

**INSTITUTO NACIONAL DE ENSINO SUPERIOR E PESQUISA
CENTRO DE CAPACITAÇÃO EDUCACIONAL- CCE**

KEYLLA WALESCA DA SILVA SANTIAGO

**FATORES QUE COMPROMETEM A QUALIDADE DAS AMOSTRAS
CITOPATOLÓGICAS NO RASTREIO DO CÂNCER CERVICAL**

RECIFE

2018

KEYLLA WALESKA DA SILVA SANTIAGO

**FATORES QUE COMPROMETEM A QUALIDADE DAS AMOSTRAS
CITOPATOLÓGICAS NO RASTREIO DO CÂNCER CERVICAL**

Monografia apresentada ao Instituto Nacional de Ensino Superior e Pesquisa e ao Centro de Capacitação Educacional, como exigência do Curso de Pós-graduação Lato Sensu em Citologia Clínica.

Orientador (a): Prof^ª. Dr^ª. Adrya Lúcia Peres

RECIFE

2018

KEYLLA WALESKA DA SILVA SANTIAGO

**FATORES QUE COMPROMETEM A QUALIDADE DAS AMOSTRAS
CITOPATOLÓGICAS NO RASTREIO DO CÂNCER CERVICAL**

Monografia apresentada ao Instituto Nacional de Ensino
Superior e Pesquisa e ao Centro de Capacitação
Educativa, como exigência do Curso de Pós-graduação
Lato Sensu em Citologia Clínica.

Recife, de de 2018.

EXAMINADOR (ES):

Nome: _____

Titulação: _____

Nome: _____

Titulação: _____

PARECER FINAL:

RECIFE

2018

“Á minha amada Eugênia Ferreira da Silva, “in memoriam”, pela imensa dedicação na construção de minha educação “.

AGRADECIMENTOS

A Deus e a todos os Seres de Luz Divinos, pela dádiva da inspiração na incrível jornada da vida, em direção a um propósito maior.

Aos meus amados pais e a minha amada irmã, por sempre acreditarem em mim e pelo apoio ao longo de minha vida.

À toda minha família, pela compreensão dos momentos de ausência.

À Prof^a. Dr^a. Adrya Lúcia Peres, por ter aceitado o desafio do meu tema e orientá-lo com tanto esmero.

As queridas amigas, Erlene Roberta, Aline Monick, Solange, Ana Isabel e Rosa Regina, pela compreensão e pelo carinho de sempre.

A Antônio Novaes, pelo incentivo e pela parceria de sempre nessa conquista.

A Mariêta Pernambuco, Brena, Tatiana e Ricardo, pela ajuda espontânea e pelas palavras de incentivo e confiança; A Dra. Rosângela e a Cida, pelo acolhimento e pela oportunidade de desenvolver mais de minhas habilidades no âmbito profissional.

A todo Corpo Docente do Centro de Capacitação Educacional, que com maestria, oportunizaram-me um aprendizado com graça e facilidade.

Ao Prof. Dr. Carlos Eduardo Queiroz, pelo incentivo na busca do conhecimento.

A todos os funcionários do CCE, pelo acolhimento, pela paciência e atenção para comigo durante todo o curso.

A todos colegas de turma, pessoas incríveis e singulares, indispensáveis durante todo o curso, no complemento da aprendizagem profissional e pessoal.

A todos àqueles que, de forma direta e/ou indiretamente, contribuíram emanando suas energias e seus pensamentos positivos para a concretização deste projeto.

RESUMO

O câncer cervical aparece como um dos maiores problemas de saúde pública e é o quarto tipo de câncer mais comum entre as mulheres. O exame convencional cervical (Papanicolaou) é a principal estratégia utilizada nos programas de rastreamento mundialmente. Fatores relacionados à adequabilidade do material têm sido considerados responsáveis por resultados falsos-negativos, como a não representação de células endocervicais e/ou zona de transformação, presença de sangue, infiltrado leucocitário, artefatos de dessecação. Esses fatores usualmente retratam os erros na coleta que conduzirão para resultados falso-negativos associados também com erros de escrutínio e de interpretação dos diagnósticos. Dessa forma, considerando esses fatores que podem comprometer à adequabilidade da amostra citopatológica no rastreio do câncer cervical, o presente trabalho revisa a literatura e discute estudos sobre o tema.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer cervical, Exame Papanicolaou, controle de qualidade, falsos-negativos, monitoramento.

ABSTRACT

Cervical cancers appears as a major public health problem and is the fourth most common câncer among women. The convencional cervical smear test (Pap smear) is the main strategy of cervical cancer screening programs worldwide. Factors related to suitability of the sample have been considered as responsible for false-negative results, such as the non-representation of endocervical cells and/or transformation zone, the presence of blood, leukocyte infiltration and artifacts of attachment. These factors usually portray the errors of collection, which may also lead to false-negative results associated with scrutiny and diagnostics interpretation errors. Therefore, considering the factors that may compromise the cytopathological sample adequability in the screening of cervical cancer, this study reviews the literature and brings a discussion on studies on the subject.

KEY WORDS: cervical cancer, Pap smear, quality control, false-negatives, monitoring

LISTA DE SIGLAS

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BIREME- Biblioteca Regional de Medicina

CLIA- Clinical Laboratory Improvement Amendments

DST- Doenças Sexualmente Transmissíveis

HIV- Vírus da Imunodeficiência Humana

HPV- Papilomavírus humano

IARC- International Agency of Research Cancer

INCA- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

JEC- Junção escamo-colunar

LabMEQ- Laboratórios de Monitoramento Externo de Qualidade

MEDLINE- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

MEQ- Monitoramento Externo da Qualidade

MIQ- Monitoramento Interno da Qualidade

MS- Ministério da Saúde

QualiCito – Qualificação Nacional em Citopatologia na prevenção do câncer do colo do útero

SCIELO – Scientific Electronic Library Online

SUS- Sistema Único de Saúde

UFG- Universidade Federal de Goiás

Umeq- Unidade de Monitoramento Externo

WHO- World Health Organization

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS.....	08
1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	13
2.1 OBJETIVO GERAL.....	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
3 REVISAO BIBLIOGRAFICA.....	14
3.1 O CÂNCER DO COLO DO ÚTERO.....	14
4 O EXAME DE PAPANICOLAOU.....	16
5 FATORES QUE COMPROMETEM A QUALIDADE DAS AMOSTRAS CITOPATOLÓGICAS	18
6 CRITÉRIOS PARA ADEQUAÇÃO DAS AMOSTRAS CITOPATOLÓGICAS.....	19
6.1 AMOSTRA SATISFATÓRIA.....	19
6.2 AMOSTRA INSATISFATÓRIA.....	19
6.3 AMOSTRA REJEITADA.....	21
7 CONTROLE DE QUALIDADE DE UM LABORATÓRIO CITOPATOLÓGICO.....	22
7.1 MONITORAMENTO INTERNO DA QUALIDADE.....	23
7.2 MONITORAMENTO EXTERNO DA QUALIDADE.....	24
8 AÇÕES CORRETIVAS NA ABORDAGEM DOS RESULTADOS CITOPATOLÓGICOS FALSOS-NEGATIVOS.....	25
9 METODOLOGIA.....	29
10 CONCLUSÃO.....	30
11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32

1 INTRODUÇÃO

A citológica cérvico-vaginal é uma das técnicas mais utilizadas em medicina e em saúde pública. Em meados do ano de 1928, o greco-americano George Nicholas Papanicolaou e o patologista romeno Aureli Babès foram os primeiros a observar e relatar a presença de células cancerosas nos esfregaços cérvico-vaginais. No entanto, somente no ano de 1941, que o exame citopatológico é reconhecido como importante método citológico no diagnóstico do câncer de colo uterino (TEMPERINI, 2016).

A partir dessa nova descoberta, vários centros importantes de citologia foram fundados nos países de destaque econômico (nos Estados Unidos da América e no Canadá) porém, na década de 70, o método de Papanicolaou tornou-se grande alvo de críticas e questionamentos tornando-se relevante as várias publicações de artigos, dentre os quais, um artigo teve notoriedade ao descrever a morte de mulheres jovens por câncer cervical diagnosticado após um ou mais esfregaços falso-negativos (KOSS, 2014).

Diante disso, o Congresso dos Estados Unidos promulgou um sistema de normas e conhecido como Lei de Melhoria dos Laboratórios Clínicos (CLIA, *Clinical Laboratory Improvement Act*), criada em 1988 e publicada em 1922, que, de modo detalhado, estabelece o que é necessário para garantir o desempenho ideal e o controle de qualidade das instituições que atuam neste seguimento (KOSS, 2014).

No momento presente, o câncer do colo do útero ganha destaque no cenário mundial por ocupar no *ranking* o segundo lugar das neoplasias causadoras de mortalidade na população feminina mundial, perdendo apenas para o câncer de mama, que abriga o primeiro lugar no cenário mundial das neoplasias, sendo caracterizado relevante problema de saúde pública (IARC, 2017; WHO,2017; GULLO,2012).

No Brasil, essa neoplasia trata-se do terceiro tumor mais frequente na população feminina, suplantado apenas pelo câncer de mama e do colorretal, e é a quarta causa de morte por câncer em mulheres, sendo o tipo mais comum em algumas áreas menos desenvolvidas do país, na qual concentra-se principalmente no grupo feminino acima dos 35 anos de idade (INCA, 2017).

O câncer uterino pode ser prevenido, e até mesmo curado se o diagnóstico for realizado precocemente. Essa patologia começa como uma lesão inicial, havendo um processo dessa doença que pode ou não vir a sofrer evolução no tempo entre 10 a 20 anos acontecendo de forma lenta, nesse espaço de tempo as ações preventivas são feitas com o propósito de impedir a evolução dessa patologia (SANTOS et al., 2012; CASARIN e PICCOLI, 2011).

O exame citopatológico de Papanicolaou emprega um dos principais instrumentos de triagem e é universalmente utilizado devido ao baixo custo, à sua eficácia e habilidade para o rastreamento de lesões precursoras do câncer do colo do útero; no qual ampliam-se as condições para o alcance da cura, chegando, em muitos casos, a sua totalidade e podendo ser tratado e acompanhado em nível ambulatorial (MINISTERIO DA SAÚDE, 2005).

Embora seja um exame difundido em todo mundo, esse método apresenta algumas vulnerabilidades que podem variar desde a erros de coleta e preparação da lâmina até a subjetividade na interpretação final dos resultados, podendo assim, comprometer a sua sensibilidade, que pode variar entre 30% a 87%; e especificidade com valor entre 86% a 100% (MANRIQUE *et al.*, 2009).

Para reduzir estas elevadas taxas devem somar esforços de todos os profissionais envolvidos na realização dos exames citopatológicos, o controle interno da qualidade pode ser realizado regularmente, começando pela coleta, já que o erro de coleta é responsável por aproximadamente 20% a 39% dos resultados falso-negativos e ocorre devido a não-representatividade ou escassez de células neoplásicas, fundo necrótico ou inflamação presentes nos esfregaços que podem prejudicar a análise abrangendo o monitoramento da adequabilidade da amostra (Ministério da Saúde. 2005b).

O esfregaço cérvico-vaginal considerado satisfatório apresenta células da região da junção escamo-colunar (JEC) em quantidades significativas, separadas, coradas e fixadas para permitir o fechamento de um diagnóstico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

A adequabilidade das amostras do exame de citologia cervical apresenta influência direta na eficiência do rastreamento do câncer de colo do útero e, com isso, a importância imperiosa da vigilância ocorre principalmente devido aos resultados falso-negativos. Suas principais causas foram relacionadas a erros

na coleta de material (62%), no escrutínio do esfregaço (16%) e na interpretação dos diagnósticos citopatológicos (22%) (GALVÃO,2015).

Os fatores associados com resultados falso-negativos têm sido investigados, porém continua sendo um desafio superá-los ou atenuar seus efeitos (MARTINS, 2009).

Ainda que existam normas estabelecidas de monitoramento da qualidade dos exames citopatológicos no país, um estudo recente mostrou que a maioria dos laboratórios brasileiros apresentam indicadores de qualidade abaixo do esperado (BORTOLON, 2012).

Face ao exposto, o presente estudo tem como objetivo identificar esses fatores, bem como as estratégias para evitá-los, e assim poder contribuir para a melhoria da qualidade da coleta dos exames cervícos-vaginais ao passo que aumenta o número de amostras adequadas para a análise citopatológica.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL:

Identificar os principais fatores que comprometem a qualidade dos exames citopatológicos cervicais.

2.2 ESPECÍFICOS:

Verificar os fatores que comprometem as amostras quanto à realização na coleta do exame citopatológico;

Reconhecer os fatores relacionados aos processamentos laboratoriais que podem comprometer a qualidade das amostras citológicas a serem analisadas;

Identificar os sistemas de monitoramento da qualidade dos exames citopatológicos;

Assinalar ações que colaboram com a citologia clínica para reduzir os resultados falsos negativos.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 O câncer do colo do útero

O colo do útero é a porção inferior do útero onde se encontra a abertura do órgão, localizando-se no fundo da vagina. O colo do útero separa os órgãos internos e externos da genitália feminina estando mais exposto ao risco de doenças e alterações relacionadas ao ato sexual. As células que compõem o colo uterino podem sofrer agressões responsáveis por desencadear diversas alterações que a longo prazo podem produzir o câncer do colo do útero (RIBAS, 2011).

Em controvérsia com outros tipos de cânceres, essa neoplasia tem início na forma de uma lesão precursora, que pode ou não evoluir para um processo invasivo no decorrer de um período de 10 a 20 anos, no qual esse intervalo de tempo, relativamente longo, permite que ações preventivas sejam realizadas com o objetivo de romper a cadeia epidemiológica da doença (GONZAGA, 2013; SANTOS, et al. 2012).

O câncer do colo útero é o segundo tipo de câncer mais frequente, além de ser a segunda causa principal de morbimortalidade do câncer em mulheres do mundo, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 530 mil casos novos por ano são detectados, o qual caracteriza um importante problema de saúde pública (WHO, 2017).

Segundo as estimativas globais, essa neoplasia é a causa de 265 mil óbitos femininos anualmente, no qual 85% dos óbitos são registrados nos países em desenvolvimento (WHO, 2017; GONÇALVES, 2017; COSTA, MOLP 2015).

No Brasil, o câncer do colo do útero ocupa a terceira colocação no *ranking* das neoplasias, suplantado apenas pelo câncer de mama e do colorretal, e é a quarta causa de morte por câncer em mulheres (INCA, 2017).

O país avançou na sua capacidade de realizar diagnóstico precoce dos casos, no entanto, estimativas apontavam para 16.340 novos casos da doença em 2017, ou seja, o risco estimado é de 15,85 casos a cada 100 mil mulheres acometidas. A Região Norte destaca-se por apresentar a maior incidência de

casos do país (23,97/100 mil); o Nordeste, por sua vez, ocupa a segunda posição de casos (19,49/100 mil) seguida da Região Centro-Oeste (20,72/100 mil); a Região Sudeste está localizada na terceira posição (11,3/100 mil) e, ocupa a quarta posição de casos no Brasil, a Região Sul (15,17/100 mil) (INCA, 2017).

Nos países subdesenvolvidos há uma maior incidência do câncer do colo do útero o programa voltado à prevenção e detecção é menos eficiente se comparado com outros países onde realizam programas iguais. As mortes ocorridas pelo câncer do colo do útero podem ser impedidas. Devido seu desenvolvimento lento, consistindo em estratégias que diminuem as mortalidade e consequências psicológicas e sociais do câncer uterino (FILHO,2011).

Os espectros dos fatores de risco para a mulher desenvolver o câncer cervical são inúmeros, dentre eles: a idade, imunidade, genética, situação conjugal, baixa condição socioeconômica, infecção cervical crônica, deficiências nutricionais (baixa ingestão de vitamina A e C), higiene íntima inadequada, radiação ionizante, menstruação precoce e menopausa tardia, início precoce da atividade sexual, multiplicidade de parceiros sexuais, uso de contraceptivos orais, infecção pelo HIV, multiparidade, tabagismo, alcoolismo e exposição ao Papilomavírus humano (HPV) têm sido apontados como fatores de risco significativos para o desenvolvimento dessa neoplasia (WHO, 2013; FERNANDES, 2009).

O Papilomavírus humano (HPV) é comum em todo o mundo e é responsável pela maioria dos cânceres de colo do útero. Com prevalência de 15 a 40% na população geral, a infecção cervical por HPV representa a doença sexualmente transmissível (DST) isolada mais frequente em todo o mundo. Embora a maioria das infecções por HPV não causem sintomas, em alguns casos podem ocorrer alterações celulares que evoluem para câncer cervical (JEMAL et al. 2010).

4 Exame de Papanicolaou

O exame de Papanicolaou, também conhecido como: citologia oncótica, citologia oncológica, citologia esfoliativa, *Pap Test* e até mesmo, exame preventivo, consiste na coleta de material citológico do colo do útero, sendo uma amostra coletada da parte externa (ectocérvice) e outra da parte interna (endocérvice) (INCA, 2010).

O exame preventivo é indolor, simples e rápido, podendo, em algumas situações, causar um pequeno desconforto que diminui se a mulher conseguir relaxar e se o exame for realizado com boa técnica e de forma delicada. Esse método foi desenvolvido em 1941, pelo médico George Papanicolaou para a identificação, ao microscópio, de células esfoliadas do colo uterino, atípicas, malignas ou pré-malignas (INCA, 2013).

Para que o teste permita a identificação de lesões malignas ou pré-malignas, ou seja, uma amostra satisfatória, o esfregaço cérvico-vaginal deve conter células representativas da região da ectocérvice e da endocérvice, preservadas e em número suficiente para o diagnóstico (INCA, 2010).

As células são coletadas na região do orifício externo do colo e canal endocervical, colocadas em uma lâmina transparente de vidro, coradas e levadas ao exame de microscopia, no qual, o profissional treinado poderá distinguir entre o que são células normais, as que se apresentam como evidentemente malignas e as que apresentam alterações indicativas de lesões pré-malignas (JONES et al., 2009).

A responsabilidade pela coleta de material cervical e confecção do esfregaço em mulheres sem queixa ou doença ginecológica, e pela realização das ações educativas, pode e deve ser do profissional de enfermagem, prévia e adequadamente treinado (FERNANDES, 2009).

O exame de Papanicolaou, mesmo após quase 70 anos de sua introdução, ainda é amplamente difundido devido a várias vantagens em relação a outros métodos, dentre elas destacam-se: redução de até 43% da incidência de câncer cervical; reduz em até 46% a mortalidade; sua alta especificidade de 97% a 100%; baixo custo; tolerável pelas pacientes; fácil aplicação a grandes populações (INCA, 2005).

Nos países onde os programas de prevenção de câncer de colo uterino, baseados no teste de Papanicolaou, foram implantados e administrados de forma contínua e disciplinada, os índices de prevalência dessa neoplasia tiveram redução bastante significativa (WHO, 2017).

Em contrapartida, ainda persistem desvantagens, tais como: baixa sensibilidade; grande quantidade de casos insatisfatórios e limitados por razões técnicas; depende de treinamento de coleta, fixação e preparo dos esfregaços (INCA, 2005).

No Brasil, o Ministério da Saúde preconiza o rastreamento em mulheres na faixa etária entre 25 e 64 anos de idade. Devido à longa evolução da doença, o exame pode ser realizado a cada três anos. Para maior segurança do diagnóstico, os dois primeiros exames devem ser anuais; uma vez que os resultados estiverem normais, sua repetição só será necessária após três anos (INCA, 2016).

5 Fatores que comprometem a qualidade das amostras citopatológicas

Fatores relacionados à adequação da amostra, como a presença de sangue, o infiltrado leucocitário e os artefatos de fixação nos esfregaços, em proporções que prejudicam a análise microscópicas dos esfregaços, têm sido considerados responsáveis por resultados falso-negativos nos exames cérvico-vaginais.

Devido às várias etapas pelas quais a amostra percorre até a obtenção do resultado do exame citopatológico, no que se diz, a variedade de tipos de pessoas, alguns erros e falhas podem acontecer. Tornando imprescindível aperfeiçoar os profissionais que realizam o exame, os motivos que interferem na interpretação dos exames, podem estar relacionados a carga excessiva na rotina de trabalho (AMÉRICO et al., 2010).

Por isso, é importante desenvolver a qualidade dos exames quanto ao rastreamento do câncer uterino, avaliando a habilidade dos profissionais que realizam o exame nas Unidades Básicas de Saúde (AZARA et al., 2014).

Para ter um rastreamento com êxito é essencial a qualidade do exame, quanto à coleta, o transporte das amostras e seu acondicionamento. Os responsáveis pelas coletas deverão garantir de ser capacitados para desempenhar as fases do procedimento com êxito e possuir todos os equipamentos fundamentais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

De acordo com as recomendações do Sistema de Bethesda (2001) e com a Nomenclatura Brasileira para laudos citopatológicos, alguns critérios foram elaborados para contribuir na uniformização da conduta pelo profissional responsável no momento da leitura microscópica das lâminas, bem como na avaliação da adequabilidade da amostra.

6 Critérios para adequação das amostras citopatológicas

6.1 Amostra Satisfatória:

A amostra é considerada satisfatória quando apresentar celularidade adequada, isto é, conter o número que pode variar entre 10.000 a 12.000 células por esfregaço, com células bem distribuídas, fixadas e coradas de maneira que permita a boa interpretação do caso. A representatividade ou não dos epitélios escamoso, glandular e metaplásico é informação obrigatória no laudo citopatológico, mas deixam de pertencer à esfera de responsabilidade dos profissionais que a interpretam (MINISTERIO DA SAÚDE, 2006).

A presença de células glandulares endocervicais e metaplásicas indica que a amostra foi tomada da junção escamo-colunar, local onde se situam a quase totalidade das lesões de colo uterino que o exame citopatológico objetiva detectar. Considerando amostras onde as células representativas da JEC estão ausentes, a amostra pode ser considerada adequada pelo médico solicitante uma vez que este é conhecedor de todas as informações clínicas referentes ao caso. Nestas situações é consenso que o exame deve ser repetido se a paciente pertencer a um grupo de risco para câncer de colo de útero (BARRÍOS-GARCÍA, 2012).

São considerados fatores de risco: multiplicidade de parceiros sexuais, início precoce da atividade sexual, alta paridade, imunossupressão, imunodeficiência e infecção pelo vírus do papiloma humano.

6.2 Amostra insatisfatória:

As amostras consideradas insatisfatórias são aquelas em que a leitura das lâminas está dificultada por um ou mais de um dos fatores apresentados no esfregaço cérvico-uterino, podendo ser na parte técnica ou de análise celulares, tais como:

- *Devido à ausência e/ou quantidade reduzida de células epiteliais escamosas* (Material acelular ou hipocelular): menos de 10% do esfregaço da lâmina;
- *Devido à presença de piócitos* (infiltrado leucocitário): em mais de 75% do esfregaço cérvico-vaginal;
- *Devido à presença de sangue* (hemorrágico): em 75% do esfregaço cérvico-vaginal;
- *Devido à presença de artefatos de dessecação*: em mais de 75% do esfregaço cérvico-vaginal;
- *Devido à contaminação externa*: presença de fungos de contaminação em mais de 75% do esfregaço cérvico-vaginal;
- *Devido à presença de superposição celular*: em mais de 75% do esfregaço cérvico-vaginal.

De acordo com as recomendações do Sistema de Bethesda (2001) e com Nomenclatura Brasileira para laudos citopatológicos, um esfregaço com mais de 75% de células escamosas (da região da ectocérvice) obscurecidas deve ser insatisfatório para a análise, caso não forem identificadas células normais. Entretanto, quando 50 a 75% das células escamosas apresentarem algum fator limitante, deverá ser descrito no laudo que a amostra é satisfatória para a análise oncológica, porém parcialmente obscurecida, fornecendo demais informações necessárias que descrevam sobre a qualidade do esfregaço ao responsável pela coleta (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Vale salientar, que os fatores hormonais influenciam diretamente na amostra analisada. Sendo assim, a mulher que realiza a coleta cérvico-vaginal na segunda fase menstrual, mesmo sem o processo de inflamação, será possível observar um aumento de neutrófilos no esfregaço. As hemácias mal e bem preservadas também podem estar associadas a uma rigorosa inflamação sendo mais frequentes nas mulheres no fim do período menstrual, bem como na menopausa por apresentar o epitélio atrofiado (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Deverá ser evitado o uso de espermicidas, lubrificantes e medicamentos vaginais nas 48 horas que antecedem a coleta, pois estes recobrem as células o que dificulta na análise microscópica, afetando a amostra quanto a sua

qualidade no exame, nestas situações a paciente deverá ser encaminhada e orientada a coleta (MINISTERIO DA SAÚDE, 2012).

No período menstrual a paciente não poderá realizar o exame citopatológico, devido à frequência de sangue impossibilitando o diagnóstico. Após o quinto dia do término da menstruação, a paciente é orientada a retornar ao serviço e realizar a coleta do exame citopatológico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

6.3 Amostra rejeitada:

A rejeição da amostra ocorre quando a amostra não estiver adequadamente identificada (erro ou ausência de identificação) e/ou ainda, lâmina danificada durante o transporte, direcionada ao exame laboratorial sendo emitido laudo descrevendo tal situação (MINISTÉRIO DA SAUDE, 2006).

7 Controle de Qualidade de um Laboratório Citopatológico (CQ)

Em conformidade com a legislação brasileira (RDC 302/2005 ANVISA), os programas de controle interno e externo da qualidade devem ser implementados e executados nos laboratórios clínicos, com o propósito de detectar erros diagnósticos, contemplando todas as etapas do processo, sobretudo no que se refere à diminuição de resultados falsos-negativos. Sendo assim, esses programas visam melhorar a acurácia e a confiabilidade dos laudos citopatológicos (MINISTERIO DA SAÚDE, 2005).

Atualmente, os métodos de avaliação recomendados pela Portaria N° 3.388, de 30 de dezembro de 2013, que redefinem a qualificação nacional em citopatologia na prevenção do câncer do colo do útero, são chamados de QualiCito (MINISTERIO DA SAUDE, 2013).

No âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas é realizada a revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos; revisão rápida de 100% dos esfregaços negativos e insatisfatórios; pré-escrutínio rápido de todos os esfregaços e revisão dos esfregaços selecionados com base em critérios clínicos de risco, contidos no Manual de Gestão da Qualidade para Laboratório de Citopatologia. (MINISTERIO DA SAUDE, 2013).

A partir da publicação da Portaria no 3.388, os laboratórios que realizam a primeira leitura do exame preventivo (laboratório de origem) passaram a ser denominados de Laboratório Tipo I; as Unidades de Monitoramento Externo da Qualidade Umeq (laboratórios revisores) passaram a ser denominadas Laboratório Tipo II (INCA, 2012).

Por fim, no Manual de Gestão da Qualidade para Laboratório Citopatológico, são abordados alguns tópicos dentre eles se encontram: desenvolver uma política para a indução de escala de produção de exames citopatológicos como estratégia de melhoria de expertise técnica; reestruturar e implantar o Programa de Monitoramento Interno de Qualidade e o Monitoramento Externo da Qualidade do exame citopatológico; qualificar a coleta do exame colpocitológico por meio de estratégias de educação permanente para os profissionais da rede básica; ampliar a oferta de cursos de formação de

técnicos em citologia através do Programa de Formação de Profissionais de Nível Médio para a Saúde (Profaps) (MINISTERIO DA SAÚDE, 2013).

7.1 Monitoramento Interno da Qualidade (MIQ)

O Monitoramento Interno da Qualidade (MIQ) corresponde a um sistema de controle da qualidade dos exames realizados através da avaliação de critérios que monitoram as amostras quando são enviadas ao laboratório até a emissão do laudo citopatológico, o qual permite a identificação de falhas, proporcionando melhorias e medidas corretivas (BORTOLON, 2012).

De acordo com controle interno da qualidade, na revisão com base em critérios clínicos, revisão rápida de 100%, o re-escrutínio ou o pré-escrutínio rápido apresentaram melhor desempenho, pois foram também avaliados, posteriormente, em exames de rotina. Em países como Canadá e Reino Unido, a revisão rápida de 100% das lâminas é feita nos laboratórios rotineiramente (MANRIQUE, 2007). No Brasil, no estado de Goiás, o Laboratório Rômulo Rocha da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás (UFG) também realiza igualmente este método de monitoramento (DE PAULA, 2017).

Portanto, os principais componentes para o sistema de MIQ são: desenvolver e implantar um sistema de indicadores de qualidade; monitorar volume de trabalho; revisar os exames colpocitológicos: revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos, insatisfatórios e positivos; revisão rápida de esfregaços negativos; pré-escrutínio de todos os esfregaços; correlacionar os resultados dos exames citopatológicos com os resultados histológicos; analisar os resultados discrepantes; registrar as rotinas e procedimentos; auditorias internas; estabelecer programas de educação continuada.

Ademais, alguns desafios ainda persistem em relação ao monitoramento dos laboratórios clínicos, principalmente, no que consiste na implementação desse tipo de monitoramento nos laboratórios considerados de menores porte, resultando na demora da adequação em sua rotina (CARDOSO, 2011).

7.2 Monitoramento Externo da Qualidade (MEQ)

O Monitoramento Externo da Qualidade tem por objetivo a avaliação de diferentes formas do produto final e é realizado por pessoas externas ao laboratório de origem. Seus objetivos são: avaliar o desempenho e a qualidade dos laboratórios; revisar os exames negativos e positivos pré-selecionados, com o objetivo de reduzir os resultados falso-negativos e falso-positivos; aumentar a eficiência do processo de realização dos exames citopatológicos reduzindo os custos; certificar os exames citopatológicos (MINISTERIO DA SAÚDE, 2013).

O controle externo da qualidade aplicado em laboratórios da rede pública é praticado pelos Laboratórios de Monitoramento Externo de Qualidade (LabMEQ). Este serviço tem como finalidade padronizar os critérios citomorfológicos; reduzir o percentual de resultados falsos-negativos e falsos-positivos, e, conseqüentemente, melhorar os indicadores de qualidade dos exames e promover a educação continuada de profissionais que atuam na realização dos exames citopatológicos (MINISTERIO DA SAUDE, 2013).

Considerando que os controles de qualidade internos e externos de um laboratório de citologia clínica diminui as taxas de resultados falso-negativos, torna-se necessária a padronização metodológica da execução de exames nessa área do laboratório clínico, a fim de que ações corretivas possam ser aplicadas para garantir a acurácia do diagnóstico citopatológico (BONINI et al., 2002).

Assim, fica evidente a necessidade de apoiar a prática do MIQ nos laboratórios, com padronização e normatização das ferramentas, dos tipos de indicadores e dos relatórios a serem produzidos, bem como das formas de registro das atividades.

No que diz respeito ao MEQ, fica demonstrada a necessidade de melhorar a articulação entre as partes envolvidas, definir melhor o papel dos laboratórios responsáveis por esse monitoramento, criar normas de funcionamento, definir fluxo de atividades dos laboratórios Tipo II e sua relação com gestores e laboratórios Tipo I, além de produzir instrumentos, isto é, fichas e/ou relatórios que permitam a padronização dos processos.

8 Ações corretivas na abordagem dos resultados citopatológicos falsos-negativos

As limitações que determinam a adequabilidade da amostra estão diretamente relacionadas à qualidade da coleta. Alguns autores concluíram que a frequência das lesões precursoras do câncer cervical varia de acordo com a adequabilidade da amostra (AMARAL et al., 2006).

Sendo assim, faz-se necessária a elaboração de ações, estratégias e intervenções que visem a melhoria dos procedimentos de coleta, devendo ser aplicadas medidas corretivas e orientações ao profissional responsável pela coleta nos laboratórios e serviços deste segmento.

Na fase pré-analítica, o preenchimento correto da ficha de requisição, dados completos do paciente, informações clínicas relevantes e a identificação correta do material são de fundamental importância para melhorar a qualidade dos exames. A coleta deve ser realizada corretamente e a fixação deve ser imediata. Na fase laboratorial deve ter critérios padronizados de controle interno da qualidade, desde a recepção, técnica de coloração, análise, até emissão de laudos (MILLER et al., 2006).

Ações que pretendem melhoria dos profissionais que realizam a coleta da amostra, contribuindo aperfeiçoamento da qualidade nas preparações das lâminas, especialmente no que se refere à exibição da junção escamo-colunar; e, também de sua fixação (MARTINS, 2009).

A presença de fatores limitantes nos esfregaços citopatológicos, retratam não conformidades ocorridas durante a coleta, nesse sentido, antes da coleta, ao visualizar o colo do útero e identificar grande quantidade de muco, secreção ou sangue, o excesso desse material deve ser retirado delicadamente com uma gaze montada em uma pinça, sem esfregar, para não perder a qualidade do material coletado (KOSS, 2006).

A sobreposição celular dificulta, ou mesmo inviabiliza, a análise microscópica do esfregaço, e, em geral, está associada à presença de leucorréia e/ou grande quantidade de muco. Dessa maneira, uma coleta apropriada consiste na obtenção de uma quantidade de células suficientes do local adequado. O conteúdo deve ser espalhado sobre a lâmina de modo regular, com

boa espessura e rapidamente, para evitar seu dessecamento. Toda a superfície da espátula e da escova deve estar em contato com a lâmina, uma vez que os movimentos irregulares (circunvoluções) podem modificar a forma e a características das células. A fixação do esfregaço deve ser realizada imediatamente após a coleta para que seja mantida a preservação celular (KOSS, 2006; MINISTERIO DA SAUDE, 2004).

Outro elemento importante e enfatizado pela literatura é: a representação de células endocervicais e/ou zona de transformação nos esfregaços cérvico-vaginais. A presença de células metaplásicas e/ou endocervicais é considerada um indicador significativo da qualidade do esfregaço, motivo pelo qual é importante a coleta da amostra do canal cervical (ZEFERINO et al.,2000; MARTIN-HIRSCH, 2008). A presença de células metaplásicas atípicas, principalmente das imaturas, está associada a uma maior probabilidade de lesão intraepitelial escamosa de alto grau, isto é, lesão precursora do câncer cervical.

Vale salientar que o Sistema Bethesda de 2001 define que são necessárias, no mínimo, dez células endocervicais ou células metaplásicas escamosas bem preservadas, agrupadas ou isoladas para que a amostra citológica tenha representatividade da junção escamo-colunar e/ou zona de transformação.

Crítérios de fixação dos esfregaços citológicos cervicais e fixadores, também compreendem elementos importantes na garantia do exame citopatológico, e, por conseguinte, redução dos casos de resultados falsos-negativos. Os fixadores são substâncias químicas que reagem com os componentes celulares, levando à estabilização molecular. Nestas soluções, a função do álcool é fixar o esfregaço e a do polietilenoglicol, é proteger a amostra formando uma película protetora, que deve ser retirada antes da submissão do esfregaço à coloração (KOSS, 2006).

Quando há algum problema na etapa da fixação celular, principalmente um longo tempo entre a coleta e a fixação, a coloração poderá ficar comprometida, pois ocorrem mudanças citoplasmáticas e nucleares que alteram a afinidade celular pelos corantes usados na técnica de coloração do Papanicolaou. Destacam-se três condições, que são:

- células anômalas presentes, porém não podem ser reconhecidas em razão de uma fixação ou coloração incorreta (*erros de coloração e/ou fixação*);
- células anômalas passam despercebidas ou são vistas, porém não reconhecidas como tais pelo profissional citopatologista (*erros de escrutínio*);
- alterações celulares benignas são interpretadas como malignas (*erros na interpretação do esfregaço*).

Diante disso, podem suceder resultados falso-negativos devido à não identificação das alterações citomorfológicas.

O profissional que recebe a lâmina é quem irá registrar a causa da rejeição, que pode estar relacionada aos erros de identificação da lâmina ou a mesma pode estar danificada, onde a leitura passa a ser prejudicada, convocando a paciente para realizar uma nova coleta explicando o motivo da repetição do exame (INCA, 2006).

O motivo que leva a rejeição terá que ser reconhecido, a partir da entrada dessa amostra sendo realizado seu registro. Ainda assim, sendo o profissional encarregado do exame apresentar o motivo de rejeição no laudo. A adequabilidade é restritamente competência do profissional da coleta, dando atenção à situação de cada paciente como: a idade, o ciclo menstrual, informações referentes exame entre outros. A amostra considerada insatisfatória é aquela que a leitura esta dificultada por motivos já apresentados acima (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

É indispensável reforçar o temor por amostras sem qualidades, doutrinara a precaução através normas e fiscalizando a qualidade capacitando os profissionais da área, destacando cautela não apenas durante a coleta da amostra, mas em distintas fases da análise visando reconhecer os indispensáveis motivos referentes à adequabilidade que estabelecem ou tornam as lâminas insatisfatórias para a leitura (ALMEIDA, 2015).

As medidas corretivas no âmbito da redução dos resultados falsos-negativos, pautam-se, principalmente, na etapa da coleta, como aponta a literatura. Tais estudos, enfatizam que 20% a 39% dos resultados falsos-negativos observados decorrem de “falhas” na coleta do exame citopatológico.

Ao passo que o material tem início na rotina laboratorial, e, que, um ou mais de um dos fatores limitantes para adequabilidade da amostra não são detectados previamente, bem como “falhas evitáveis”, acarretará em sucessivas etapas da realização da rotina do método de forma errada, que terá por fim, resultados laboratoriais falsos-negativos.

Diante disso, iniciará uma “cascata” de instabilidades e transtornos tanto para a paciente, que terá que se submeter a nova coleta e terá sua saúde acometida em vários aspectos, quanto para os profissionais responsáveis envolvidos no processo e o serviço de saúde responsável pela liberação do laudo, que enfrentarão processos médicos e legais.

9 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, na qual objetivou uma análise de artigos publicados em periódicos indexados nas bases de dados SciELO, Medline, PubMed e Bireme, além de livros e revistas científicas abordando o controle da qualidade do exame citopatológico cervical, resultando em uma pesquisa descritiva de análise qualitativa. A bibliografia consultada compreende o período de 2005 a 2017, nos idiomas: português, inglês e espanhol; utilizando-se dos seguintes descritores: câncer cervical, controle de qualidade, Exame Papanicolaou, monitoramento.

.

10 CONCLUSÃO

Mesmo após mais de 60 anos de sua descoberta, o exame citopatológico Papanicolaou é um dos métodos mais utilizados e tem contribuído continuamente no rastreio do câncer cervical.

Esse método apresenta suas vantagens, principalmente, por ser de fácil aplicação técnica e de baixo custo; devido a esses benefícios, ele está difundido em todo o mundo em programas que tem o objetivo de reduzir a incidência e mortalidade dessa neoplasia.

A técnica de Papanicolaou ainda apresenta grande aceitabilidade pelas mulheres, pois se trata de um exame indolor, simples e rápido.

Entretanto, alguns desafios relacionados a essa técnica podem ser observados, principalmente, no que se refere às “falhas” em sua rotina, nas quais podem ser destacadas: as condições impróprias da coleta do material, fixação desse material na lâmina, transporte, processamento, análise do esfregaço e, por fim, a compreensão dos resultados do exame citopatológico.

A avaliação microscópica dos esfregaços cérvico-vaginais desempenha um papel fundamental na detecção das lesões pré-cancerosas e do câncer inicial do colo uterino. O rastreamento e a interpretação dos esfregaços citopatológicos são tarefas das mais difíceis dentre aquelas realizadas pela medicina laboratorial.

Contudo, outro fator de destaque que pode limitar a capacidade de obtenção de uma amostra de qualidade, consiste nos recursos humanos. Em alguns casos, esses profissionais são expostos a carga horária de trabalho excessiva, que resulta em falta de atenção, concentração e tempo para analisar o esfregaço, às vezes soma-se a isso também, a falta de experiência profissional.

A vivência em um laboratório de citopatologia, trata-se de uma rotina que exige concentração e comportamento meticuloso dos profissionais, de tal forma que é importante identificar fatores evitáveis ou que demandariam mais atenção pela maior possibilidade de apresentar resultados falsos-negativos. Além disso, a presença e características das células atípicas presentes no esfregaço estão relacionadas com taxa de diagnósticos corretos.

De fato, fica evidente a necessidade da comunicação aos profissionais responsáveis pela coleta do exame citopatológico sobre a qualidade dos seus esfregaços (*feedback*), e, com isso, fazer sugestões junto à equipe no que tange a elaboração de ações e estratégias que pautam a melhoria do material cérvico-vaginal coletado, bem como a padronização nos procedimentos de rotina, técnicas de coleta, orientação e qualificação dos profissionais envolvidos.

Mediante isso, as técnicas necessárias à segurança das amostras citológicas do trato genital feminino, sua fixação, coloração, interpretação, relatório e controle de qualidade formam um conjunto imprescindível de ações realizadas na conduta de um laboratório de Citopatologia, que, quando executadas corretamente, permite uma redução bastante significativa nos índices de exames falso-negativos, bem como proporciona, a qualidade e, conseqüentemente, a confiabilidade e eficiência desse método difundido mundialmente e utilizado no rastreamento do câncer cervical.

Visto que o Brasil apresenta uma variedade de prestadores de serviços neste segmento e que está amplamente difundido em todo o país, sustenta a necessidade de se estabelecer um acompanhamento de excelência, sendo essencial o monitoramento sistemático das atividades desenvolvidas, desde a coleta do esfregaço cérvico-vaginal até a entrega do resultado ao médico.

Com essa responsabilização, o Ministério da Saúde instituiu, juntamente, com inúmeros profissionais capacitados e especialistas na área, instrumentos norteadores a fim de garantir a qualidade dos exames citopatológicos realizados no país, são exemplos: a Qualificação Nacional em Citopatologia na Prevenção do Câncer do Colo do Útero (QualiCito), o Manual de Gestão da Qualidade para Laboratório de Citopatologia e as Portarias; nos quais estabelecem critérios para avaliação da qualidade do exame citopatológico.

Nesse sentido, essa regulamentação colabora ainda no monitoramento e/ou acompanhamento, pelos gestores do SUS, do desempenho dos laboratórios públicos e privados prestadores de serviços para o SUS, na tentativa da garantia da qualidade dos exames cérvico-vaginais, tendo em vista a garantia da qualidade dos serviços de saúde deste segmento, e, conseqüentemente, a redução de gastos onerosos para o setor.

11 REFERÊNCIAS

1. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução-RDC nº 302, de 13 de outubro de 2005. Dispõe sobre regulamento Técnico para funcionamento de Laboratórios Clínicos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 14 out. 2005. Seção 1, p. 33.

2. ALMEIDA, LB; ARAUJO, MLC Jr., SANTANA, QSBS; SILVA, GRF; FONSECA, RCSP. Quality in cytopathology: an analysis of the internal quality monitoring indicators of the Instituto Nacional de Câncer. J.Bras. Patol. Med. Lab. 2015, Apr 51(2):102-107. Available from:http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442015000200102&lng=en. <http://doi.org/10.5935/1676-2444.20150018>.

3. AMARAL, RG; Ribeiro AA, Miranda FAD, Tavares N, Lindany N, Souza A, Albuquerque P. Fatores que podem comprometer a qualidade dos exames citopatológicos no rastreamento do câncer do colo do útero. Public Health. 2006;38(1): 2004-06.

4. AZARA, CZS; Araújo ES, Magalhães JC, Amaral RG. 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 Assessment of Quality Indicators in Cervical Cytopathology Tests from Unified Health Sy. Rev. Bras. Cancerol; 60(4):295-303, out.-dez.2014

5. BARRIOS-GARCÍA, Lía; CONTRERAS-BORREGO, Eusebio Enrique. Concordancia diagnóstica de la citología, el legrado y la biopsia respecto al estudio histopatológico del espécimen de resección quirúrgica para lesiones premalignas del cérvix en pacientes posmenopáusicas de la ESE Clínica" Maternidad Rafael Calvo. **Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología**, v. 63, n. 2, 2012.

6. BETHESDA - BETHESDA SYSTEM WEBSITE ATLAS. Acesso em 20/01/2018. Link: <http://nih.techriver.net/>

7. BONINI, P.; PLEBANI, M.; CERIOTTI, F. et al. Errors in laboratory medicine. Clin. Chem. V, 48, p. 691-698, 2002.

8. BORTOLON, PC; Silva MSF, Corrêa FM, Dias MBK, Knupp VMAO, Assis M, et al. Avaliação da qualidade dos laboratórios de citopatologia do colo do útero no Brasil. *Rev Bras Cancer*. 2012;58(3):435-44.

9. BRASIL. Ministério da Saúde. Prevenção do Câncer do Colo do Útero. Manual Técnico para Laboratórios. Brasília, DF, 2005. 19 p.

10. BRASIL. Portaria n. 2.439, de 8 de dezembro de 2005. Institui a Política Nacional de Atenção Oncológica: Promoção, Prevenção, Diagnóstico, Tratamento, Reabilitação e Cuidados Paliativos, a ser implantada em todas as unidades federadas, respeitadas as competências das três esferas de gestão. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 9 dez. 2005. Seção 1, p. 80-81.

11. BRASIL. Ministério da Saúde. Controle dos cânceres do colo do útero e da mama. 2. ed. Brasília, DF, 2013. (Cadernos de Atenção Básica, n. 13).

12. CARDOSO, P. T. **A busca pela qualidade no serviço de um laboratório citopatológico de pequeno porte**. Monografia (Pós- graduação em Análises Clínicas) Criciúma: Universidade do Extremo Sul Catarinense, 2011.

13. CASSARIN, M. R.; PICCOLI, J. C. E. Educação em saúde para prevenção do câncer de colo de útero em mulheres do município de Santo Ângelo /RS. **Ciência & Saúde coletiva**, v. 16, n. 9, p. 3925-3932, 2011

14. COSTA, MOLP. et al . Comparison of conventional Papanicolaou cytology samples with liquid-based cervical cytology samples from women in Pernambuco, Brazil. **Braz J Med Biol Res**, Ribeirão Preto , v. 48, n. 9, p. 831-838, Sept. 2015 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2015000900831&lng=en&nrm=iso>. access on 02 Feb. 2018. Epub July 31, 2015. <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20154252>

15. DE PAULA, AC; SOUZA, NG; PRADO, TC; RBEIRO, AA. 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

16. FERNANDES, SM. Conhecimento, atitude e prática do exame de Papanicolaou em mulheres com câncer de colo uterino. *Cadernos de Saúde Pública*. v. 17, n. 4, Rio de Janeiro, jul./ago. 2009

17. FILHO, LAF. O exame papanicolau e o diagnóstico das lesões invasoras do colo de útero. Monografia (Pós- graduação em Citologia Clínica). Recife: Universidade Paulista e Consultoria Educacional, 2011

18. GALVÃO, EFB; SILVA, MJM; ESTEVES, FAM; PERES, AL. Frequência de amostras insatisfatórias dos exames preventivos do câncer de colo uterino na rede pública de saúde, em município do agreste Pernambucano. Revista Paraense de Medicina V.29(2) abril-junho 2015

19. GONCALVES, JES et al . The role of p16 as putative biomarker for cervical neoplasia: A controversial issue?. MedicalExpress (São Paulo, online), São Paulo , v. 4, n. 6, M170601, dez. 2017 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2358-04292017000600002&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 03 fev. 2018. <http://dx.doi.org/10.5935/medicalexpress.2017.06.01>

20. GONZAGA, CMR; FERITAS-JUNIOR, R; BARBARESCO, AA; MARTINS, E; BERNARDES, BT, RESENDE, APM. Cervical câncer mortality trends in Brazil: 1980-2009. Cad. Saude Publica. 2013 Mar; 29 (3): 599-608

21. GULLO, CE et al. Results of a control quality strategy in cervical cytology. **Einstein (São Paulo)**, São Paulo , v. 10, n. 1, p. 86-91, Mar. 2012 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082012000100018&lng=en&nrm=iso>. access on 02 Feb. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S1679-45082012000100018>.

22. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER IARC. Cancer incidence and mortality worldwide. Lyon:, 2017. (IARC Câncer Base, n. 10).

23. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA), Coordenação de Programas de Controle do Câncer, Pro-Onco – Sociedade Brasileira de Citopatologia (SBC). Nomenclatura e controle de qualidade nos programas de rastreamento do câncer cérvico-uterino, 2005

24. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Manual de Procedimentos Técnicos e Administrativos. Coleta do Papanicolaou e ensino do auto-exame da mama, 2010

25. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Brasil. INCA. **Estimativa- Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2016.** Disponível em: < <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf> > Acesso em: 09 de abril de 2017.

26. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Brasil. INCA. **Manual de gestão da qualidade para laboratório de citopatologia.** Rio de Janeiro, 2012. Disponível em: < http://citologiaclinica.org.br/wpcontent/uploads/2014/03/manual_gestao_qualidade_laboratorio_citopatologia.pdf > Acesso em: 09 de abril de 2017.

27. INSTITUTO NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DAS DOENÇAS DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO. **Guia do HPV**, 2013. Disponível em: <http://www.incthpv.org.br/upl/fckUploads/file/Guia%20do%20HPV%20Julho%202013_2.pdf> Acesso em: 08 de abril de 2017.

28. JEMAL, Ahmedin et al. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 19, n. 8, p. 1893-1907, 2010.

29. JONES WB, MERCER GO, LEWIS JL, Early invasive carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2009; 51:26-32

30. KOSS, Leopold G. Introdução à citopatologia ginecológica com correlações histológicas e clínicas. Roca. 2006; v. 261, n.5: 137-43.

31. KOSS, Leopold G. Introdução à Citopatologia Ginecológica com correlações histológicas e clínicas. 2014; ed. 8ª, editora: Roca. São Paulo. 196 p.

32. KOSS, L. Cervical (Pap) smear: new directions cancer, **revised text in 2006**; 85: 758– 762

33. MANRIQUE, EJC. A revisão rápida de 100% é eficiente na detecção de resultados falsos-negativos dos exames citopatológicos cervicais e varia com a adequabilidade da amostra: uma experiência no Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet*. Rio de Janeiro. 2007; 29(8):402-07.

34. MANRIQUE, EJC, TAVARES SBN, AMARAL RG, SOUSA NLA, ALBUQUERQUE ZBP, ZEFERINO LC. Controle de qualidade em citopatologia cervical: Revisão de literatura. *Rev Bras Cancer* 2007; 53: 355–364

35. MARTIN – HIRSCH, P et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1. *Cytopathology*. 2008;19(6): 342-54

36. MARTINS, MR. Adequabilidade dos esfregaços cervicais frente aos principais fatores pré-laboratoriais que podem interferir na análise do exame citopatológico. Dissertação (Mestre em Ciências da Saúde) Goiás: Universidade Federal de Goiás, 2009.

37. MILLER, AB., NAZEER, S., FONN, S., BRANDUP-LUKANOW A., REHMAN, R., CRONJE, H., et al. Report on consensus conference on cervical cancer screening and management. *Int. J. Cancer*. 2006; 86(3):440-7

38. MINISTERIO DA SAUDE. Cadernos de Atenção Básica. Brasília, 2013. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/controle_canceres_colo_uterio_2013.pdf > Acesso em: 08 de dezembro de 2017.

39. MINISTERIO DA SAUDE. Sistema de informação do câncer (SISCAN): manual preliminar de apoio á implantação/ Instituto Nacional de Câncer. Coordenação Geral de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede [Internet]. 2013. Disponível em: (http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/controle_cancer) e no Portal do INCA (<http://www.inca.gov.br>).

40. MINISTERIO DA SAUDE. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação-Geral de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2017: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2017

41. MINISTERIO DA SAUDE. Portaria nº 3.388, de 30 de dezembro de 2013. Institui 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. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília (DF); 2013 December 13. Seção 1, p. 42.

42. MINISTERIO DA SAUDE. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação-Geral de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. Manual de gestão da qualidade para o laboratório de citopatologia. Rio de Janeiro: Inca; 2012.

43. RIBAS, AJO. Falhas na rotina citopatológica cervical. Monografia (Pós-graduação em Citologia Clínica). Recife: Universidade Paulista e Consultoria Educacional, 2011

44. SANTOS, RS; MELO, ECP; SANTOS, KM. Análise espacial dos indicadores pactuados para o rastreamento do câncer do colo do útero no Brasil. Texto Contexto Enferm 2012 out-dez; 21 (4): 800-10

45. TEMPERINI, RSL. Fundação das Pioneiras Sociais: contribuição para o controle do câncer do colo do útero no Brasil 1956-1990. Tese Doutorado em História das Ciências e da Saúde - Fundação Oswaldo Cruz. Casa de Oswaldo; Rio de Janeiro: s.n., 2017. 222 f.

46. WHO. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2013: enforcing bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship. World Health Organization, 2013.

47. WHO. World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/>. Accessed Mar 12, 2018. [[Links](#)]

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