, que foram realizados em um laboratório em Manaus – AM. Além de determinar a frequência de detecção de resultados falso negativos (FN) e os indicadores da qualidade da fase analítica do MIQ (Monitoramento Interno de Qualidade).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o impacto da implementação do método de revisão aleatória de 10% das amostras negativas na garantia da qualidade dos exames citopatológicos do colo do útero realizados no Laboratório Municipal de Especialidades Professor Sebastião Ferreira Marinho, em Manaus – AM.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Verificar a taxa de mortalidade por câncer de colo do útero em Manaus entre o período de 2007 a 2021.
- Comparar os indicadores do MIQ dos exames citopatológicos antes e após a implementação do método de revisão aleatória de 10% das amostras negativas.
- Identificar o grau de discordância diagnóstica entre os citologistas do escrutínio de rotina e os revisores do MIQ.
- Classificar a frequência das categorias diagnósticas do exame de Papanicolau detectadas na revisão aleatória de 10% das amostras negativas.
- Descrever se há relação entre o grau de discordância e o turno de trabalho dos citologistas.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 CÂNCER DE COLO DO ÚTERO

O Câncer de Colo do Útero (CCU) é considerado um grande problema de saúde pública, considerando que é a terceira neoplasia maligna mais prevalente e a quarta causa de morte entre mulheres no Brasil (INCA, 2022). Entre os fatores de risco, o precursor para o desenvolvimento do câncer de colo do útero é a infecção persistente pelo Papilomavírus Humano (HPV) de alto risco, contudo, apesar de ser uma condição necessária, fatores como a imunidade, comportamento sexual, alimentação, o tabagismo, a ocupação e a exposição à radiação, agentes químicos, e a genética também estão associados (HU; MA, 2018; OLUSOLA et al., 2019; BEDELL et al., 2020).

A maioria 90% das infecções é transitória e pode ser eliminada espontaneamente pelo sistema imunológico do hospedeiro (LI; WU; CHENG, 2016; SHRESTHA et al., 2018; REVATHIDEVI et al., 2021; RAJARAM; GUPTA, 2022).

Como supracitado, na maioria dos casos, a persistência da infecção está associada por subtipos oncogênicos do vírus HPV especialmente o HPV-16 e o HPV-18, implicados em cerca 70% dos cânceres cervicais. O HPV tem uma grande variabilidade genética e, como resultado, vários tipos de HPV foram identificados. Aproximadamente 40 genótipos possuem tropismo pela área genital, sendo 13 tipos cancerígenos ou de alto risco: HPVs 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 68 e 82. Em contrapartida, os HPVs 6 e 11 foram classificados como HPVs de baixo risco e responsáveis por 90% das verrugas genitais e lesões de baixo grau (BAEZCONDE-GARBANATI et al., 2019; GOPU et al., 2021).

Avanços importantes na compreensão biológica e clínica da carcinogênese cervical motivam uma nova abordagem para os modelos de simulação de doenças usados para informar as decisões de políticas de saúde pública (LOPEZ et al., 2017; VOLKOVA; PASHOV; OMELCHUK, 2021).

A descoberta da infecção persistente pelo HPV como agente causal do câncer de colo do útero tem sido acompanhada pelo desenvolvimento de tecnologias que visam melhorar tanto a eficácia quanto a eficiência da prevenção (SUNDSTRÖM; ELFSTRÖM, 2020; GOPU et al., 2021; MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ et al., 2021; PODDAR; MAHESHWARI, 2022). Ensaios confiáveis para detecção de tipos oncogênicos de HPV e o licenciamento de vacinas profiláticas que foram altamente

eficazes contra os tipos 16 e 18 do HPV mudaram o cenário para a tomada de decisões clínicas e políticas de saúde, gerando questões críticas sobre como otimizar a prevenção primária e secundária como tecnologias emergentes para vacinação (por exemplo, vacinas profiláticas nonavalentes) e mediante um teste inicial positivo (por exemplo, genótipo do HPV e testes de biomarcadores relacionados) se tornem disponíveis (BAEZCONDE-GARBANATI et al., 2019; PASKEH et al., 2021).

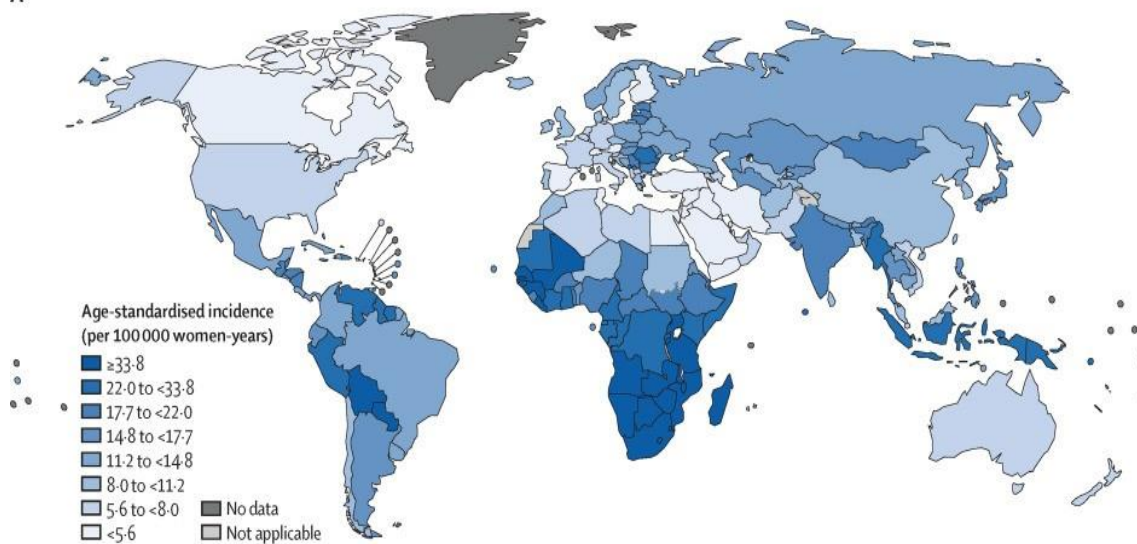
Embora nenhum estudo empírico possa avaliar todas as estratégias de prevenção possíveis, modelos matemáticos baseados em análises *in silico* estão sendo cada vez mais usados para auxiliar na tomada de decisões. Esses modelos foram capazes de integrar os melhores dados biológicos, epidemiológicos e econômicos, simular a carga de doenças nas populações e fazer projeções sobre os danos e benefícios de longo prazo de diferentes estratégias. Como o curso subjacente da doença geralmente não é observado, os dados para as entradas do modelo não estão totalmente disponíveis, exigindo alguma forma de ajuste ou calibração do modelo aos dados epidemiológicos. (NARASIMHAMURTHY; KAFLE, 2022; SHEN et al., 2022).

Com aproximadamente 529.800 novos casos e 275.100 mortes anualmente as incidências de câncer de colo do útero foram distribuídas desproporcionalmente entre países desenvolvidos e países menos desenvolvidos (Figura 1). As taxas de incidência de câncer de colo do útero e mortes em países bem desenvolvidos diminuíram progressivamente (Figura 2), devido a programas de rastreamento de câncer e programas de vacinação contra o HPV financiados por enormes orçamentos governamentais (LOPEZ et al., 2017; GUTIÉRREZ-HOYA; SOTO- CRUZ, 2021; VOLKOVA; PASHOV; OMELCHUK, 2021). Em países menos desenvolvidos, no entanto, o câncer de colo do útero ainda é um dos cânceres mais prevalentes e a principal causa de mortes por câncer em mulheres, muitas das quais foram frequentemente diagnosticadas em uma idade em que ainda estão criando famílias. O câncer de colo do útero tornou-se o segundo câncer feminino mais comum e a terceira principal causa de mortes por câncer em mulheres chinesas de 15 a 44 anos. Na Índia, este tipo de câncer é a segunda principal causa de câncer em mulheres (FONSECA, A. J; FERREIRA, L. P. BENETTA, 2010; UNITS, 2011; GIRIANELLI, V. R; GAMARRA, C. J; SILVA, 2014; ZHOU et al., 2021). Estima-se que um quarto das mortes no mundo todos os anos (cerca de 77.100) ocorra no segundo país mais populoso do mundo. Vale ressaltar que nos últimos anos, devido à falta de métodos

efetivos de prevenção/rastreamento, a incidência deste câncer ainda está aumentando nos países em desenvolvimento (SAWAYA; SMITH-MCCUNE, 2016; KYRGIU; MITRA; MOSCICKI, 2017; ZHANG; BATUR, 2019).

Figura 1 - Incidência padronizada por idade do câncer de colo do útero por país em 2020.

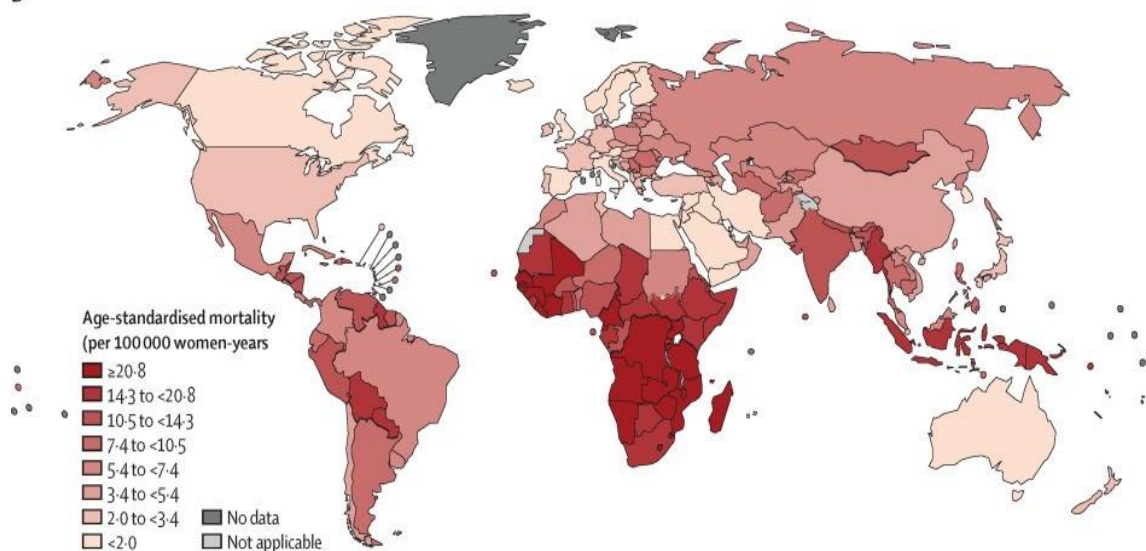
A



Fonte: SINGH et al., 2023

Figura 2 - Taxas de mortalidade padronizada por idade do câncer de colo do útero por país em 2020

B



Fonte: SINGH et al., 2023

No entanto, os casos de câncer de colo do útero continuam sendo um grande desafio de saúde pública com altas taxas de incidência e mortalidade em muitos países, incluindo o Brasil (LEMP et al., 2020; PILLERON et al., 2020). As estimativas

para 2023 estão descritas nas Tabelas 1.

Para 2023, estima-se uma incidência de 17.010 casos novos, o que representa um risco considerado de 13,25 casos a cada 100 mil mulheres (INCA,2022).

Tabela 1 - Estimativas das taxas brutas e ajustadas* de incidência por 100 mil mulheres e do número de casos novos de câncer de colo do útero na Região Norte do Brasil, 2023.

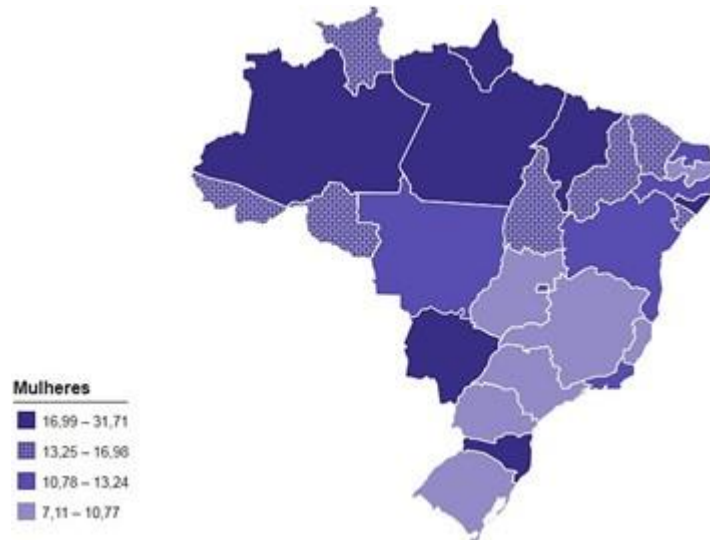
Região/UF	Nº de casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada
Região Norte	1980	20,48	16,77
Acre	70	15,23	15,41
Amapá	40	21,86	26,73
Amazonas	610	27,63	31,71
Pará	830	18,65	19,48
Rondônia	150	16,33	16,39
Roraima	40	10,91	13,25
Tocantins	180	22	16,77

Fonte: Inca, 2022

A região amazônica é caracterizada por desafios sociais, geoespaciais e ambientais para implementar o rastreamento do câncer de colo do útero, incluindo enchentes e secas sazonais dos rios, dificuldade de acesso aos serviços de saúde, baixo nível educacional e iniciação sexual precoce (SEMSA, 2018; VIANA et al., 2019a; BARRETT et al., 2020).

Contrastes geoFiguras marcantes na incidência e mortalidade por CCU refletem diferenças nos contextos sociais e estruturais associados a esse câncer e dificuldades no acesso à informação sobre o câncer cervical, prevenção, rastreamento e instalações eficazes de tratamento, indicando, assim, áreas com maior necessidade de intervenções. Consequentemente, a estratégia global da Organização Mundial da Saúde (OMS) para acelerar a eliminação do câncer de colo do útero propõe uma revisão de mundo onde o câncer seja eliminado como um problema de saúde pública por meio do emprego de medidas sensíveis às necessidades das mulheres, às suas circunstâncias sociais e às barreiras pessoais, culturais, sociais, estruturais e econômicas que dificultam seu acesso aos serviços de saúde (ARBYN M et al., 2020). A representação espacial das taxas estimadas de incidência por neoplasia maligna de colo do útero é demonstrada no Figura 3.

Figura 3 - Representação espacial das taxas estimadas de incidência por neoplasia maligna do colo do útero, ajustadas por idade pela população mundial, por 100 mil mulheres, segundo Unidade da Federação, 2023



Fonte: INCA, 2022

3.2 DIAGNÓSTICO E PREVENÇÃO DO CÂNCER DE COLO DO ÚTERO

No Brasil, o exame padrão para rastreamento do câncer de colo do útero é o Papanicolaou, as diretrizes brasileiras para o rastreamento do CCU, do MS/INCA, estabeleceram o rastreamento por meio do exame citopatológico para as mulheres na faixa etária de 25 até 64 anos que já foram sexualmente ativas, pois é nessa faixa etária a maior ocorrência das lesões de alto grau, que podem ser tratadas para não evoluírem para o câncer, com isso possibilitando minimizar a incidência e a mortalidade por essa doença. Recomenda-se a repetição do exame de Papanicolaou a cada três anos, após dois testes normais consecutivos realizados com intervalo de um ano. A realização do exame de Papanicolaou baseia-se em um procedimento simples com baixo custo operacional e consiste na coleta de amostras de células epiteliais do colo do útero, sendo uma amostra da endocérvice e da ectocérvice para a realização de análises citopatológicas (INCA, 2016).

Apesar da técnica do Papanicolaou seja segura, rápida e eficaz, existem obstáculos que impossibilitam a adesão das mulheres a esse método diagnóstico, como o constrangimento de procedimentos invasivos de coleta e deslocamento de pacientes que vivem em áreas onde o acesso não é facilitado, além de questões culturais e religiosas e os obstáculos sociais que dificultam o acesso a coleta de amostras do colo do útero, reduzindo a adesão aos programas de prevenção.

(BAEZCONDE-GARBANATI et al., 2019; PASKEH et al., 2021; NARASIMHAMURTHY; KAFLE, 2022).

Na trajetória de construção da Atenção Primária à Saúde (APS) no Brasil, o modelo de Estratégia de Saúde da Família (ESF) é considerado uma prioridade na consolidação e na ampliação da cobertura da APS no País, junto com as equipes de Saúde da Família. A APS é considerada um conjunto de ações de saúde individuais, familiares e coletivas, que visa a promoção, prevenção, proteção, diagnóstico, tratamento, reabilitação, redução de danos e cuidados paliativos de vigilância em Saúde. A ESF desenvolve práticas de cuidado integrado, relacionadas à população do território e pela gestão qualificada, conduzida por uma equipe multiprofissional, que assumem as responsabilidades sanitárias do local (MACINKO;MENDONÇA,2018).

Testes moleculares alternativos a exames de Papanicolaou, como genotipagem por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), Hibridização *in situ* e Captura híbrida (HC) podem ser aplicados no diagnóstico final do HPV (BAEZCONDE-GARBANATI et al., 2019; HALDORSEN et al., 2019; HUANG et al., 2019).

Técnicas mais sensíveis estão agora utilizando o teste de HPV como uma ferramenta de rastreio que apresenta vantagens para a detecção precoce do agente causador do câncer cervical, com melhor identificação de lesões pré- cancerosas em comparação com programas baseados em citologia (CHOPRA et al., 2018; ALFARO et al., 2021).

Além disso, o valor preditivo negativo de uma amostra cervical de HPV de alto risco (hrHPV) negativa permite intervalos mais longos e economiza recursos de saúde. Mais recentemente, há evidências crescentes de ensaios clínicos randomizados europeus mostrando que o teste de HPV como uma ferramenta primária fornecerá uma proteção adicional de 60 a 70% contra o câncer cervical invasivo em comparação com os programas de triagem baseados em citologia (RONCO et al., 2014). Além disso, os programas baseados em HPV oferecem proteção contra lesões glandulares, o que os programas baseados em citologia se mostram menos eficientes como demonstrados em estudos anteriores. Isso resultou na falha de detecção dos adenocarcinomas cervicais pela citologia cervical. Portanto, avançar com uma abordagem combinada de vacinação contra o HPV e rastreamento do câncer de colo do útero integrando o teste de HPV parece ser o caminho mais promissor para a redução deste agravo (KYRGIU; MITRA; MOSCICKI, 2017; ZHANG; BATUR, 2019).

A prevenção primária por meio da vacinação contra o HPV é inexistente em muitas regiões do mundo com altas taxas de câncer de colo do útero devido a restrições financeiras e/ou ausência de infraestrutura de saúde adequada (MARTH et al., 2017; FAN et al., 2022; SHEN et al., 2022). Além disso, no Brasil só temos a vacina nonavalente instituída, a vacinação profilática contra o HPV não está sendo integrada aos programas nacionais de imunização (por exemplo, rotinas de vacinação de recém-nascidos e crianças) e isso afeta as medidas de saúde pública para proteger a população de doenças relacionadas ao HPV. No entanto, a vacinação acabará sendo a melhor solução para esses países com o objetivo de eliminar o hrHPVs da população por meio de estratégias para fornecer imunidade de rebanho (MEZEI et al., 2017; HAMMER et al., 2022).

A implementação de programas de vacinação contra o HPV no Amazonas enfrenta diversos desafios e barreiras, como a falta de infraestrutura adequada para armazenamento das vacinas, a dificuldade de acesso da população aos postos de vacinação, e a baixa cobertura vacinal em algumas regiões do estado. Além disso, a desinformação sobre a importância da vacinação contra o HPV e os mitos que cercam a sua segurança e eficácia também contribuem para a baixa adesão da população alvo (MOURA et al., 2020).

Lidar com essas disparidades atualmente exigirá uma abordagem multifacetada. Em primeiro lugar, uma vez que a vacinação contra o HPV ainda é muito cara para muitos países em desenvolvimento, poucos programas de imunização organizados em nível nacional foram esperados no futuro próximo em muitos desses países. No entanto, existem programas que fornecem apoio financeiro para tornar a imunização contra o HPV mais acessível nesses países, mas exigem organização e vontade nacional (NAGAO et al., 2021). Na Austrália, a vacina tem mostrado resultados promissores, sendo observadas diminuições substanciais nas doenças cervicais de alto grau e nas verrugas genitais entre as mulheres elegíveis para a vacina (PATEL et al., 2018).

Portanto, é importante reforçar as metas alcançáveis estabelecidas pela OMS para o ano de 2030, vacinar 90% das meninas até aos 15 anos de idade contra o HPV, rastrear 70% das mulheres aos 30 anos de idade e novamente aos 45 anos, com um teste de alto desempenho, e para tratar 90% dos cânceres cervicais pré-invasivos, bem como controlar 90% dos cânceres invasivos (STEFAN et al., 2022).

O rastreamento baseado em citologia provou diminuir efetivamente as taxas de incidência de câncer de colo do útero em muitos países, no entanto, a sensibilidade

relativamente baixa observada com um único exame de Papanicolaou geralmente significa resultados falso-negativos mais altos e/ou a necessidade de múltiplos testes de Papanicolaou, aumentando os custos para a identificação precoce de lesões pré-cancerosas. (CHOPRA et al., 2018; ALFARO et al., 2021).

Vários estudos demonstram esforços para reduzir as disparidades no rastreio do CCU em mulheres que não acessam regularmente os cuidados ginecológicos ou que se recusam a fazer o teste. Nesse contexto, a auto coleta é considerada uma importante alternativa para detectar a infecção pelo Papilomavírus humano (HPV) com sensibilidade e especificidade semelhantes às amostras do colo do útero coletadas por médicos ou pessoas habilitadas da saúde (SAWAYA; SMITH-MCCUNE, 2016; ZHOU et al., 2021). Novas opções de rastreio utilizando material cervical auto coletado, tem sido testado em diversos países e no Brasil, demonstrando ser uma solução viável e possível na garantia da cobertura do rastreio e acesso às mulheres. Além do mais, vários estudos têm demonstrado a aceitação das mulheres de diferentes regiões e culturas pelo mundo em relação a auto coleta, inclusive tendo preferência por tipos de dispositivos de qualidades superiores e com conforto comprovado, evitando o constrangimento e a exposição aos médicos, aumentando comprovadamente, a adesão aos programas de rastreio cervical (ARBYN et al., 2020).

3.3 DIRETRIZES PARA O RASTREAMENTO DO CÂNCER DE COLO DO ÚTERO

O rastreamento do CCU é caracterizado pela realização de testes em pacientes assintomáticos, que é definida por uma população-alvo, tendo como objetivo a redução da morbimortalidade que foram atribuídos a uma determinada doença específica (WHO, 2020; ZONTAR et al., 2017). A OMS classifica o rastreamento em dois tipos, o oportunístico e o organizado (WHO, 2020). O rastreamento organizado também conhecido como populacional, geralmente utiliza-se alguns critérios para distinguir essas modalidades de rastreamento com ações sistemáticas de convocação, exames regulares e monitoramento dos resultados. No oportunístico os exames são realizados a partir de uma demanda própria ou sendo oferecida por profissionais de saúde, enquanto o organizado é elaborado por uma coordenação de ações, onde a população chega ser monitorada e convidada para realização do exame de rastreamento em uma periodicidade definida (INCA, 2020).

Pela recomendação das Diretrizes Brasileiras, o método de rastreamento do CCU no Brasil é o exame convencional (exame de Papanicolaou) que é oferecido para

as mulheres com colo do útero na faixa etária entre 25 a 64 anos que iniciaram atividade sexual (INCA,2016). Incluindo homens trans e pessoas não binárias designadas como mulher no seu nascimento (CONNOLLY, HUGHES, BERNER;2020). Foram elaboradas estratégias para redução da incidência do CCU por um programa de rastreamento, no entanto, para obter eficácia é fundamental que sejam observadas com rigor todas as fases, principalmente a fase pré-analítica, por meio de uma correta identificação, fixação, coloração, transporte e capacitação dos profissionais e pelo controle de qualidade do material. Segundo Jakobcznski e seus colaboradores(2018) em seus estudos, comprovam que os profissionais após passarem pelo processo de capacitação, perceberam uma diferença no aumento das amostras satisfatórias e aquelas com representação da JEC, mostrando que as coletas quando não adequadas podem resultar em laudos falso negativos. Para Aoyama e seus colaboradores (2019) citou também a importância dos profissionais de enfermagem, tendo como o primeiro contato com a atenção primária no rastreamento da doença.

A recomendação das Diretrizes Brasileiras, é a realização periódica da citologia convencional, porém está caracterizada por baixa reprodutibilidade entre os observadores. Já a citologia em base líquida (CBL) foi criada com o objetivo de diminuir os números dos esfregaços insatisfatórios, esse é um método alternativo do rastreamento. Células encontram-se depositadas em uma suspensão fixadora, com isso se distribuem uniformemente na lâmina após seu processamento, tendo como vantagem a realização de novos testes com o resíduo do material no meio líquido, como teste de DNA-HPV, no entanto a CBL não demonstrou ganho na sensibilidade em comparação aos esfregaços convencionais (CHRYSTOSTOMOU et al.,2018).

O teste de DNA-HPV é indicativo da relação causal entre a infecção por tipos oncogênicos de HPV e aparecimento das lesões precursoras e do câncer cervical que favoreceram a criação de novas tecnologias para a detecção do DNA-HPV (ZEFERINO et al.,2018). Atualmente, evidências apoiam o teste no rastreio primário para o HPV em mulheres com idade maior/igual 30 anos. O rastreamento com uso do teste pode ser realizado em intervalo de cinco anos. Diretrizes Brasileiras recomendam o teste de DNA-HPV a partir de 30 anos de idade, abrangendo até os 64 anos de idade. Quando o teste for positivo para os tipos oncogênicos, o exame citológico deve ser realizado de forma reflexa; outra vantagem desse teste é a possibilidade da realização por auto coleta realizado pela própria paciente em

qualquer lugar. A Sociedade Americana de Câncer (ACS) recomenda o teste de DNA-HPV como triagem primária ou então associado com a citologia, conhecido pelo nome de coteste, porém defende-se a ideia como rastreamento primário nos futuros *guidelines* (FONTHAM et al.,2020). Aproximadamente 19 de 28 países da Europa aderiram essa forma de rastreamento (JANSEN et al.,2020).

Em 2018, a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) publicou um dossiê propondo estratégias de acréscimo às Diretrizes Brasileiras de 2016 (MS-INCA.,2016; SPECK et al.,2018; FEBRASGO.,2020)

1- Organizar o sistema de rastreamento, tornando-o organizado a partir de uma base populacional;

2- Inserção do teste de DNA-HPV como teste primário seguido de citologia oncológica em meio líquido para os casos positivo;

3- Como teste primário se houver a inserção da genotipagem, as mulheres positivas para o HPV 16/18 devem ser encaminhadas diretamente à colposcopia. As positivas para outros HPV não 16/18 terão citologia oncológica em meio líquido como segundo exame;

4- Utilizar auto coleta com teste de DNA-HPV para mulheres que rejeitam o exame profissional, ou aquelas viventes em áreas longínquas (INCA., 2016).

A preocupação da faixa etária, que é a população alvo, pode ser justificada pela maior ocorrência de lesão de alto grau que são propícias de serem tratadas para evitar a evolução do câncer. Segundo a informação de incidência pela OMS, o câncer aumenta na idade entre 30 e 39 anos, atingindo o pico na quinta ou sexta décadas de vida. No entanto antes dos 25 anos de idade prevalecem as infecções pelo HPV e lesões de baixo grau, que regredem espontaneamente na maioria dos casos, sendo apenas acompanhadas conforme recomendações clínicas de cada paciente. Por outro lado, após os 65 anos se a paciente tiver realizado os exames regularmente e com resultados normais, o risco de evolução para o câncer cervical é bastante reduzido, devido a lenta evolução do mesmo (INCA,2016).

A periodicidade de três anos baseia-se em recomendação pela OMS e nas diretrizes da maioria dos países com os programas de rastreamento organizado, tais diretrizes justificam-se pelo fato de não haver evidências de que este método de rastreamento anual seja efetivo em relação ao que é realizado em intervalos de três anos (WHO,2007).

Em outros países como os Estados Unidos, a realidade de rastreamento é distinta. O Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) junta-se à Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical (ASCCP) e à Sociedade de Oncologia Ginecológica (SGO) para endossar as recomendações de rastreamento do câncer cervical da Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos EUA (USPSTF), que substituem o ACOG *Practice Bulletin* Nº. 168, *Cervical Cancer Screening and Prevention*, bem como as diretrizes de triagem de câncer cervical ASCCP de 2012 (BHATLA et al., 2021). Os países europeus que alcançaram sucesso no controle do CCU implementaram uma cobertura populacional de rastreamento organizado e incorporaram um programa de vacinação contra o papilomavírus humano (HPV, do inglês *human papillomavirus*). A cobertura nesses países também está relacionada à busca ativa das mulheres e ao acompanhamento longitudinal após um teste de triagem positivo. (OMS.,2020; VALE DB et al., 2021; JANSEN et al., 2020).

O teste primário de hrHPV usa o teste de HPV de alto risco sozinho (sem citologia) com um teste aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para triagem independente, a triagem que deve começar aos 21 anos de idade e as recomendações permanecem inalteradas para indivíduos de risco médio com idade entre 21 e 29 anos e aqueles com mais de 65 anos. O gerenciamento de resultados anormais de triagem de câncer de colo do útero deve seguir as diretrizes atuais da ASCCP (ARBYN et al., 2020; BRUNI et al., 2022).

3.4 QUALIDADE DO EXAME CITOPATOLÓGICO

A análise de uma amostra adequada é o melhor indicativo de um exame de qualidade, para que essa amostra seja considerada satisfatória deve conter células escamosas, glandulares e/ou metaplásicas; ou seja, com aparecimento da zona de transformação em quantidades representativas e distribuídas, fixadas, coradas para conclusão diagnóstica(NAYAR; WILBUR, 2018).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda a realização do exame citopatológico devidamente adequado, para atingir 80% da cobertura e que seja realizado dentro dos parâmetros de qualidade, dentre essas condições, acredita-se que diminua entre 60 a 90% as ocorrências do CCU (WHO, 2007).

Tendo como objetivo a melhoria contínua da precisão e exatidão das análises, em 13 de dezembro de 2005 foi publicada a Resolução (RDC) 302/2005, que dispõe

sobre requisitos obrigatórios a serem cumpridos na medicina diagnóstica. Por meio de um sistema de gestão de qualidade foram padronizados parâmetros de qualidade analítica e de validação, em 2010 o Ministério da Saúde, considerando a persistência da relevância epidemiológica do câncer de colo do útero no Brasil e sua magnitude social, instituiu um Grupo de Trabalho com a finalidade de avaliar o Programa Nacional de Controle de Câncer de Colo do Útero (MOHAN; CHATTOPADHYAY, 2020). Coordenado pelo INCA, o grupo debateu os avanços e desafios em seis áreas: gestão, acesso e cobertura do rastreamento, qualidade do exame citopatológico, acesso e qualidade do tratamento, indicadores de impacto do programa do câncer de colo e novas tecnologias de controle. As conclusões e recomendações foram reunidas no Plano de Ação para Redução da Incidência e Mortalidade por Câncer de colo do útero: Sumário Executivo, publicado pelo INCA em 2010 (XUE; NG; QIAO, 2020; SHIM et al., 2021).

Em outras ações em 2013, o Ministério da Saúde redefiniu a Qualificação Nacional em Citopatologia na prevenção do câncer de colo do útero (QualiCito) no âmbito da Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas. A QualiCito consiste na definição de padrões de qualidade e na avaliação da qualidade do exame citopatológico do colo do útero por meio do acompanhamento, pelos gestores do SUS, do desempenho dos laboratórios públicos e privados prestadores de serviços para o SUS (BORNSTEIN et al., 2012). Segundo a Resolução -RDC 302, de 13 de Outubro de 2005 (RDC;2005) programas que têm o objetivo de controle de qualidade interno e externo, devem ser implementados e executados nos laboratórios clínicos, para que sejam evitados os erros dos diagnósticos e as diminuições dos resultados falso-negativos (INCA;2016).

Já em 2014, foram definidos os Serviços de Referência para Diagnóstico e Tratamento de Lesões Precursoras do CCU(SRC) e os Serviços de Referência para Diagnóstico do câncer de mama(SDM), bem como os respectivos incentivos financeiros de custeio e de investimento para sua implantação e os critérios para a habilitação das unidades, além do rol mínimo de exames necessários para o diagnóstico desses dois tipos de câncer (SADAN et al.,2014).

3.4.1 Laboratório Municipal de Especialidades Professor Sebastião Ferreira Marinho

Em 2006 houve a elaboração do projeto de criação do Laboratório Municipal

de Especialidades Professor Sebastião Ferreira Marinho (LME-PSFM). Em 2007 foi inaugurado pela Secretaria Municipal de Saúde (SEMSA) nas dependências da UBS Djalma Batista juntamente com a implantação do Sistema de Informação do Câncer de Colo do Útero (SISCOLO), após a inauguração o atendimento era de 42 Unidades de Saúde da SEMSA, com a realização de 3.219 exames (Fonte: SAI/SUS). Atualmente o laboratório de citopatologia atua na realização dos exames preventivos de colo do útero, colhidos em todas as unidades da SEMSA, incluindo as Unidades Móveis de Saúde da Mulher (PREFEITURA MUNICIPAL DE MANAUS, 2023).

Inicialmente na UBS Djalma Batista, o laboratório contava com 10 farmacêuticos especialistas em Citologia que já faziam parte do quadro de servidores da SEMSA, mas atuavam em outras unidades.

A demanda de exames citopatológicos era baixa, com média de 260 exames/mês. Os citologistas tinham uma carga horária a cumprir, por isso era possível revisar todas as amostras analisadas, amostras negativas e amostras alteradas eram revisadas por meio de rodízio entre os citologistas. As informações das pacientes e os resultados dos exames eram registradas de forma manual em um livro ata, ou cadernos, uma vez que não havia sistema informatizado para esse fim. Os computadores eram poucos e todos eram utilizados para digitação dos exames.

Com o aumento da demanda, inicialmente por volta de 2010, após a visita da Força Tarefa do INCA(MS), não foi mais possível continuar a realizar a revisão de todas as amostras recebidas no laboratório, entretanto, era imprescindível que fosse realizada revisão das amostras negativas, amostras alteradas e insatisfatórias. Levando-se em conta o quadro de citologistas disponíveis naquele momento, optou-se em fazer revisão aleatória de 10% das amostras negativas, revisão de todas as amostras alteradas e insatisfatórias, e com o intuito de fortalecer o controle de qualidade do laboratório, somou-se a estas, a revisão dos esfregaços classificados como negativos no escrutínio de rotina que tinham indicações clínicas relevantes relatadas pelo profissional responsável pela coleta. Os critérios e instruções para a realização das revisões seguiam o preconizado no Manual de Gestão da Qualidade para Laboratório de Citopatologia (INCA, 2012), os registros eram feitos em folhas avulsas e as revisões eram realizadas por meio de rodízio entre os citologistas. Em 2016, por meio do concurso público da SEMSA, o LME-PSFM recebeu novos servidores para cumprir a determinação da PORTARIA Nº 3.388, DE 30 DE DEZEMBRO DE 2013 que redefine a Qualificação Nacional em Citopatologia na

prevenção do câncer do colo do útero (QualiCito), no âmbito da Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas. A entrada dos novos servidores incrementou a leitura e revisão das amostras recebidas.

Em 2018, houve a reestruturação do Monitoramento Interno da Qualidade (MIQ), foram acrescentadas mudanças, especificamente na informatização da revisão de 10% das amostras negativas (R10%). Planilhas foram criadas para esta atividade. As revisões que antes eram realizadas por meio de rodízio entre os citologistas, ficou restrita a 3 citologistas designados como os revisores do MIQ.

Atualmente, o LME-PSFM conta com uma equipe de 25 profissionais farmacêuticos especialistas em citologia, desempenha papel importante na cadeia de detecção da doença, além de acompanhamento de casos.

3.5A IMPORTÂNCIA DO CONTROLE DE QUALIDADE

A história do rastreamento do câncer cervical é baseada no exame citológico do esfregaço cervical, conhecido como Papanicolaou, utilizado há mais de 50 anos (ALBUQUERQUE et al., 2016). Nos países onde os programas de *screening* foram eficientes é possível comparar taxas de coberturas, curvas de sobrevivência para o CCU, no entanto a identificação das lesões pré-malignas, reduz a incidência e previne a doença nos estágios mais agressivos (FORBES et al., 2002). Apesar das vantagens na prevenção do câncer, a citologia apresenta suas limitações, como: resultados falso-negativos que remetem implicações médicas e legais e em saúde pública (FRANCO et al., 2001).

Há variação considerável dos índices de falso-negativos (FN) para o teste, cujos valores vão de 5 a 70%. Limitações de sua sensibilidade foram atribuídas, em geral, cuidados no preparo da paciente e técnicas de coleta do material (ANJOS et al., 2021). Mais além, a existência de inúmeros casos com alterações citomorfológicas de resolução diagnóstica imprecisa e a variabilidade observada (KHAN; ROCKALL; BARWICK, 2016; MAYADEV et al., 2022; MUSUNURU et al., 2022) são fatores que interferem na fase analítica do exame. Como exemplo, variações do padrão celular usual podem passar despercebidas e estão associadas a alterações morfológicas de significado indeterminado (ASC-US) e lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LIEBG). Diante dessas condições, o exame do segmento posterior, uma vez que evolui com alto percentual de regressão espontânea (ZOU et al., 2020).

Por outro lado, a interpretação por diferentes observadores de desvios limítrofes

entre menor e maior gravidade pode apresentar discordância devido à subjetividade de seus aspectos qualitativos e quantitativos. (BERMAN; SCHILLER, 2017; SU et al., 2018).

O exame citopatológico do colo do útero é executado de forma predominantemente manual. A qualificação e a excelência profissional, assim como boas condições de trabalho são condições importantes para garantia da qualidade do exame (ELSHEIKH et al., 2013).

Vários processos na rotina do laboratório contribuem para o aumento da sensibilidade do exame citopatológico, uma dessas ferramentas são os métodos de revisão dos esfregaços utilizados como MIQ. Os métodos de revisão recomendados pela Portaria 3.388, de 30 de dezembro de 2013 que redefinem a qualificação nacional em citopatologia na prevenção do câncer do colo do útero (QualiCito) estão descritos no Manual de Gestão da Qualidade para Laboratório de Citopatologia. No âmbito da Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas, é realizada revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos (R 10%), revisão dos esfregaços selecionados com base em critérios clínicos de risco (RCCR), revisão rápida de 100% dos esfregaços negativos (RR 100%) e pré-escrutínio rápido de todos os esfregaços (PER). (KANBER, CHARBONNEAU, AUGER, 2015; BRASIL, 2013b; CURRENS et al., 2012).

No método de R10% são revisados aleatoriamente 10% dos esfregaços classificados como negativos após o escrutínio de rotina. A RCCR consiste em revisar os esfregaços classificados como negativos no escrutínio de rotina que tenham indicações clínicas relevantes relatadas pelo profissional responsável pela coleta, que podem estar associadas com maior risco para neoplasias intraepiteliais ou carcinoma invasivo de colo do útero. Na RR 100% os esfregaços interpretados previamente como negativos ou insatisfatórios no escrutínio de rotina, passam por escrutínio rápido (30 segundos a 2 minutos). Esfregaços classificados como suspeitos são posteriormente submetidos a uma revisão detalhada por um citologista experiente, que determinará o diagnóstico final. O PER consiste no escrutínio rápido (máximo 2 minutos) de todos os esfregaços, antes do escrutínio de rotina. Os esfregaços identificados como suspeitos são posteriormente submetidos a uma revisão detalhada por um profissional de nível superior habilitado para liberação do resultado do exame (INCA, 2016).

Além dos métodos de revisão de MIQ utilizados na rotina, é muito importante que o laboratório monitore seu desempenho por meio de indicadores de qualidade, os

quais permitem a mensuração entre a situação ideal e a situação real (ARAÚJO JR., 2015).

3.6 INDICADORES

Em 2014, o INCA publicou uma Ficha Técnica de Indicadores das Ações de Controle do Câncer de Colo do Útero, que foram subdivididos por categorias em Indicadores de Processo e Indicadores de Resultado e Impacto. Os indicadores de processo incluem: Cobertura e adesão às diretrizes técnicas nacionais, cobertura de exames citopatológicos do colo do útero em mulheres de 25 a 64 anos, razão de exames citopatológicos do colo do útero em mulheres de 25 a 64 anos e a população feminina da mesma faixa etária, proporção de exames citopatológicos do colo do útero na faixa etária alvo, proporção de exames citopatológicos do colo do útero sem citologia anterior, proporção de exames citopatológicos do colo do útero com periodicidade trienal, proporção de amostras insatisfatórias em exames citopatológicos do colo do útero, proporção de municípios que apresentam amostras insatisfatórias em exames citopatológicos do colo do útero maiores ou iguais a 5%, proporção de exames com representatividade da Zona de Transformação em exames citopatológicos do colo do útero, índice de positividade de exames citopatológicos do colo do útero, proporção de exames compatíveis com atipias de significado indeterminado em células escamosas (ASC) entre exames citopatológicos do colo do útero, proporção de exames compatíveis com atipias de significado indeterminado em células escamosas (ASC) entre exames citopatológicos do colo do útero alterados, razão entre atipias de significado indeterminado em células escamosas (ASC) e lesões intraepiteliais escamosas (SIL) do colo do útero, proporção de resultados de lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) entre exames citopatológicos do colo do útero, proporção de exames citopatológicos do colo do útero liberados em até 30 dias, proporção de seguimento informado para mulheres com lesão intraepitelial de alto grau do colo do útero (INCA, 2014).

Já os Indicadores de Resultado e Impacto incluem a taxa de incidência estimada de câncer de colo do útero, razão entre a lesão de alto grau e carcinoma epidermóide invasivo em exames citopatológicos do colo do útero e a taxa de mortalidade por câncer do colo do útero (INCA, 2014).

O principal indicador pactuado entre Ministério da Saúde, Estados e municípios brasileiros é a razão exames realizados e população-alvo. Da meta estabelecida no

Brasil (razão de 0,3 exames/mulher/ano), estados não atingiram a proposta pactuada no ano de 2009. Patamares mais baixos deste indicador encontram-se no Amapá, Pará, Maranhão, Distrito Federal Alagoas, Rio de Janeiro, Amazonas e Bahia (ARBYN et al., 2020; BHATLA et al., 2021). As regiões com piores condições socioeconômicas apresentaram padrão desfavorável na distribuição desse indicador, o que parecer revelar uma baixa oferta de exames citopatológicos em relação a população-alvo. Em contrapartida observam-se razões baixas em algumas regiões com melhores condições e oferta de serviços, sendo necessário maior investimento e implementação de outras estratégias para melhor garantia de cumprimento das metas, a qualidade do programa e impreterivelmente o aumento da cobertura dessas regiões que se encontram abaixo das metas pactuadas. Assim, a adoção de programas de controle da qualidade faz-se necessária para qualquer laboratório que realiza análise citológica. Inúmeros trabalhos demonstram que a revisão crítica dos esfregaços constitui prática imprescindível para melhorar a acurácia do exame. Enfatiza-se, também, a importância da correlação cito-histológica nos casos discordantes como um método de detecção de erro e avaliação do desempenho do serviço (BRUNI et al., 2022).

3.7 DIREÇÕES FUTURAS

3.7.1 Uso do teste de HPV no rastreamento do CCU

Em 2020, a American Cancer Society (ACS) atualizou suas diretrizes de rastreamento de câncer cervical para recomendar o teste primário de hrHPV como a opção de rastreamento preferencial para indivíduos de risco médio com idade entre 25 e 65 anos (BURD, 2003).

Apesar da eficácia e eficiência demonstradas do teste primário de hrHPV, a aceitação desse método tem sido lenta devido à disponibilidade limitada de testes aprovados pela FDA e às mudanças significativas na infraestrutura laboratorial necessárias para mudar para essa plataforma de triagem. A implementação do teste de HPV no rol de procedimentos do SUS faz-se necessária. Porém, as evidências de custo e da efetividade foram baseadas em programas organizados de rastreamento, que definem a população a ser atendida e os intervalos para realização do teste. No entanto, a implementação do programa nacional de rastreamento deve ser acompanhada por uma mudança na organização das ações de saúde, visando ao programa organizado e custo-efetivo, baseado de acordo com as diretrizes clínicas

elaboradas por meio de revisões sistemáticas por grupos técnicos qualificados que avalie as diferentes estruturas de saúde do país (CARVALHO et al.,2022).

Embora as opções de triagem baseadas em citologia ainda estejam incluídas nas diretrizes da American Cancer Society(ACS) em reconhecimento dessas barreiras ao acesso e implementação generalizados, a ACS defende fortemente a eliminação gradual das opções de triagem baseadas em citologia em um futuro próximo (LI; WU; CHENG, 2016).

Até que o teste primário de hrHPV esteja amplamente disponível e acessível, os métodos baseados em citologia devem permanecer como opções nas diretrizes do câncer de colo do útero. Embora a auto coleta de HPV tenha o potencial de melhorar muito o acesso ao rastreamento do câncer de colo do útero, e haja um crescente corpo de evidências para apoiar sua eficácia e utilidade (SHRESTHA et al., 2018).

4. JUSTIFICATIVA

O câncer de colo do útero é o terceiro tipo de câncer mais frequente entre as mulheres. Além disso, é a quarta causa de morte por câncer em mulheres no Brasil.

O rastreamento do CCU detecta alterações pré-neoplásicas nas células cervicais e frequentemente o câncer é diagnosticado durante esse rastreamento por meio do exame Papanicolaou. Se detectados precocemente 90% dos casos podem ser tratados em nível ambulatorial.

É Imprescindível minimizar os erros relacionados ao escrutínio e a interpretação do exame. A implementação de programas de controle interno da qualidade, além disso, participação no controle externo da qualidade, que garante a excelência dos exames citopatológicos.

Existem vários métodos de revisão do Monitoramento Interno da Qualidade, dentre elas a revisão aleatória de 10% das amostras negativas que tem como objetivo contribuir para a melhoria da qualidade dos exames citopatológicos, especialmente em laboratórios onde há deficiência de profissionais para a realização de um método de revisão mais eficiente.

Assim sendo, a avaliação da implementação da revisão aleatória de 10% das amostras negativas no LME-PSFM é de suma importância, pois quando estes resultados são detectados antes da liberação do laudo, diminui ônus para o sistema público de saúde, pois os gastos para o tratamento de uma lesão pré neoplásica é mais baixa que os gastos com o tratamento da lesão maligna. Ademais, a paciente teria um retardo de conduta do seu diagnóstico e no seu tratamento.

5. METODOLOGIA

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo descritivo, retrospectivo e quantitativo, que utilizou resultados da citologia cérvico vaginal realizados no período de 2007- 2021 no Laboratório Municipal de Especialidades na cidade de Manaus-AM.

5.2 LOCAL DE ESTUDO

O estudo foi realizado no Laboratório Municipal de Especialidades Professor Sebastião Ferreira Marinho (LME- PSFM), instituição da Secretaria Municipal de Saúde (SEMSA) no município de Manaus (AM). O LME- PSFM analisa em média 8.000 a 10.000 esfregaços cervicovaginais por mês, totalizando 120.000 por ano. As amostras foram coletadas em mais de 250 unidades de saúde distribuídas entre o distrito Norte, Sul, Leste, Oeste, rural terrestre e fluvial, além de 5 policlínicas sendo 3 do Estado e 2 do município.

5.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Laudos citopatológicos de mulheres usuárias do SUS, atendidas nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) do município de Manaus-AM, que tiveram amostra cérvico-vaginal enviada para análise no LME-PSFM no período de 2007 a 2021.

As amostras foram coletadas nas UBS por médicos e enfermeiros por meio da técnica convencional, como preconizado pelo Ministério da Saúde. (BRASIL, 2012).

5.4 CÁLCULO DA AMOSTRA

Para calcular os Indicadores de Qualidade, foram utilizadas o total de amostras analisadas no período de 2007-2021. Para identificar o grau de discordância entre os citologistas do escrutínio e os revisores do MIQ; classificar da frequência das categorias do exame de Papanicolau detectadas na revisão aleatória de 10% das amostras negativas; e descobrir se houve relação entre o grau de discordância e o turno de trabalho dos citologistas foram utilizadas todas as amostras revisadas no MIQ de 2018-2021.

5.5 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

5.5.1 Critérios de inclusão

Resultados citopatológicos de mulheres de todas as idades usuárias do SUS;

Mulheres que fizeram coleta de exame Papanicolaou nas UBS de Manaus no período de 2007 a 2021;

Exames realizados cujo prestador de serviço tenha sido o Laboratório Municipal de Especialidades Professor Sebastião Ferreira Marinho;

Exames classificados no escrutínio de rotina como negativos para neoplasia;

Citologistas selecionados para avaliação pelo método de revisão aleatória de 10% das amostras negativas.

5.5.2 Critérios de exclusão

Dados com ausência no registro interno de qualquer variável utilizada no estudo.

5.6 COLETA DE DADOS

5.6.1 Revisão aleatória de 10% das amostras negativas

O LME-PSFM segue as recomendações para a realização do exame citopatológico apresentadas no Manual de Gestão da Qualidade para Laboratório de Citopatologia (INCA, 2016).

Quando chegam ao laboratório, as amostras passam pela fase pré-analítica, que consiste no recebimento do material, observação se há coerência entre as informações da paciente na requisição e na lâmina, identificação com o código interno do laboratório, coloração e montagem. Após passarem pelo procedimento de coloração e montagem seguem para a fase analítica, onde são encaminhadas para análise microscópica de escrutínio e revisão realizada por farmacêuticos especialistas em citopatologia. As tarefas de microscopia de escrutínio e revisão é realizada por 2 equipes que cumprem carga horária durante os turnos matutino ou vespertino, conforme pactuado previamente com a direção institucional.

Atualmente o programa de Monitoramento Interno da Qualidade do LME-PSFM inclui combinações de atividade dos seguintes métodos de revisão a)

revisão de todos os esfregaços positivos (todas as amostras suspeitas e alteradas são revisadas por dois citologistas diferentes do citologista que fez o escrutínio); b) revisão de todos os esfregaços insatisfatórios; c) revisão dos esfregaços selecionados com base em critérios clínicos de risco; (consiste em revisar os esfregaços classificados como negativos no escrutínio de rotina que tenham indicações clínicas relevantes, que são relatadas pelo profissional responsável pela coleta e podem estar associadas com maior risco para neoplasias intraepiteliais ou carcinoma invasivo do colo do útero tais como: Hemorragia genital pós-menopausa, sangramento ectocervical de contato, evidência de doenças sexualmente transmissíveis no exame ginecológico, alterações macroscópicas significativas ao exame especular ou à colposcopia, radioterapia pélvica e/ou quimioterapia, exame citopatológico anterior alterado); d) revisão diária aleatória de todas as amostras analisadas por 2 citologistas (consiste em revisar rapidamente todos os esfregaços previamente classificados como negativos no escrutínio de rotina de dois citologistas da equipe); e) revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos (consiste na seleção aleatória de 10% das amostras classificadas como negativas no escrutínio de rotina de todos os citologistas, exceto os que foram selecionados para revisão de todas as amostras, possibilitando assim que todos os citologistas do turno matutino e vespertino tenham um percentual de amostras revisadas diariamente).

Na fase pós-analítica os resultados são digitados, liberados e realizada a análise estatísticas dos exames citopatológicos.

Amostras interpretadas como negativas para neoplasia no escrutínio de rotina e as respectivas requisições são enviadas ao setor de Monitoramento Interno da Qualidade (MIQ). No MIQ são anotados manualmente nos registros internos, e posteriormente digitados em planilha Excel as seguintes informações, data de entrada e saída da amostra no setor, protocolo e iniciais da paciente, resultado do citologista revisor do MIQ e sua identificação. A cada citologista é atribuído um número que o identificará e tornará possível que seja convidado para consenso nos casos de discordância diagnóstica.

Todas as lâminas selecionadas passam por revisão cega realizada por um citologista do MIQ, os esfregaços identificados como suspeitos são avaliados por um segundo citologista do MIQ, caso seja confirmada a presença de alguma

alteração, ocorre reunião entre o citologista de escrutínio e o citologista revisor em busca de consenso para a liberação do resultado. As requisições das amostras selecionadas para revisão ficam retidas até que sejam revisadas e liberadas para digitação. As requisições e amostras não selecionadas são liberadas no mesmo dia para digitação dos resultados e arquivamento das amostras.

5.6.2 Variáveis estudadas

Dados referentes aos exames citopatológicos realizados no período de 2007 a 2021, utilizados para o cálculo dos indicadores foram obtidas por meio de consulta na plataforma on-line do Sistema de Informação do Câncer de Colo do Útero (SISCOLO), no Sistema de Informação do Câncer (SISCAN) e no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS/MS)

As informações referentes a reestruturação da revisão aleatória de 10% das amostras negativas realizadas entre 2018 - 2021 foram obtidas das planilhas do Excel® elaboradas no ano de 2018. A partir desses registros foram extraídas informações referentes aos resultados falso negativos. Foram calculados o grau de discordância diagnóstica entre os citologistas do escrutínio e os revisores do MIQ e a relação entre o grau de discordância e o turno de trabalho dos citologistas.

As variáveis pesquisadas foram, número total das amostras processadas, resultados negativos e alterados. Os exames alterados foram classificados de acordo com o Sistema Bethesda (NAYAR;WILBER,2018) conforme descrito a seguir: células escamosas atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas (ASC-US); células escamosas atípicas de significado indeterminado não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H); células glandulares atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas (AGCSOE); células glandulares atípicas de significado indeterminado não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau (AGCNEO). células atípicas de origem indefinida possivelmente não neoplásicas; lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL); lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL); lesão intraepitelial escamosa de alto grau não podendo excluir microinvasão; carcinoma epidermóide invasor; adenocarcinoma in situ; adenocarcinoma invasor cervical e endometrial e, sem outras especificações.

Dados referentes à taxa de mortalidade foram extraídas do Atlas On-line de Mortalidade disponível em Atlas On-line de Mortalidade (inca.gov.br)

5.7 RISCOS E BENEFÍCIOS

O projeto utilizou informações provenientes de bancos de dados de domínio público e de registros internos que não possibilitam a identificação individual. Não houve dano físico, risco de constrangimento, risco de dano emocional ou risco social.

Não haverá benefícios diretos para as mulheres que fizeram os exames durante o período do estudo, uma vez que os casos falso negativos foram detectados durante a revisão aleatória de 10% das amostras negativas e liberados por consenso. Os benefícios indiretos foram a melhoria na qualidade dos exames citopatológicos realizados no LME-PSFM, estendido para as mulheres que utilizam esse serviço, uma vez que o conhecimento das falhas e tomada de decisões para melhoria na qualidade dos exames citopatológicos contribuem para o diagnóstico e tratamento das lesões precursoras do câncer do colo de útero.

5.8 ANÁLISE DOS DADOS

Para calcular os indicadores da qualidade foram utilizados o total anual de exames realizados, total de exames negativos, total de exames alterados e total de exames insatisfatórios, segundo os indicadores da qualidade na fase pós analítica estabelecidos pelo Manual de Gestão da Qualidade para Laboratórios de Citopatologia do INCA (2016). Conforme descritos abaixo:

Índice de Positividade (IP) – expressa a prevalência das alterações celulares nos exames e caracteriza a sensibilidade do processo, para a detecção de atipias ou lesões precursoras do câncer de colo do útero.

$$\text{Fórmula: } \frac{\text{Nº de exames alterados em determinado local e ano} \times 100}{\text{Total de exames satisfatórios}}$$

Os resultados de IP foram classificados em: muito baixo (abaixo de 2%); baixo (entre 2% e 2,9%); esperado (entre 3% e 10%); acima do esperado (superior a 10%, considerando que tais prestadores podem atender serviços de referência secundária em patologia cervical). O Ministério da Saúde

recomenda o IP com valor igual ou superior a 3%.

Percentual de exames compatíveis com células escamosas atípicas (ASC) entre os exames satisfatórios – ASCs foram uma terminologia aplicada quando existem dúvidas diagnósticas para se enquadrarem em lesão intraepitelial característica, englobando dois grupos distintos: as possivelmente não neoplásicas (ASC-US) e as que não se descartam lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H). Esses valores em relação aos satisfatórios não pode ultrapassar a marca de 4 - 5%.

$$\text{Fórmula: } \frac{\text{Nº de exames com ASC-US e ASC-H} \times 100}{\text{Total de exames satisfatórios}}$$

Percentual de células escamosas atípicas (ASC) entre os exames alterados – Essa avaliação foi de forma conjunta com o valor de IP, pelo fato de um valor elevado estar associado a um alto percentual de testes liberados como ASCs, sugestivo de muitos falso-negativos ou falso-positivos. O percentil recomendado de ASCs entre exames alterados devem corresponder entre 37,3% e 57,2%, não ultrapassando 60%:

$$\text{Fórmula: } \frac{\text{Nº de exames com ASC-US e ASC-H} \times 100}{\text{Total de exames alterados}}$$

Razão entre células escamosas atípicas (ASC) / lesão intraepitelial escamosa (SIL) – Esse valor contribui para a identificação de dificuldades técnicas para diagnóstico de SIL em baixo (LSIL) e alto grau (HSIL), evitando um excessivo uso da terminologia ASC resultantes em diagnósticos incertos. Recomenda-se um valor não superior a 3:

$$\text{Fórmula: } \frac{\text{Nº de exames com ASC-US e ASC-H}}{\text{Nº de exames com LSIL e HSIL}}$$

Percentual de exames compatíveis com lesão intraepitelial de alto grau (HSIL) – O resultado deve ser maior ou igual a 0,4% para um rastreamento bem-sucedido e diminuição nas taxas de incidência e mortalidade pelo câncer do colo uterino a partir dos achados precursores:

$$\text{Fórmula: } \frac{\text{Nº de exames HSIL x 100}}{\text{Total de exames satisfatórios}}$$

Percentual de insatisfação – parâmetro que compreende estimar a quantidade de amostras insatisfatórias por mês e facilitar a identificação de falhas no controle de qualidade interno da unidade prestadora do serviço. Esse percentual deve ser menor que 5% em todos os meses:

$$\text{Fórmula: } \frac{\text{Nº de exames insatisfatórios no ano x 100}}{\text{Total de exames realizados no ano}}$$

Cálculo do grau de concordância entre os avaliadores- para avaliação dos diagnósticos citológicos quanto a concordância observada entre os avaliadores foi utilizado o índice de concordância. O índice varia de 0 a 100%, a concordância de 75% é o mínimo esperado. Acima de 90% é considerada concordância alta.

$$\text{Fórmula : } \frac{\text{Nº de concordâncias}}{\text{Nº de exames revisados}}$$

Para análise dos dados foi utilizado o software Microsoft Excel ® para digitação, quantificação e elaboração dos resultados.

5.9 ASPECTOS ÉTICOS DO ESTUDO

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa(CEP) da UFAM, com número de parecer 6.854.281 CAAE 74221123.0.00005020.

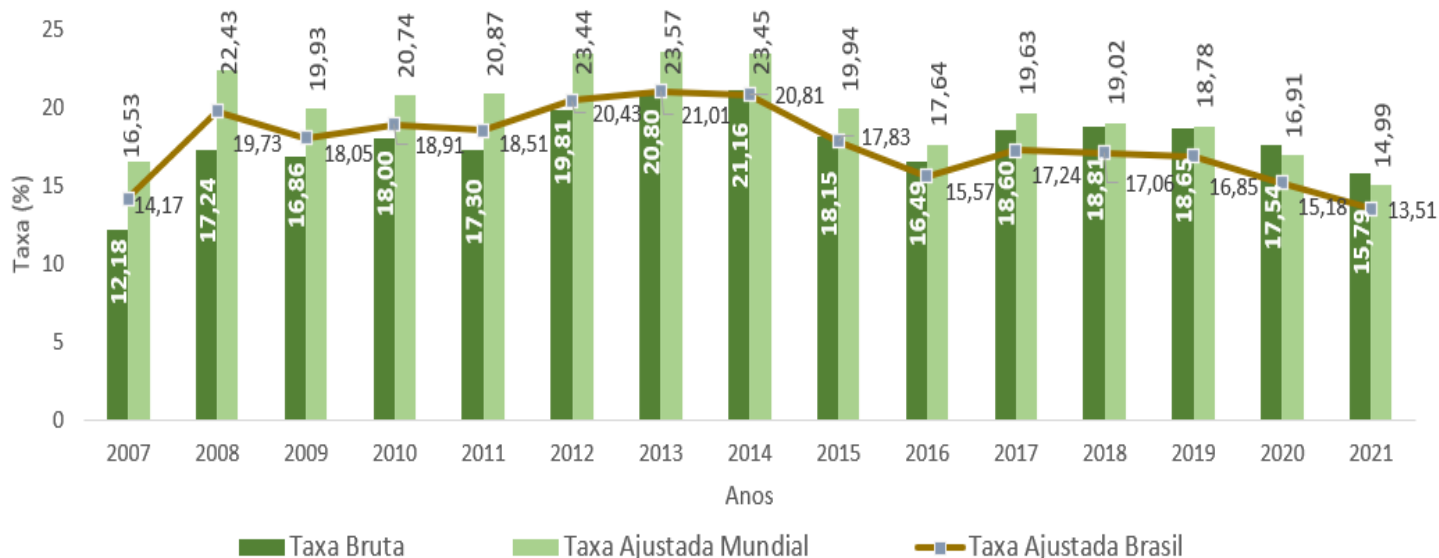
6. RESULTADO E DISCUSSÕES

6.1 ANÁLISE DA TAXA DE MORTALIDADE POR CÂNCER DE COLO DO ÚTERO EM MANAUS ENTRE O PERÍODO DE 2007 A 2021.

A Figura 4 mostra as taxas de mortalidade por câncer do colo do útero em Manaus no período de 2007 a 2021, divididas em três categorias: Taxa Bruta, Taxa Ajustada Mundial, Taxa

Ajustada Brasil e a evolução das mortes causadas por essa doença ao longo dos anos. No eixo horizontal (X), estão representados os anos, de 2007 a 2021, e no eixo vertical (Y), as taxas de mortalidade, expressa como o número de óbitos por 100 mil habitantes. Esses dados permitem visualizar tendências, como aumentos ou diminuições nas taxas de mortalidade, além de possíveis picos ou quedas associados a políticas de saúde pública, campanhas de prevenção, acesso a exames de rastreamento (como o Papanicolau) e tratamentos.

Figura 4 - Taxas de mortalidade por câncer do colo do útero em Manaus entre o período de 2007 a 2021.



Fonte: o autor, 2024.

A análise da Taxa Bruta revela um aumento inicial, começando em 12,18% em 2007, e atingindo um pico de 21,16% em 2014. Após 2014, observa-se uma tendência de queda, com a taxa finalizando em 15,79% em 2021. Este padrão de aumento seguido de declínio também é observado na Taxa Ajustada Mundial,

que inicia em 16,53% em 2007, atinge seu pico de 23,57% em 2013, e cai para 14,99% em 2021. A Taxa Ajustada Brasil segue uma trajetória semelhante, começando em 14,17% em 2007, alcançando um máximo de 21,01 em 2013 e terminando em 13,51% em 2021.

A comparação entre essas taxas indica que, embora haja variações específicas em cada uma, todas demonstram um padrão geral de aumento até o período de 2013-2014, seguido por uma queda contínua até 2021. A Taxa Bruta mostra uma maior variabilidade em relação às outras duas taxas ajustadas. Este padrão pode ser atribuído a diversos fatores, incluindo a implementação de políticas de saúde pública eficazes, campanhas de prevenção, programas de rastreamento e melhorias no diagnóstico e tratamento do câncer de colo do útero.

Durante a pandemia de COVID-19 em 2020, houve uma série de impactos negativos nos cuidados de saúde preventivos e no tratamento de doenças crônicas, incluindo o CCU. No entanto, a mortalidade específica por CCU não apresentou uma queda real em termos absolutos. Em vez disso, o que ocorreu foi uma redução significativa no diagnóstico precoce e nas consultas preventivas, como os exames de Papanicolaou, devido a restrição dos serviços de saúde.

De acordo com Tallon e seus colaboradores (2020), entre 2012 e 2016, foram registrados 27.716 óbitos por câncer de colo do útero no Brasil. A taxa de mortalidade específica aumentou de 6,86 para 7,18, representando um crescimento de 4,6%. Em mulheres com menos de 25 anos, ocorreram 189 mortes, correspondendo a 0,68% do total. Na faixa etária de 25 a 64 anos, foram 18.574 óbitos (67,02%), enquanto 8.950 mortes (32,29%) ocorreram em mulheres com mais de 64 anos. O maior percentual de óbitos foi observado no grupo de 50 a 54 anos. A região Norte registrou os maiores índices de óbitos e taxas de mortalidade, enquanto a região Sul teve o maior crescimento nas taxas. Houve um aumento na mortalidade por câncer de colo do útero durante o período, especialmente entre mulheres de 50 a 54 anos, com destaque para o crescimento das taxas no Sul do país.

Para Oliveira e seus colaboradores (2024) as faixas etárias de 55 a 59 (13,9%) foram as mais acometidas e os hospitais foram os locais com maiores óbitos ocorridos (83,7%). O maior número de óbitos por câncer de colo de útero

ocorreu na região Sudeste (32,3%), entretanto, a taxa de mortalidade da região Norte se sobressaiu (31,3%). Durante todos os anos analisados, o maior número de mortes foi visto em 2022 (21,1%).

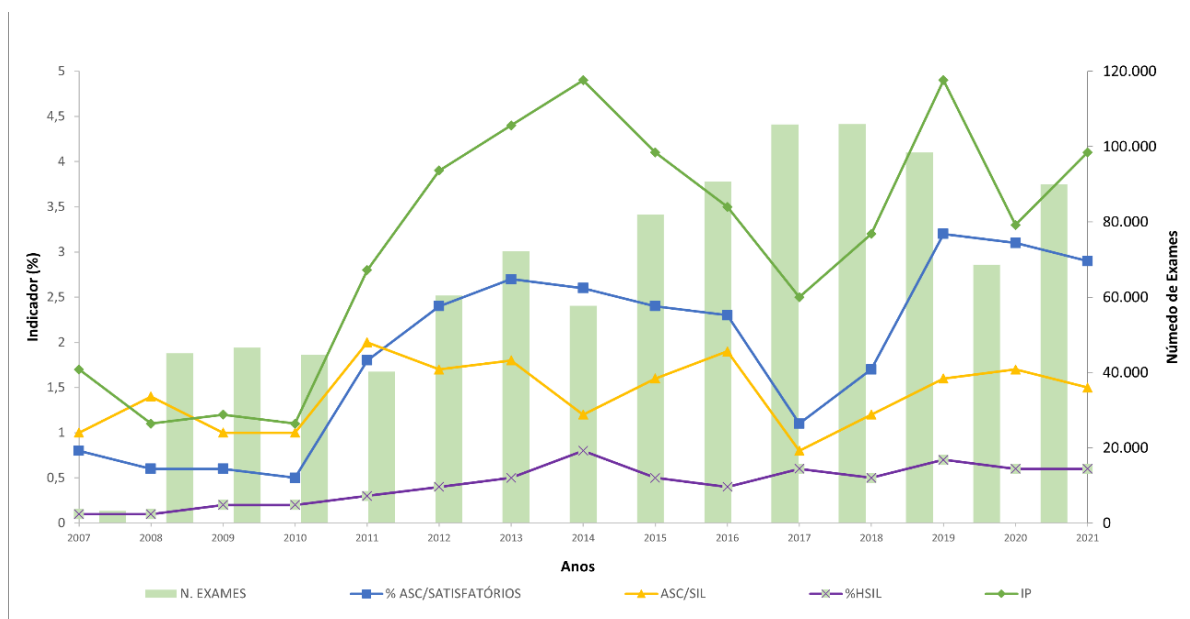
As políticas de saúde pública, em particular, parecem ter desempenhado um papel crucial na redução das taxas de mortalidade após 2014. A introdução e intensificação de campanhas de prevenção e programas de rastreamento provavelmente contribuíram para a detecção precoce e tratamento eficaz da doença, resultando em uma diminuição das taxas de mortalidade (THULER 2008; TALLON et al.,2020).

Dessa forma, apesar do aumento inicial nas taxas de mortalidade por câncer do colo do útero em Manaus até 2013 e 2014, houve uma significativa queda subsequente. Essa tendência positiva destaca a importância contínua dos esforços de prevenção, rastreamento e tratamento para manter e potencialmente melhorar essa diminuição nas taxas de mortalidade.

6.2 AVALIAÇÃO DOS INDICADORES DO MIQ DOS EXAMES CITOPATOLÓGICOS ANTES E APÓS A IMPLEMENTAÇÃO DO MÉTODO DE REVISÃO ALEATÓRIA DE 10% DAS AMOSTRAS NEGATIVAS.

Os indicadores de controle interno da qualidade, foram de extrema importância para o monitoramento dos processos, pois permite analisar, quantificar e registrar os resultados com dados em todas as etapas, com isso possibilita comparar em diferentes momentos os resultados tanto gerais quanto individual do laboratório de citopatologia (BRASIL ,2012).

De acordo com os dados extraídos do SISCOLO e SISCAN os indicadores apresentados nos Figuras revelam tendências importantes na qualidade e quantidade dos exames realizados entre 2007 e 2021.

Figura 5 - Indicadores antes e após R10% (2007-2021)

Número de Exames (N), Percentual de exames compatíveis com células escamosas atípicas entre os exames satisfatórios (%ASC/SATISFATÓRIOS), Razão entre células escamosas atípicas e lesão intraepitelial escamosa (ASC/SIL), Percentual de exames compatíveis com lesão intraepitelial de alto grau (%HSIL), Índice de positividade (IP).
Fonte: o autor, 2024.

A Figura 5 apresenta o número total de exames realizados no período de 2007 a 2021, % ASC/ Satisfatórios, ASC/SIL, % HSIL e IP. Foram realizados 1.011,560 exames no período de 15 anos. Observa-se uma tendência geral de aumento no número de exames realizados, com picos notáveis em 2013, 2016, 2017 e 2018.

A porcentagem de exames ASC/Satisfatórios apresenta um aumento constante até 2013, seguido por uma estabilização com flutuações nos anos subsequentes. Esta tendência sugere que, embora a qualidade dos exames tenha melhorado inicialmente, houve desafios na manutenção dessa qualidade consistentemente. O percentual de ASC/satisfatórios apresentou uma média de 1,91% nos 15 anos do estudo, os valores preconizados foram de 4% a 5%. (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2005; MILLER et al., 2000).

Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Bortolon e seus colaboradores (2012) quando foi observado um percentual de ASC entre os exames satisfatórios de 1,1% nos laboratórios do Paraná, 1,1% no Rio Grande do Sul, e 1,3% em Santa Catarina. Esse índice indica uma dúvida diagnóstica,

haja vista que o diagnóstico de ASC é mais variável do que o diagnóstico de SIL de alto e baixo graus (INCA, 2016).

No estudo realizado por Paula e seus colaboradores (2017) em Goiás no período de 2009 a 2013, foi observado ASC/Satisfatórios de 3%, 2%, 5%, 5%, e 7% respectivamente, com a média dos anos avaliados de 4,4%.

Os indicadores de ASC/SIL mantiveram-se relativamente estáveis, com pequenas variações ao longo dos anos. A estabilidade desses indicadores pode indicar uma consistência na detecção de lesões, embora as flutuações apontem para a necessidade de revisões periódicas nos processos diagnósticos. A razão de ASC/SIL apresentou uma média nos 15 anos de estudo de 1,4. É preconizado um índice não superior a 3 para esse indicador. Estes índices foram importantes para indicar a necessidade de reavaliação dos critérios diagnósticos de ASC e SIL pelos citologistas envolvidos. Percentuais elevados de ASC sugerem problemas na qualidade da coleta ou na análise microscópica da amostra (BORTOLON et al.2012).

Ao avaliar a razão ASC/SIL como indicador de desempenho e qualidade entre os citotecnologistas da seção integrada de tecnologia em citopatologia do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (SITEC/INCA) no período de julho de 2013 a junho de 2014 encontrou-se a média de 2,2% (ARAUJO JUNIOR et.al 2015), corroborando com os resultados encontrados em nosso estudo.

O percentual de exames compatíveis com lesão intraepitelial de alto grau (% HSIL) é um indicador de extrema importância no laboratório de citopatologia, pois reflete lesões verdadeiramente pré-malignas, conforme se observa no Figura 4, o % HSIL do LME-PSFM atingiu a meta de 0,4 a partir de 2012, quando o laboratório passou a realizar mais de 60% da demanda de exames preventivos do município, devido à realização da força tarefa do INCA/MS para a Avaliação dos Laboratórios de Citopatologia no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Estes valores mantiveram-se iguais ou superiores desde então, o que assegura às mulheres usuárias do serviço público do LME-PSFM a qualidade e confiabilidade dos exames realizados.

Resultados semelhantes foram encontrados por Bortolon e seus colaboradores (2012) onde o percentual deste indicador, para as grandes

regiões e para o Brasil, ficou abaixo de 0,5%, entre os estados, apenas dois apresentaram resultados acima do estabelecido, foram eles Roraima e Distrito Federal. Quando a identificação do HSIL é realizada corretamente, combinada com a confirmação diagnóstica, tratamento e acompanhamento, a evolução de lesão do CCU pode ser impedida. (MCGRAW et al; 2014; CARDOSO et al; 2018).

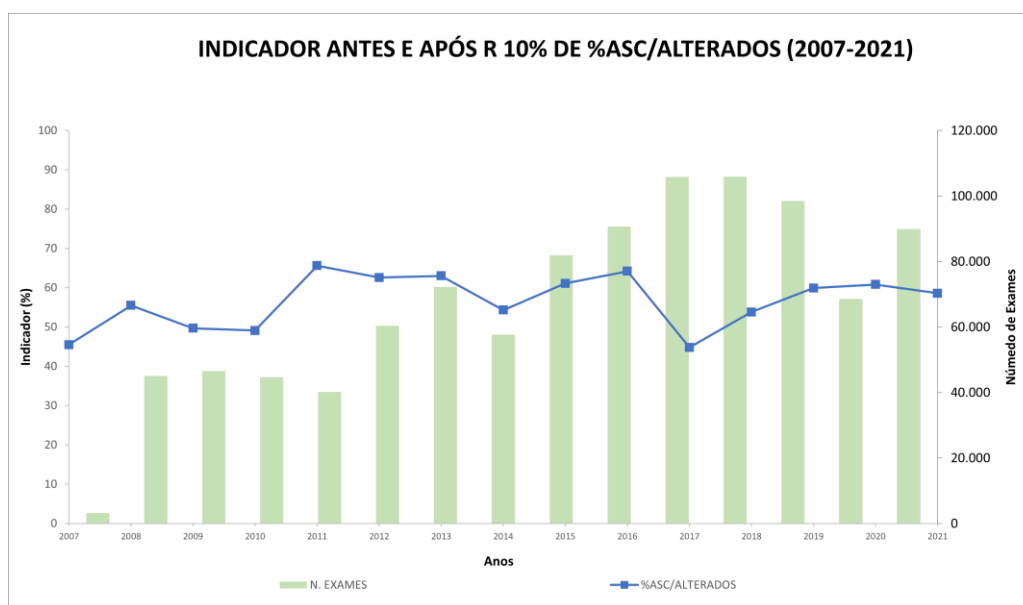
O Índice de Positividade (IP) esperado para o laboratório de rastreamento citopatológico é de 3 - 10%. Observando o histórico desse índice para os exames realizados no LME- PSFM, podemos perceber que os resultados oriundos de dados referentes de 2007 (1,7%); 2008 (1,1%); 2009 (1,2%); 2010 (1,1%); e 2011 (2,8%), não atingiram o índice esperado de positividade, todos foram menores que 3% (Figura 4). Por outro lado, esses índices de positividade atingiram valores maiores que 3% logo que o laboratório passou a cobrir maior demanda, 2012 (3,9%); 2013 (4,4%); 2014 (4,9%); 2015 (4,1%) 2016 (3,5%) Sendo comprovado que a detecção de lesões pré neoplásicas no LME- PSFM aumentou a partir do ano de 2012, e apresentou um aumento acentuado em 2014, seguido por uma queda em 2017 (2,5%), retornando ao pico em 2019 (4,9%) e estabilizando em valores entre 3,3% a 4,1% até 2021. Este aumento inicial pode refletir uma melhora na acurácia dos exames, enquanto a queda subsequente pode indicar uma redução na prevalência de condições detectáveis ou possíveis mudanças na qualidade dos exames, sendo necessário avaliar e intensificar o MIQ e a fase pré-analítica.

No presente estudo a média do IP no período de 15 anos foi de 3,1%, resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Costa e seus colaboradores (2015), que avaliou os indicadores no Brasil entre 2006 e 2013, onde a média foi de 2,60%. Bortolon e seus colaboradores (2012) ao avaliar o IP dos laboratórios brasileiros em 2010, observaram que 53% dos laboratórios apresentaram IP abaixo de 2%. No Brasil a maioria dos laboratórios de Citopatologia apresenta IP abaixo do preconizado, caracterizando a não consolidação do controle interno da qualidade nesses serviços. Os índices brasileiros foram significativamente inferiores aos índices observados em países desenvolvidos. O rastreamento nestes países é organizado e possibilita a diminuição da incidência do CCU (FERLAY et al.,2013).

Entretanto, alguns estudos obtiveram resultados diferentes do esperado, Plewka e seus colaboradores (2014), encontraram IP de 5,1% em um estudo que avaliou os indicadores da qualidade de um laboratório no Estado do Maranhão no período de 2010 a 2012.

No estudo de Araujo e seus colaboradores (2015), a média deste índice entre julho de 2013 e junho de 2014 no INCA foi de 7,2% e no estudo de Paula e seus colaboradores (2017), no laboratório de análises clínicas da PUC-Goiás, foram encontrados, durante o período de estudo de 2009 e 2013, IP de 5%, 4%, 7%, 7% e 11%, respectivamente, sendo em média dos anos avaliados de 7%.

Figura 6 - Indicador antes e após R10% de %ASCs/Alterados (2007-2021)



Número de Exames (N), Percentual de exames compatíveis com células escamosas atípicas entre os exames alterados (%ASC/ALTERADOS). Fonte: o autor, 2024.

A Figura 6 reforça a tendência de aumento no número de exames ao longo dos anos, semelhante ao observado no Figura 5. A porcentagem de exames ASC/Alterados teve altos valores entre 2011 e 2016, seguido por uma estabilização com flutuações. Isso sugere que a sensibilidade dos exames para detectar alterações também melhorou inicialmente, mas enfrentou desafios para manter-se constante. ASC entre os exames alterados, com índice menor que 60%, deve ser analisado conjuntamente com o IP, pois os laboratórios não monitorados, que apresentam um IP maior ou igual a 3% e ASC entre aos exames alterados acima de 60% estão relacionados a um alto percentual de detecção de ASC e não de lesões percursoras (AZARA et al., 2014); ARAUJO

et al., 2014). Conforme as orientações do Manual de Gestão da Qualidade para Laboratório de Citopatologia, o IP deve ser avaliado em conjunto com os índices referentes às atipias. Sendo assim, podemos observar que embora os indicadores de ASC/SIL e ASC/Satisfatórios estejam dentro dos limites durante todos os anos analisados (FIGURA 5), o indicador ASC/alterados esteve acima do limite máximo nos anos de 2011 (65,6%); 2012 (62,6%); 2013 (63%); 2015 (61%); e 2016 (64,2%) FIGURA 6.

Semelhante aos resultados encontrados no presente estudo, a pesquisa de Plewka e seus colaboradores (2014) demonstrou resultado de 72,3% e 71,3% em dois laboratórios do SUS no Paraná portanto em consonância com este trabalho.

Tabela 2 - Indicadores da qualidade dos exames citopatológicos antes e após a implementação do método de revisão aleatória de 10% das amostras negativas no LME-PSFM no período de 2007 a 2021

ANO	N. EXAMES	IP	% ASC/ SATISFATÓRIAS	% ASC/ ALTERADOS	ASC/SIL	% HSIL
2007	3218	1,7	0,8	45,5	1,0	0,1
2008	45065	1,1	0,6	55,5	1,4	0,1
2009	46615	1,2	0,6	49,7	1,0	0,2
2010	44696	1,1	0,5	49,1	1,0	0,2
2011	40180	2,8	1,8	65,6	2,0	0,3
2012	60396	3,9	2,4	62,6	1,7	0,4
2013	72224	4,4	2,7	63,0	1,8	0,5
2014	57681	4,9	2,6	54,3	1,2	0,8
2015	81969	4,1	2,4	61,1	1,6	0,5
2016	90705	3,5	2,4	64,2	1,9	0,4
2017	105877	2,5	1,1	44,8	0,8	0,6
2018	105931	3,2	1,7	53,8	1,2	0,5
2019	98449	4,9	3,2	59,9	1,6	0,7
2020	68577	3,3	3,1	60,8	1,7	0,6
2021	89977	4,1	2,9	58,6	1,5	0,6

Fonte: o autor, 2024.

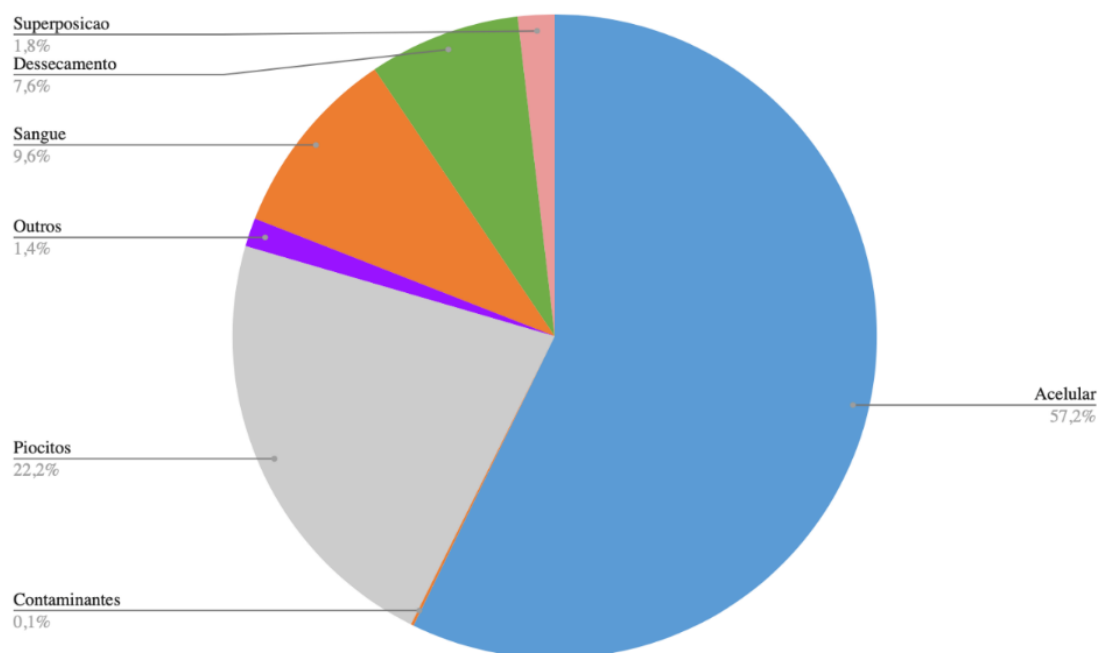
A Figura 7 apresenta o percentual de exames insatisfatórios representando a proporção de exames que não atenderam aos critérios mínimos de qualidade para um diagnóstico, em relação ao total de exames realizados.

A figura ajuda a identificar a frequência com que os exames apresentam problemas, como amostras mal coletadas ou mal processadas, destacando padrões de melhoria ou deterioração na qualidade dos exames e ajudando a direcionar ações corretivas.

Dos 1.011,560 exames realizados no LME-PSFM, 16.129 (1,55%) foram considerados insatisfatórios. Sabe-se que a insatisfatoriedade da amostra evidencia falha no rastreamento de lesões precursoras do CCU, além de causar desconforto para a paciente e o desperdício de recursos públicos destinados ao exame, uma vez que a adequabilidade da amostra é considerada o componente mais relevante para a garantia da qualidade (HARRISON et al., 2007). No presente estudo, a porcentagem de exames insatisfatórios encontrados foi de 1,55% e estão de acordo com os parâmetros estabelecidos no Manual de Gestão da Qualidade para Laboratórios de Citopatologia (INCA, 2016) o qual deve ser inferior a 5%.

No presente estudo a maior causa de insatisfatoriedade foi por material acelular ou hipocelular (57,22%) seguido por piócitos (22,16%).

Figura 7 - Percentual de exames insatisfatórios.



Material acelular ou hipocelular, menos de 10% do esfregaço (Acelular), Leitura prejudicada (mais de 75% do esfregaço) por presença de Contaminantes externos (Contaminantes), Leitura prejudicada (mais de 75% do esfregaço) por presença de Piócitos (Piócitos), Leitura prejudicada (mais de 75% do esfregaço) por presença de Outros, especificar (Outros), Leitura prejudicada (mais de 75% do esfregaço) por presença de sangue (Sangue), Leitura prejudicada (mais de 75% do

esfregaço) por presença de dessecamento (Dessecamento), Leitura prejudicada (mais de 75% do esfregaço) por Intensa superposição celular(Superposição). Fonte: o autor, 2024.

Em estudo realizado no Laboratório de Citologia e Anatomopatologia do Município de Caruaru (LACIAN), foi identificado que 34% dos exames patológicos foram considerados inadequados pela presença de material acelular ou hipocelular (GALVÃO et al., 2015). Moraes e colaboradores (2020) identificaram um percentual de 0,97% de insatisfatoriedade por presença de material acelular ou hipocelular, corroborando com os dados descritos na literatura.

6.3 AVALIAÇÃO DO GRAU DE DISCORDÂNCIA DIAGNÓSTICA ENTRE OS CITOLOGISTAS DO ESCRUTÍNIO DE ROTINA E OS REVISORES DO MIQ.

O índice de concordância entre os citologistas de escrutínio e os revisores do MIQ foi calculado por meio do Índice de concordância (IC). Em 2018 foi observado um IC de 99,09%, em 2019, 99,55%; em 2020, 98,75% em 2021, 99,31% tendo como média dos 4 anos 98,8%. Por meio desses dados foi obtido o grau de discordância de 0,91% em 2018; 0,45%; em 2019; 1,25% em 2020, e em 0,69% em 2021. Um estudo feito em São Paulo no Instituto Adolfo Lutz e a Fundação Oncocentro, no período de 2000 a 2009, monitoraram a qualidade dos laboratórios prestadores do SUS com a revisão de 115.265 lâminas aplicando a mesma metodologia o índice de concordância notado foi de (86,9%) foi inferior ao descrito na maior parte dos anos em Mato grosso do Sul.(FREITAS, 2012;THULER., 2012).

Tabela 3 - Avaliação do grau de discordância diagnóstica entre os citologistas do escrutínio de rotina e os revisores do MIQ

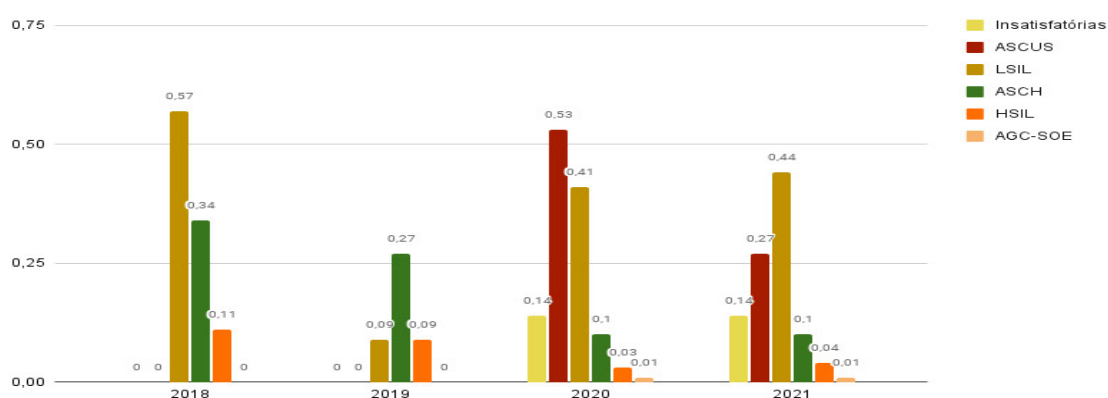
ANO	CONCORDÂNCIA %	DISCORDÂNCIA %
2018	99,09	0,91
2019	99,55	0,45
2020	98,75	1,25
2021	99,31	0,69
MÉDIA	99,17	0,82

Fonte: o autor, 2024.

6.4 CLASSIFICAÇÃO DA FREQUÊNCIA DAS CATEGORIAS DIAGNÓSTICAS DO EXAME DE PAPANICOLAU DETECTADAS NA REVISÃO ALEATÓRIA DE 10% DAS AMOSTRAS NEGATIVAS.

A Figura 8 demonstra a frequência das categorias diagnósticas do exame citopatológico detectadas em 10% das amostras negativas e a distribuição das diferentes categorias identificadas nessa fração de amostras. As categorias diagnósticas podem incluir achados como células normais, alterações benignas, inflamações ou lesões pré-neoplásicas. A figura 8 mostra a frequência com que cada uma dessas categorias ocorre nas amostras negativas, demonstrando que, mesmo em amostras classificadas como negativas, podem ser encontrados diagnósticos de outras condições, como inflamação ou atipia, que não são necessariamente malignas.

Figura 8 - Frequência das categorias diagnósticas do exame citopatológico detectadas na R 10% das amostras negativas.



Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL), Células escamosas atípicas, não sendo possível excluir lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H), Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL), Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSILMi), Carcinoma Epidermóide Invasor (CA), Células glandulares atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásica (AGCSOE), Células glandulares atípicas de significado indeterminado, não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau (AGCNEO), Adenocarcinoma *in situ* (AIS), Adenocarcinoma cervical (ADENO). Fonte: o autor, 2024.

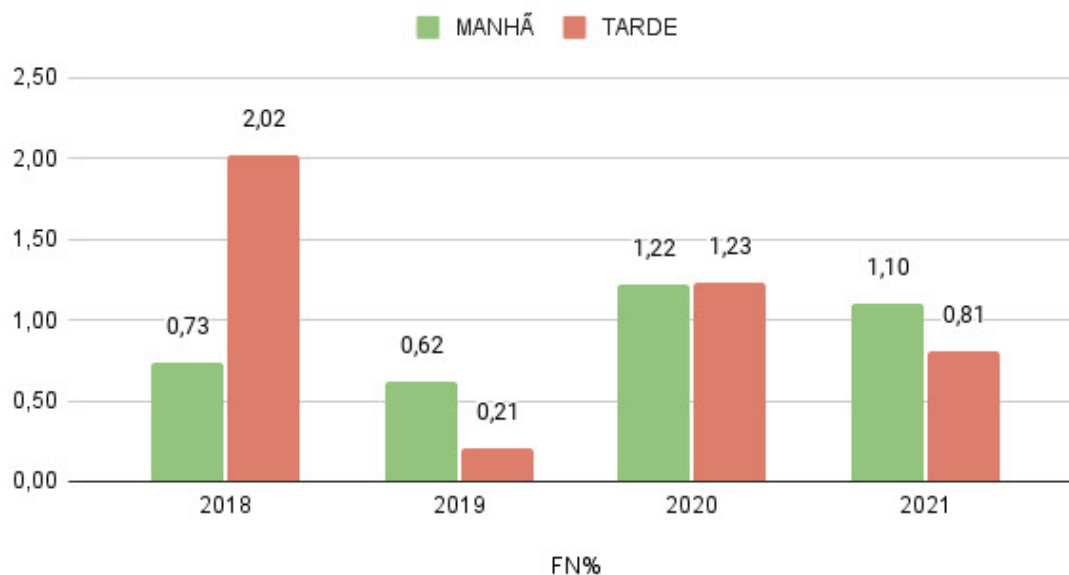
A figura 8 apresenta a frequência das diferentes categorias diagnósticas identificadas nas amostras que passaram por revisão de 10% dos exames negativos. No ano de 2018, foram detectadas 9 discordâncias, 5(0,57%) casos de LSIL 3(0,34%) casos de ASCH, 1(0,11%) caso de HSIL, com as demais categorias apresentando frequência muito baixa ou inexistente. Em 2019, houve 5 discordâncias, 3(0,27%) casos de ASCH, 1(0,09%) caso de HSIL e 1(0,09%) caso de LSIL, mantendo-se a baixa frequência das outras categorias. Em 2020, o número de discordâncias aumentou para 95, com 11(0,14%) amostras

insatisfatórias, 41(0,53%) casos de ASCUS, 32(0,41%) de LSIL, 8(0,1%) casos de ASCH, 2(0,03%) casos de HSIL e 1(0,01%) caso de AGCSOE. No ano de 2021, foram detectadas 78 discordâncias, 11(0,14%) amostras insatisfatórias, 21(0,27%) casos de ASCUS, 34(0,44%) de LSIL, 8(0,1%) casos de ASCH, 3(0,04%) casos de HSIL e 1(0,01%) caso de AGCSOE. As categorias HSILMi, CA, AGC-NEO, AIS e ADENO mantiveram-se com frequências muito baixas ao longo dos anos (figura 8).

Um estudo realizado em um Centro de Referência à Saúde da Mulher, de uma cidade do Sul de Minas, 258 (3,16%) exames apresentaram algum tipo de alteração, encontrou-se 121(1,48%) ASC-US, 120 (1,47%) LSIL e 17(0,20%) HSIL. Observou-se neste estudo que a taxa de ASC-US encontrada foi 1,48%, e 1,47% de LSIL, os resultados condizem com os dados da literatura (IRION;BUFFON,2009) e com os resultados encontrados no presente estudo.

6.5 RELAÇÃO ENTRE O GRAU DE DISCORDÂNCIA E O TURNO DE TRABALHO DOS CITOLOGISTAS.

A figura 9 trata da discordância *versus* turno de trabalho e ilustra a relação entre o nível de discordância entre avaliadores ou resultados de análises e os diferentes turnos de trabalho (manhã ou tarde). No eixo horizontal (X), estão representados os turnos de trabalho, enquanto no eixo vertical (Y) está o grau ou frequência de discordância observada. Esse Figura revela se há variações na precisão, qualidade ou consistência dos resultados.

Figura 9 - Discordância x Turno de Trabalho

Amostras discordantes (DISCORDÂNCIAS), Turno matutino (MANHÃ), Turno vespertino (TARDE). Fonte: o autor, 2024.

A figura 9 ilustra a relação entre a discordância nos diagnósticos e o turno de trabalho ao longo dos anos de 2018 a 2021. Em 2018 foi realizada no MIQ a revisão de 882 lâminas, sendo 684 no turno da manhã e 198 no turno da tarde. Nesse ano houve 9 discordâncias, sendo 5 (0,73%) da manhã e 4 (2,02%) da tarde. No ano de 2019, o total de exames revisados foi de 1116, sendo 645 da manhã e 471 da tarde, encontrando-se 5 discordâncias, das quais 4 (0,62%) da manhã e 1 (0,21%) da tarde. Em 2020 o total de revisões foi de 7719, sendo 5376 da manhã e 2343 da tarde. Observou-se um aumento significativo no número de discordâncias, proporcional ao aumento do total de lâminas revisadas. Nesse ano (2020) foram detectadas 95 discordâncias, sendo 66 (1,22%) da manhã e 29 (1,23%) da tarde. Por fim, no ano de 2021 o total de revisões no MIQ foi de 7803, sendo 4859 da manhã e 2944 da tarde. O número total de discordâncias foi de 78, com 54 (1,1%) ocorrendo no turno da manhã e 24 (0,81%) no turno da tarde. (Figura 9).

A análise da figura 9 revela um aumento em números absolutos nas discordâncias partir de 2020, devido ao aumento do total de lâminas revisadas. Esse aumento pode estar associado a diversos fatores, como por exemplo mudanças nos procedimentos internos do laboratório (escala com turnos alternados de funcionários) em decorrência do impacto da pandemia de COVID-

19, que afetou a rotina do laboratório especificamente na demanda das amostras recebidas, consequentemente devido à redução de preventivos coletados nas UBS.

Em números percentuais, observou-se que não houve um grau de discordância significativo. Foram detectados 0,8% de exames falso negativos, o que corresponde a 99,2% de verdadeiros negativos, número muito próximo ao que Manual de Gestão da Qualidade para Laboratório de Citopatologia preconiza como meta, que é de 100% de concordância.

7. CONCLUSÃO

A análise da Taxa Bruta de mortalidade no período do estudo, revela um aumento inicial, começando em 12,18 em 2007, e atingindo um pico de 21,16 em 2014. Após 2014, observa-se uma tendência de queda, com a taxa finalizando em 15,79 em 2021.

As taxas ajustadas mundialmente variam de 16,53% em 2007 a 14,99% em 2021, com um pico de 23,57 em 2013, antes de uma diminuição gradual. A taxa ajustada para o Brasil começa em 14,17 em 2007, sobe para 21,01% em 2013, e depois cai para 13,51% em 2021.

Esses dados sugerem um declínio geral na mortalidade ao longo do tempo, apesar de alguns aumentos temporários, como em 2013 e 2014. O Brasil também apresenta uma taxa ajustada diferente da mundial ao longo do período analisado.

Houve variação dos Indicadores entre os períodos, mas manteve-se dentro dos padrões preconizados pela literatura.

Não houve discordância significativa entre os citologistas da rotina e revisores do MIQ

A maior frequência de discordâncias entre as categorias diagnósticas analisadas foi de ASC-US e LSIL respectivamente.

Não houve diferença significativa entre as discordâncias e o Turno de trabalho entre os citologistas envolvidos no processo.

REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, V. do R. et al. Exame preventivo do câncer de colo do útero: conhecimento de mulheres. **Rev Enferm UFPE on line**, v. 10, n. supl. 5, p. 4208–4218, 2016.
- ALFARO, K. et al. Removing global barriers to cervical cancer prevention and moving towards elimination. **Nature Reviews Cancer**, v. 21, n. 10, p. 607–608, 10 out. 2021. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41568-021-00396-4>>.
- ANJOS, E. et al. Quality of Actions to Control Cervical Cancer in Bahia, Brazil. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 22, n. 8, p. 2343–2349, 1 ago. 2021. Disponível em: <http://journal.waocp.org/article_89719.html>.
- AOYAMA, Elisângela de Andrade et al. Assistência de enfermagem na prevenção do câncer de colo do útero. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 1, p. 162-170, 2019. Disponível em: Assistência de enfermagem na prevenção do câncer de colo do útero / Nursing assistance in the prevention of cervical cancer | Aoyama | **Brazilian Journal of Health Review** (brazilianjournals.com). Acesso: 19 set.2021.
- ARAUJO JÚNIOR, M. L. C. et al. Quality in cytopathology: an analysis of the internal quality monitoring indicators of the Instituto Nacional de Câncer. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 51, n. 2, p. 102–107, 2015. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1676-2444.20150018>>.
- ARAUJO JÚNIOR, M.L.C et al. Razão ASC/SIL como indicador de qualidade em citotecnologia. **Rev. Bras. Canc** 2015b; 61:99-103.
- ARBYN M, Schenck U. Detection of false negative PapSmears by rapid reviewing. **A metaanalysis**. Acta Cytol.2000;44:949-57
- ARBYN, M. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. **The Lancet Global Health**, v. 8, n. 2, p. e191–e203, fev. 2020. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214109X19304826>>.
- ÀZARA. C.; ARAÚJO, E. Avaliação dos Indicadores da Qualidade dos Exames Citopatológicos do Colo do Útero de Laboratórios Privados do Estado de Goiás Credenciados pelo Sistema Único de Saúde. **Revista Brasileira de....**, v.60, n.4, p.295-303,2014.

BAEZCONDE-GARBANATI, L. et al. Barriers and innovative interventions for early detection of cervical cancer. **Salud Pública de México**, v. 61, n. 4, jul- ago, p. 456, ago. 2019. Disponível em:

<<http://www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/10425>>.

BARRETT, B. W. et al. Understanding Geospatial Factors Associated With Cervical Cancer Screening Uptake in Amazonian Peruvian Women. **JCO global oncology**, v. 6, p. 1237–1247, ago. 2020. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32755481>>.

BEDELL, S. L. et al. Cervical Cancer Screening: Past, Present, and future. **Sexual Medicine Reviews**, v. 8, n. 1, p. 28–37, 1 jan. 2020. Disponível em:

<<https://academic.oup.com/smr/article/8/1/28/6812651>>.

BERMAN, T. A.; SCHILLER, J. T. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases. **Cancer**, v. 123, n. 12, p. 2219–2229, 15 jun. 2017. Disponível em:

<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.30588>>.

BHATLA, N. et al. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 155, n. S1, p. 28–44, 20 out. 2021.

BORNSTEIN, J. et al. Colposcopic Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. **Obstetrics & Gynecology**, v. 120, n. 1, p. 166–172, jul. 2012. Disponível em: <<http://journals.lww.com/00006250-201207000-00026>>.

BORTOLON, P. C. et al. Avaliação da Qualidade dos Laboratórios de Citopatologia do Colo do Útero no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 58, n. 3, p. 435–444, 28 set. 2012. Disponível em:

<<https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/600>>.

BRASIL. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.388, de 30 de dezembro de 2013. Redefine a Qualificação Nacional em Citopatologia na prevenção do câncer do colo do útero (QualiCito). Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt3388_30_12_2013.htm>. Acesso em: 7 set. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de Gestão da Qualidade para Laboratórios de

Citopatologia. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_gestao_qualidade_citopatologia.pdf. Acesso em: 9 de set. 2023

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC número.302, de 13 de outubro de 2005. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para o funcionamento de laboratórios clínicos. Diário Oficial da União: Brasília, DF, 14 de out. 2005. Seção 1, p.37.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria número 3.388 de 30 de dezembro de 2013. Aprova as Diretrizes para a estruturação da Rede de Atenção Psicossocial (RAPS) no âmbito do SUS. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 2013.

BRUNI, L. et al. Cervical cancer screening programmers and age-specific coverage estimates for 202 countries and territories worldwide: a review and synthetic analysis. **The Lancet Global Health**, v. 10, n. 8, p. e1115–e1127, ago. 2022. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214109X22002418>.

BURD, E. M. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 16, n. 1, p. 1–17, jan. 2003. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.16.1.1-17.2003>.

CARDOSO, LI. et al. Internal quality control indicators in cervical cytopathology of university laboratory. **Cytopathology**. 2018;29(4):355-60. doi: <https://doi.org/10.1111/cyt.12571>

CARVALHO CF, Teixeira JC, Bragança JF, Derchain S, Zeferino LC, Vale DB, Rastreamento do câncer do colo do útero com teste de DNA-HPV: atualizações na recomendação. *Femina*, 2022. 50(4):200-7

CHOPRA, S. et al. Câncer cervical localmente avançado: um estudo de resultados de 5 anos. *Câncer indiano J*. 2018 janeiro-março; 55(1):45-49. DOI: 10.4103/IJC. IJC_428_17. PMID: 30147092.

CHRYSTOSTOMOU AC, Stylianou DC, Constantinidou A, Kostrikis LG. Cervical cancer screening Programs in Europe: The transition towards HPV vaccination and population-based HPV testing. *Viruses*. 2018;10(12):729. doi: 10.3390/v1012072.

CONNOLLY D, Hughes X, Berner A. **Barreiras e facilitadores para o rastreamento do câncer cervical entre homens transgêneros e pessoas não-binárias com colo do útero: Uma revisão narrativa sistemática.** *Prev Med.* 2020 Jun; 135:106071. DOI: 10.1016/j.ypmed.2020.106071. Epub 2020 31 de março. PMID: 32243938.

COSTA RFA. **Análise da tendência dos indicadores do programa de rastreamento do câncer do colo do útero no Brasil e suas regiões no período de 2006 a 2013.** Barretos; 2015. (Dissertação de Mestrado-Fundação Pio XII- Hospital de Câncer Barretos).

CURRENS HS, Nejkauf K, Wagner L, Raab SS. Effectiveness of rapid prescreening and 10% rescreening in liquid-based Papanicolaou testing. *Am J Pathol.* 2012;137(1):150-5.

DATASUS/MS. SISCOLO. Disponível em: <http://w3.datasus.gov.br/siscam/index>.

ELSHEIKH TM, Austin RM, Chhieng DF, Miller FS, Moriarty AT, Renshaw AA; **Sociedade Americana de Citopatologia.** Recomendações da carga de trabalho da Sociedade Americana de Citopatologia para o rastreamento automatizado do exame de Papanicolau: desenvolvido pela força-tarefa de produtividade e qualidade na era do rastreamento automatizado. *Diagn Citopatol.* 2013 Fev; 41(2):174-8. DOI: 10.1002/dc.22817. Epub 2012 Fev 20. PMID: 22351120.

FAN, H. et al. ROS generation attenuates the anti-cancer effect of CPX on cervical cancer cells by inducing autophagy and inhibiting glycolysis. **Redox Biology**, v. 53, p. 102339, Jul. 2022. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213231722001112>.

FCECON. Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas. Obras do Centro Avançado de Prevenção do Câncer do Colo do Útero do Amazonas devem ser concluídas em 120 dias. Disponível em: <http://www.fcecon.am.gov.br/obras-do-centro-avancado-de-prevencao-do-cancer-do-colo-do-utero-do-amazonas-devem-ser-concluidas-em-120-dias/#:~:text=Em 2021%2C foram 548 conizações, ano de 2023%2C no Amazonas.>>. Acesso em: 27 set. 2023.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO). Rastreamento do câncer de colo útero no Brasil [Internet]. 2019 [cited 2020 Dec. 15]. Available from: <https://>

www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/551-rastreamento-do-cancer-de-colo-uterino-nobrasil?highlig.

FERLAY J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers CD. GLOBOCAN 2012: cancer incidence and mortality worldwide. Lyon: IARC CancerBase;2013.

FERRAZ, G.M.C, Agnol MD, di Loreto C, Pirani WM, Utagawa ML, Pereira SMM, et al. 100% rapid rescreening for quality assurance in a quality control program in a public population. **Cytopathology**. 2006; 17:110-15

FILHO, M. A. R. et al. Estratégias utilizadas para a prevenção do câncer de colo uterino na atenção primária em saúde: revisão da literatura. **Pesquisa e Ensino em Ciências Exatas e da Natureza**, v. 5, n. 1, p. 01, 3 fev. 2021. Disponível em: <<http://revistas.ufcg.edu.br/cfp/index.php/RPECEN/article/view/1643>>.

FONSECA, A. J; FERREIRA, L. P. BENETTA, A. C. D. et al. Epidemiologia e impacto econômico do câncer de colo de útero no Estado de Roraima: a perspectiva do SUS. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 32, n. 8, p. 386–392, 2010.

FONTHAM ETH, Wolf AMD, Church TR, Etzioni R, Flowers CR, Herzig A, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. **CA Cancer J Clin**. 2020;70(5):321-46. doi: 10.3322/caac.21628

FORBES C, Jepson R, Martin-Hirsch P. Interventions target at women to encourage the uptake of cervical screening. **Cochrane Database Syst Rev**. 2002;(3): CD002834.

FRANCO EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. **CMAJ**. 2001;164(7): 1017-25.

FREITAS HG, THULLER LCS. Monitoramento externo da qualidade dos exames citopatológicos cervicais realizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no estado de Mato Grosso do Sul. **Rev. Bras.Ginecol.Obstet**. 34(8). Agosto 2012.

GALVÃO EFB, SILVA MJM, ESTEVES FAM, PERES AL. Frequency of unsatisfactory samples of preventive exams of cervical câncer in Pernambuco, Brazil. 2015;29(2):51-6.

GIRIANELLI, V. R; GAMARRA, C. J; SILVA, G. A. Os grandes contrastes na mortalidade por câncer do colo uterino e de mama no Brasil Disparities in cervical

and breast cancer mortality in Brazil. **Rev Saúde Pública**, v. 48, n. 3, p. 459–467, 2014.

GOPU, P. et al. Updates on systemic therapy for cervical cancer. **The Indian journal of medical research**, v. 154, n. 2, p. 293–302, ago. 2021. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35295013>>.

GULLO, C. E. et al. Results of a control quality strategy in cervical cytology. Einstein (Foram Paulo), v. 10, n. 1, p. 86–91, mar. 2012. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082012000100018&lng=en&tling=en>.

GUTIÉRREZ-HOYA, A.; SOTO-CRUZ, I. NK Cell Regulation in Cervical Cancer and Strategies for Immunotherapy. *Cells*, v. 10, n. 11, p. 3104, 10 nov. 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2073-4409/10/11/3104>>.

HALDORSEN, I. S. et al. What Is the Role of Imaging at Primary Diagnostic Work-Up in Uterine Cervical Cancer? **Current Oncology Reports**, v. 21, n. 9, p. 77, 29 set. 2019. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s11912-019-0824-0>>.

HAMMER, A. et al. [Screening, diagnostics, and treatment of cervical cancer in pregnancy]. **Ugeskrift for læger**, v. 184, n. 35, 29 ago. 2022. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36065856>>.

HARRISON, W.N. et al. The impact of the introduction of liquid based cytology on the variation in the proportion of inadequate samples between GP practices. **BMC Public Health**, v.7,2007. <https://doi.org/10.21877/2448-3877.201700534>.

HU, Z.; MA, D. The precision prevention and therapy of HPV-related cervical cancer: new concepts and clinical implications. *Cancer Medicine*, v. 7, n. 10, p. 5217–5236, out. 2018. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.1501>>.

HUANG, H. et al. Prognostic Value of Preoperative Systemic Immune-Inflammation Index in Patients with Cervical Cancer. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 3284, 1 mar. 2019. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-019-39150-0>>.

IARC. Cervical cancer awareness month 2022. Disponível em: <<https://www.iarc.who.int/infographics/cervical-cancer-awareness-month-2022>>. Acesso em: 7 set. 2023.

INCA. Estimativa/2020 - Cancer Incidence in Brazil 2019. Disponível em: <www.inca.gov.br/estimativa/estado-capital/brasil>. Acesso em: 22 jul. 2023a.

INCA. Instituto Nacional de Câncer. Ficha técnica de indicadores relativos às ações de controle do câncer do colo do útero. p. 16, 2014.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Manual de gestão da qualidade para laboratório de citopatologia. 2. ed. Rio de Janeiro: INCA; 2016. 160 p

INCA. Instituto Nacional de Câncer. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero-2. Ed. ver atual.-Rio de Janeiro:INCA;2016

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2023: incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em:<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>. Acesso em: 28 novembro 2022.

INCA. Instituto Nacional de Cancer Jose Alencar Gomes da Silva. **Atlas on-line de mortalidade**. [Rio de Janeiro: INCA, 2020a]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb>. Acesso em: 1 ago. 2022.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Cervix cancer screening. Lyon, 2005. (IARC handbooks of cancer prevention, v. 10).

IRION, C.I.; BUFFON, A. Avaliação da adequabilidade das amostras de exames citopatológicos realizados em um laboratório de Porto Alegre-RS no ano de 2005.**RBAC**. v.41, n.3,2009. Disponível em: http://www.sbac.org.br/pt/pdfs/rbac/rbac_41_03/11.pdf.

JAKOBCZNSKI, J., Frighetto, M., Perazzoli, M., Dambrós, B.P., Dallazem, B., & Kirschnick, A. (2018). Capacitação dos profissionais de saúde e seu impacto no rastreamento de lesões precursoras do câncer de colo uterino.

JANSEN EEL, Zielonke N, Gini A, Anttila A, Segnan N, Vokó Z, et al. Effect of organised cervical cancer screening on cervical cancer mortality in Europe: a systematic review. **Eur J Cancer**. 2020; 127:207-23. doi: 10.1016/j.ejca.2019.12.013

- KANBER, Y., Charbonneau, M. e Auger, M. (2015), Papanicolaou com anormalidades de células glandulares: foram detectados por pré-triagem rápida? **Citopatologia do Câncer**, 123: 739-744. <https://doi.org/10.1002/cncy.21601>
- KHAN, S. R.; ROCKALL, A. G.; BARWICK, T. D. Molecular imaging in cervical cancer. The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging: official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] **Section of the Society of...**, v. 60, n. 2, p. 77–92, jun. 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26859085>>.
- KYRGIU, M.; MITRA, A.; MOSCICKI, A.-B. Does vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? **Translational Research**, v. 179, p. 168–182, jan. 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1931524416301098>>.
- LEMP, J. M. et al. Lifetime Prevalence of Cervical Cancer Screening in 55 Low- and Middle-Income Countries. **JAMA**, v. 324, n. 15, p. 1532–1542, 20 out. 2020. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33079153>>.
- LI, H.; WU, X.; CHENG, X. Advances in diagnosis and treatment of metastatic cervical cancer. **Journal of Gynecologic Oncology**, v. 27, n. 4, p. 1–30, 2016. Disponível em: <<https://ejgo.org/DOLx.php?id=10.3802/jgo.2016.27.e43>>.
- LOPEZ, M. S. et al. Cervical cancer prevention and treatment in Latin America. *Journal of Surgical Oncology*, v. 115, n. 5, p. 615–618, abr. 2017. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/d/10.1002/jso.24544>>.
- MACINKO, J.; MENDONÇA, C. S. Estratégia Saúde da Família, um forte modelo de Atenção Primária à Saúde que traz resultados. **Saúde em Debate**, v. 42, n. spe1, p. 18–37, 2018.
- MANRIQUE, EJC; SOUZA, NLA; TAVARES SBN; ZEFERINO LC; AMARAL, R. Desempenho da metodologia de revisão rápida de 100% em esfregaços citopatológicos do colo do útero com e sem informações clínicas. **Rev. Inst. Adolfo Lutz**, v.71, n.1, p.172-7,2012.
- MARTH, C. et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v. 28, p. iv72–iv83, jul. 2017. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419421480>>.

MARTÍNEZ-RODRIGUEZ, F. et al. Understanding Cervical Cancer through Proteomics. *Cells*, v.10, n., 8, p.1854, 22 jul. 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2073-4409/10/8/1854>>.

MAYADEV, J. S. et al. Global challenges of radiotherapy for the treatment of locally advanced cervical cancer. **International Journal of Gynecologic Cancer**, v. 32, n. 3, p. 436–445, 7 mar. 2022. Disponível em: <<https://ijgc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ijgc-2021-003001>>.

MCGRAW, SL.; FERRANTE JM. Update on prevention and Screening of cervical câncer. **World J Clin Oncol**.2014;5(4):744-52.doi:<https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i4.744>

MEZEI, A. K. et al. Cost-effectiveness of cervical cancer screening methods in low- and middle-income countries: A systematic review. **International Journal of Cancer**, v. 141, n. 3, p. 437–446, 1 ago. 2017. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.30695>>.

MILLER, A. B. et al. Report on consensus conference on cervical cancer screening and management. *International Journal of Cancer*, New York, v. 86, n. 3, p. 440-447, 2000.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Prevenção do câncer do colo do útero. Manual Técnico para Laboratórios: 2002. Brasília (DF); 2002.

MOHAN, G.; CHATTOPADHYAY, S. Cost-effectiveness of Leveraging Social Determinants of Health to Improve Breast, Cervical, and Colorectal Cancer Screening. **JAMA Oncology**, v. 6, n. 9, p. 1434, 1 set. 2020. Disponível em:

MORAIS, L. S. F., et al. Performace of Laboratories after 10 years of Participating in External Quality Monitoring in Cervical Cytology. *Acta Cytologica*, n.66, v.3, p.01-08,2020. Disponível em:<https://doi.org/10.1159/000502433>.

MOURA, Lívia de Lima; CODEÇO, Cláudia Torres; Luz, Paula Mendes. Cobertura da vacina papilomavírus humano (HPV) no Brasil: heterogeneidade espacial e entre coortes etárias. *Revista brasileira de epidemiologia*, v.24, p.e210001,2020.

MUSUNURU, H. et al. Advances in management of locally advanced cervical cancer. **Indian Journal of Medical Research**, 2022.

Disponível em: <<http://www.ijmr.org.in/preprintarticle.asp?id=337057;type=0>>.

NAGAO, Y. et al. Clinical effects of cervical conization with positive margins in cervical cancer. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 23288, 2 dez. 2021. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-021-02635-y>>.

NARASIMHAMURTHY, M.; KAFLE, S. U. Cervical cancer in Nepal: Current screening strategies and challenges. *Frontiers in Public Health*, v. 10, p. 1–30, 17 nov. 2022. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2022.980899/full>>.

NAYAR R, WILBUR DC, editores. Sistema Bethesda para relato de citologia cervical: definições, critérios e notas explicativas. 3.ed. Foram Paulo: Livromed Paulista; 2018.

OLIVEIRA, Maria Clara; DEL BIANCO, Débora; SALERNO, Mateus Esteva Monteiro; CARTAXO, Higor Braga. Câncer de Colo do Útero: uma análise da taxa de mortalidade e dos custos financeiros no SUS entre 2018 e 2022. **Journal of Social Issues and Health Sciences (JSIHS)**, [S. l.], v. 1, n. 5, 2024. DOI: 10.5281/zenodo.13150644. Disponível em: <https://ojs.thesiseditora.com.br/index.php/jsihs/article/view/62>. Acesso em: 5 set. 2024.

OLUSOLA, P. et al. Human Papilloma Virus-Associated Cervical Cancer and Health Disparities. *Cells*, v. 8, n. 6, p. 622, 21 jun. 2019. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2073-4409/8/6/622>>.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. OMS: Genebra; 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107> Acesso em 17 de maio de 2021.

PASKEH, M. D. A. et al. Cervical cancer progression is regulated by SOX transcription factors: Revealing signaling networks and therapeutic strategies. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 144, p. 112335, dez. 2021. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753332221011197>>.

PATEL, C. et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Eurosurveillance*, v. 23, n. 41, 11 out. 2018.

PAULA, AC. et al. Indicadores do monitoramento interno da qualidade dos exames citopatológicos do Laboratório Clínico da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO). *RBAC*. 2017; 49(2):200-5.

PILLERON, S. et al. Cervical cancer burden in Latin America and the Caribbean: Where are we? **International journal of cancer**, v. 147, n. 6, p. 1638–1648, 15 set. 2020.

PLEWKA, J. et al. Avaliação dos indicadores de qualidade de laboratórios de citopatologia cervical. *Ver Inst. Adolfo Lutz*. 2014; 73(2):140-147, <https://doi.org/10.18241/0073-98552014731599>.

PODDAR, P.; MAHESHWARI, A. Surgery for cervical cancer: consensus & controversies. *Indian Journal of Medical Research*, 2022.

PREFEITURA MUNICIPAL DE MANAUS. Prefeitura terá Laboratório de Especialidades e controle de qualidade em exames de colo de útero. Disponível em: <<https://www.manaus.am.gov.br/noticias/manaus/prefeitura-tera-laboratorio-de-especialidades-e-controle-de-qualidade-em-exames-de-colo-de-uterio/>>. Acesso em: 27 ago. 2023.

RAJARAM, S.; GUPTA, B. Screening for cervical cancer: Choices & dilemmas. *Indian Journal of Medical Research*, 2022. Disponível em: <<http://www.ijmr.org.in/preprintarticle.asp?id=331715;type=0>>.

REIS, A.P.A. Exam pap. cervical câncer:diagnosis of a situation Centre of Referência. **Ciência Et Práxis**; v.8, n.16;(2015)

REVATHIDEVI, S. et al. APOBEC: A molecular driver in cervical cancer pathogenesis. **Cancer Letters**, v. 496, p. 104–116, jan. 2021. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304383520305036>>.

RONCO, G. et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. **The Lancet**, v. 383, n. 9916, p. 524–532, fev. 2014. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673613622187>>.

SADAN, O. et al. Treatment of high-grade squamous intraepithelial lesions: A “see and treat” versus a three-step approach. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 131, n. 1, p. 73–75, mar. 2007. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301211506000418>>.

SAWAYA, G. F.; SMITH-MCCUNE, K. Cervical Cancer Screening. **Obstetrics & Gynecology**, v. 127, n. 3, p. 459–467, mar. 2016. Disponível em: <<https://journals.lww.com/00006250-201603000-00006>>.

SEMSA. Plano Municipal de Saúde de Manaus 2018–2021. Disponível em: <<https://semsa.manaus.am.gov.br/wp-content/uploads/2019/04/Plano-Municipal-de-Saúde-de-Manaus-2018-2021.pdf>>. Acesso em: 20 jul. 2023.

SHEN, Z. et al. Re-Irradiation for Recurrent Cervical Cancer: A State-of-the-Art Review. **Current Oncology**, v. 29, n. 8, p. 5262–5277, 25 jul. 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1718-7729/29/8/418>>.

SHIM, J. E. et al. Effect of Quality Control Program in Surgical Management of Early Cervical Cancer. **Journal of Korean Medical Science**, v. 36, n. 45, p. 1–30, 2021. Disponível em: <<https://jkms.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2021.36.e316>>.

SHRESTHA, A. D. et al. Cervical Cancer Prevalence, Incidence and Mortality in Low and Middle Income Countries: A Systematic Review. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, v. 19, n. 2, p. 319–324, 26 fev. 2018. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29479954>>.

SIMÕES, C. de S.; MARINHO, L. N.; MAIA, S. V. Diagnóstico Laboratorial das Lesões Precursoras do Câncer de Colo do Útero: Revisão sistemática / Laboratory Diagnosis of Precursor Lesions of Cervical Cancer: Systematic Review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 4, p. 15534–15558, 21 jul. 2021. Disponível em:

<<https://brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/33247>>.

SINGH, D. et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. **The Lancet Global Health**, v. 11, n. 2, p. e197–e206, fev. 2023. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214109X22005010>>.

SOUSA, G. A. de et al. Linha de Cuidado do Câncer do Colo do Útero no Amazonas: uma Análise da Prevenção ao Tratamento de Lesões Precursoras. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 67, n. 3, 22 jul. 2021a. Disponível em: <<https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/1282>>.

SPECK NMG, CARVALHO JP. Dossiê de estratégias do rastreamento do câncer de colo uterino no Brasil. Foram Paulo: FEBRASGO; 2018 [cited 2019 Dec 15]. Available from: https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/download/167_d8aac29103a80d079e7031cf127c72d6#:~:text=Baseado%20em%20revis%C3%A3o%20extensa%20de,o%20rastreamento%20baseado%20em%20citologia

STEFAN, D. C. et al. Targeting elimination of cervical cancer by 2030: a baseline assessment in six African countries—part II. *ecancermedicalscience*, v. 16, 7 out. 2022. Disponível em: <<https://ecancer.org/en/journal/article/1454-targeting-elimination-of-cervical-cancer-by-2030-a-baseline-assessment-in-six-african-countries-part-ii>>.

SU, B. et al. The relation of passive smoking with cervical cancer. *Medicine*, v. 97, n. 46, p. e13061, nov. 2018. Disponível em: <<https://journals.lww.com/00005792-201811160-00018>>.

SUNDSTRÖM, K.; ELFSTRÖM, K. M. Advances in cervical cancer prevention: Efficacy, effectiveness, elimination? *PLOS Medicine*, v. 17, n. 1, p. e1003035, 28 jan. 2020. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1003035>>.

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A**

Cancer Journal for Clinicians, v. 71, n. 3, p. 209–249, 4 maio 2021. Disponível em: <<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>>.

TALLON, B. et al. Tendências da mortalidade por câncer de colo no Brasil em 5 anos (2012-2016). *Saúde em Debate* [online]. v. 44, n. 125 [Acessado 5 setembro 2024], pp. 362-371. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0103-1104202012506>>

TAVARES, SBN, Amaral RG, Manrique EJC, Sousa NLA, Albuquerque ZBP, Zeferino LC. Controle da Qualidade em Citopatologia Cervical: Revisão de Literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**. 2007; 53(3): 355-364

THULER, L. C. S.. Mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 30, n. 5, p. 216–218, maio 2008.

UNITS, B. H. Cobertura do citopatológico do colo uterino em Unidades Básicas de Saúde da Família. v. 4, 2011.

VALE DB, Teixeira JC, Bragança JF, Derchain S, Sarian LO, Zeferino LC. Elimination of cervical cancer in low- and middle-income countries: Inequality of access and fragile healthcare systems. **Int J Gynaecol Obstet**. 2021;152(1):7-11. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13458>

VIANA, J. N. et al. Determinantes sociais da saúde e prevenção secundária do câncer do colo do útero no Estado do Amazonas, Brasil. *Medicina (Ribeirão Preto)*, v. 52, n. 2, p. 110–20, 2019a. Disponível em: <<https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/159712>>.

VOLKOVA, L. V.; PASHOV, A. I.; OMELCHUK, N. N. Cervical Carcinoma: Oncobiology and Biomarkers. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 22, p. 12571, 22 nov. 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/22/22/12571>>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cancer control: knowledge into action: WHO guide for effective programmers [Internet]. Geneva: WHO; 2007. [cited 2018 Mar 21]. 56 p. (module; 2). Available from: www.who.int/cancer/modules/Prevention%20Module.pdf

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all. Geneva: World Health Organization, 2020. Disponível em: [https:// www.who.int/publications/i/item/who-report-on-](https://www.who.int/publications/i/item/who-report-on)

cancer-setting-priorities-investing-wiselyand-providing-care-for-all. Acesso em: 21 dez. 2020

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO;2002. National cancer control programmes: policies and managerial guidelines. – 2nd ed. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/42494>>. Acesso em: 7 set. 2023.

XUE, P.; NG, M. T. A.; QIAO, Y. The challenges of colposcopy for cervical cancer screening in LMICs and solutions by artificial intelligence. *BMC Medicine*, v. 18, n. 1, p. 169, 3 dez. 2020. Disponível em: <<https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-020-01613-x>>.

ZEFERINO LC, Bastos JB, Vale DBAP, Zanine RM, Furtado de Melo YLM, Pereira Primo WQS, et al. Guidelines for HPV-DNA testing for cervical cancer screening in Brazil. **Rev Bras Ginecol Obstet**. 2018;40(6):360-8. doi: 10.1055/s-0038-1657754.

ZHANG, S.; BATUR, P. Human papillomavirus in 2019: An update on cervical cancer prevention and screening guidelines. **Cleveland Clinic Journal of medicine**, v. 86, n. 3, p. 173–178, mar. 2019. Disponível em:

ZHOU, C. et al. Identification of pyroptosis-related signature for cervical cancer predicting prognosis. *Aging*, v. 13, n. 22, p. 24795–24814, 30 nov. 2021. Disponível em: <<https://www.aging-us.com/lookup/doi/10.18632/aging.203716>>.

ZONTA, R. et al. Rastreamento, check-up e prevenção quaternária. Florianópolis: UFSC, 2017.

ZOU, Z. et al. Domestic HPV vaccine price and economic returns for cervical cancer prevention in China: a cost-effectiveness analysis. **The Lancet Global Health**, v. 8, n. 10, p. e1335–e1344, out. 2020. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214109X20302771>>.

ANEXO



AUTORIZAÇÃO Nº 23/2024 – ESAP/SEMSA

Manaus, 04 de junho de 2024.

TERMO DE AUTORIZAÇÃO E COMPROMISSO DO PESQUISADOR

Declaramos para os devidos fins que a Escola de Saúde Pública de Manaus – ESAP autoriza a realização no âmbito da Secretaria Municipal de Saúde – SEMSA da seguinte pesquisa:

Título:	Impacto da Implementação do Método de Controle de Qualidade interno (R10) em exames citopatológicos do laboratório municipal de Manaus.		
Pesquisador(a) Responsável:	Rita de Cássia Alencar Reffert		
Instituição:	Universidade Federal do Amazonas		
Período da pesquisa de campo:	20/06/2024 a 20/12/2024	Local da pesquisa:	Laboratório Municipal de Especialidades Professor Sebastião Ferreira Marinho
Nº do Parecer:	6.854.281	Comitê de Ética em Pesquisa	Universidade Federal do Amazonas
Dados solicitados	Dados do Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO) dos exames realizados no período de 2007 a 2020, do Sistema de Informação do Câncer (SISCAN) para os exames realizados em 2021 e registros interno do laboratório (Livro de Controle Positivo).		

(O)A Pesquisador(a) se compromete:

1. Apresentar cópia deste documento ao gestor do local de abrangência da pesquisa;
2. Garantir a não interferência no processo de trabalho do local de abrangência da pesquisa;
3. Desenvolver a pesquisa sem ônus para esta Secretaria, ou seja, é vedada a utilização de recursos humanos, material de expediente e outros;
4. Manter sigilo das informações e identificação dos sujeitos e cenários da pesquisa, sobretudo, quanto à divulgação em mídias sociais;
5. Assegurar que os resultados obtidos serão tratados conforme prevê a Resolução CNS nº 466/2012 e suas complementares;
6. Fazer referência, nos agradecimentos, ao apoio prestado pela Secretaria Municipal de Saúde em todas as formas de divulgação, como nas publicações científicas e nos trabalhos apresentados em eventos de qualquer natureza e meio de comunicação;
7. **Apresentar os resultados da pesquisa na Mostra de Pesquisa Científica da Secretaria**, que ocorre anualmente, sob pena de inviabilizar a execução de novas pesquisas; bem como enviar o resumo do trabalho de pesquisa para os anais do referido evento.

Salientamos que esta autorização deferida pelo **Comitê Científico** é voluntária, podendo a qualquer momento serem solicitados esclarecimentos sobre a pesquisa que está sendo desenvolvida ou até mesmo ser revogada. Em caso de dúvidas, contatar este Nupes: (92) 98842-8247 ou nupes.semsa@pmm.am.gov.br.

Márcia Pinho Encarnação de Morais
efe do Núcleo de Pesquisa, Extensão e Inovação
NUPES/ESAP/SEMSA

gov.br Documento assinado digitalmente
RITA DE CASSIA ALENCAR REFFERT
Data: 04/06/2024 22:06:28-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Pesquisador(a) Responsável

CPF

Local / Data