

MINISTÉRIO DA SAÚDE



ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO - FIOCRUZ
CURSO TÉCNICO EM CITOPATOLOGIA

LUDMILA ROCHA FERNANDES

**Vantagens e desvantagens da citologia cérvico-vaginal em meio líquido em
comparação com a convencional.**

Rio de Janeiro

2016

LUDMILA ROCHA FERNANDES

Vantagens e desvantagens da citologia cérvico-vaginal em meio líquido em comparação com a convencional.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva - INCA e Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio - FIOCRUZ como requisito parcial para a conclusão do curso de Cytotécnico.

Orientador: Thiago de Souza Cruz

Rio de Janeiro

2016

LUDMILA ROCHA FERNANDES

**Vantagens e desvantagens da citologia cérvico-vaginal em meio líquido em
comparação com a convencional.**

Avaliado e Aprovado por:

Professor Thiago de Souza Cruz - Orientador

Professora Daniela Alves Santana

Professora Simone Maia Evaristo

Professora Maria Teresa Xavier Martins

Data: ___/___/___

Rio de Janeiro

2016

Dedico a Deus, que concedeu-me a graça de realizar este trabalho, aos familiares pelos estímulos que me impulsionaram a seguir em frente, concedendo a oportunidade de me realizar ainda mais. À minha querida avó Helenita (*in memoriam*), pelo incentivo, pelo carinho e pelo orgulho que sempre teve de mim.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por ter me conduzido, pela sabedoria e força para superar todos os obstáculos, amparando e abençoando durante o curso e todo o processo de elaboração deste trabalho.

Aos meus pais, namorado e familiares pela paciência e compreensão, que mesmo de longe me deram forças pra seguir em frente.

Em especial ao orientador Thiago de Souza Cruz, pela sua sabedoria, dedicação, colaboração, compreensão e disponibilidade.

A professora Simone Maia Evaristo, pela simpatia, presteza e por ter disponibilizado as lâminas, para confecção das fotos.

A todos os professores pelo carinho, dedicação e entusiasmo demonstrados ao longo do curso.

Aos colegas de classe que de alguma forma contribuíram para a conclusão desse trabalho e também pela amizade dedicada.

A todos vocês um abraço com imenso carinho e gratidão.

FERNANDES, Ludmila Rocha. **Vantagens e desvantagens da citologia em meio líquido em comparação com a convencional.** Rio de Janeiro: INCA, 2016. 29 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Educação Profissional Técnica de Nível Médio em Citopatologia) - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, 2016.

RESUMO

O presente trabalho apresenta o exame citopatológico como um dos métodos mais utilizados para a prevenção e detecção precoce do câncer do colo do útero. Ressaltando seu uso como instrumento de detecção precoce do câncer do colo do útero e apesar de ser um método eficaz, ressalta-se que ainda existem falhas no diagnóstico, pois sua eficiência depende de vários fatores: a técnica de coleta e o instrumental nela utilizado. A partir da década de 90 uma nova técnica para realização da citologia foi desenvolvida, o método em meio líquido, com o objetivo de padronizar a técnica e aumentar a sensibilidade e especificidade, para uma melhor qualidade no diagnóstico. Este estudo analisa as técnicas de citologia no método convencional e em meio líquido, descreve fatores que comprometem a adequabilidade da amostra na citologia cérvico-vaginal, comparando-as e apontando as vantagens e desvantagens de ambas para o diagnóstico. Trata-se de uma pesquisa com abordagem fundamentada em revisões bibliográficas. Afirma que a citologia em meio líquido tem seus benefícios quanto a redução de artefatos, boa fixação, melhor representação das células com menos sobreposição e diminuição do campo. Observa que esta técnica pode reduzir o tempo de leitura e facilita a interpretação para um diagnóstico de qualidade. Evidencia que apesar de suas vantagens na técnica, esse método não é tão superior ao convencional para detecção de lesões. Afirma que uma das suas desvantagens é o alto custo, o que impede a sua implantação em programas governamentais de prevenção do câncer de colo do útero.

Descritores: Biologia Celular, Técnicas citológicas e Citodiagnóstico.

FERNANDES, Ludmila Rocha. **Advantages and disadvantages of liquid-based cytology compared to conventional**. Rio de Janeiro: INCA, 2016. 29 p. Completion of course work (Professional Technical Education High School in Cytopathology) - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, 2016.

ABSTRACT

The present paper presents the cytopathological examination as one of the most used methods for the prevention and early detection of cervical cancer. It is important to note that there are still faults in the diagnosis, since its efficiency depends on several factors: the collection technique and the instruments used in it. From the 90's a new technique for cytology was developed, the method in liquid base, with the aim of standardizing the technique and increasing the sensitivity and specificity, for a better quality in the diagnosis. This study analyzes cytology techniques in the conventional method and in liquid base, describes factors that compromise the suitability of the sample in the vaginal cervical cytology, comparing them and pointing out the advantages and disadvantages of both for the diagnosis. It is a research with an approach based on bibliographic reviews. It states that cytology in liquid base has its benefits in reducing artifacts, good fixation, better representation of cells with less overlap and decreased field. Note that this technique can reduce screening time and facilitate interpretation for quality diagnosis. It shows that despite its advantages in the technique, this method is not better than the conventional one for lesion detection. It states that one of its disadvantages is the high cost, which prevents its implementation in government programs for the prevention of cervical cancer.

Descriptors: Cellular Biology, Cytological Techniques and Cytodiagnosis.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. DESENVOLVIMENTO	10
2.1 Adequabilidade da amostra de citologia cérvico-vaginal	10
2.2 Citologia Convencional e Citologia em meio líquido	13
3. CONCLUSÃO	23
REFERÊNCIAS.....	25

1. INTRODUÇÃO

Segundo o Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) 2016, o câncer de colo do útero é o terceiro tumor mais frequente na população feminina, atrás do câncer de mama e do colorretal, e a quarta causa de morte de mulheres por câncer no Brasil, exceto não melanoma.

As mulheres com maior risco de desenvolver câncer de colo do útero são aquelas que não participam dos programas de rastreamento, no entanto, os cânceres invasivos da cérvix continuam ocorrendo mesmo nas populações rastreadas (KOSS & GOMPEL, 2016).

O exame citopatológico é um dos métodos mais utilizados para o rastreamento precoce do câncer do colo do útero. Por ser um exame tecnicamente simples e de baixo custo, ele é muito utilizado em programas de rastreamento com o objetivo de reduzir a incidência e mortalidade por meio da identificação na população assintomática de mulheres com potencial para desenvolver a doença (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006). Podendo identificar também infecções e avaliação hormonal (KOSS & GOMPEL, 2016).

O exame citopatológico (Teste de Papanicolaou) convencional surgiu em 1940, desenvolvido pelo médico grego Dr. George Papanicolaou, é utilizado como instrumento de detecção precoce do câncer do colo do útero, através da observação da morfologia das células classificadas em normal, pré-neoplásicas e malignas. Apesar de ser um método eficaz, ainda existem falhas no diagnóstico, pois para sua eficiência depende de vários fatores como: técnica da coleta, qualidade da fixação e coloração do esfregaço e de um profissional capacitado para realizar a leitura das lâminas devido à subjetividade na interpretação (LIMA, *et al.*, 2012; KOSS & GOMPEL, 2016).

A eficácia do exame citológico está sujeita a múltiplos fatores: a técnica de coleta e o instrumental nela utilizado, como, por exemplo, o tipo de espátula e de escova, qualidade da fixação e coloração dos esfregaços, formação profissional e educação continuada dos profissionais que realizam as leituras das lâminas (WILBUR, *et al.*, 1997).

A partir da década de 90 uma nova técnica para realização da citologia foi desenvolvida, aprovada em 1996 pelo *Food and Drug Administration* (FDA), dos

Estados Unidos, para uso em ginecologia e em outras especialidades (CAMPAGNOLI, *et al.*, 2005).

O seu surgimento foi devido ao empenho de tornar executável a leitura dos espécimes por computadores que exige menor número possível de artefatos e sobreposições celulares, padronizando a técnica e aumentando a sensibilidade e especificidade para uma melhor qualidade no diagnóstico (LIMA, *et al.*, 2012).

Na citologia em meio líquido, a amostra é coletada utilizando-se escova cervical podendo também ser utilizado a espátula, assim como no método convencional, porém, o material não é transferido para a lâmina, a amostra é depositada em um frasco contendo líquido conservante e fixador. No laboratório é realizado o processamento da amostra, no qual as células são distribuídas de forma mais homogênea, com diminuição marcante da sobreposição celular e com pouco ou nenhum artefatos como hemácias e elementos não epiteliais, que podem obscurecer a interpretação da morfologia das células. Além disso a fixação e preservação da amostra no meio líquido possibilita a realização de outros exames como métodos moleculares e imunocitoquímicos (LIMA, *et al.*, 2012).

A citologia em meio líquido tem um custo superior em relação ao método convencional, sendo necessário a correta avaliação quanto a qualidade deste método, justificando tal investimento.

Por tratar-se de um método inovador, com proposta de melhoria da sensibilidade dos exames citológicos cérvico-vaginais, o qual possibilita um aumento da sensibilidade e especificidade, é que faz-se necessário avaliar essa nova metodologia. Desta forma pretende-se com o presente estudo analisar as técnicas de citologia no método convencional e em meio líquido, descrever fatores que comprometem a adequabilidade da amostra na citologia cérvico-vaginal, compara-las, apontando as vantagens e desvantagens de ambas para o diagnóstico.

Trata-se de uma pesquisa com abordagem fundamentada em revisões bibliográficas, sendo utilizado livros, artigos científicos obtidos nas bibliotecas virtuais Pubmed, Scielo, Bireme, Google Acadêmico e site do INCA, e confecção de fotos do arquivo de lâminas do Sistema Integrado de Tecnologia em Citopatologia (SITEC).

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 Adequabilidade da amostra de citologia cérvico-vaginal

Koss & Gompel (2006), definem: um esfregaço adequado deve ser representativo de todas as superfícies epiteliais do colo e da vagina, bem como deve conter um número suficiente de células que permita o reconhecimento de qualquer alteração.

Loreto, *et al.* (1993), dizem que uma amostra pode ser considerada adequada para avaliação diagnóstica quando apresentar número adequado de células com boa preservação, distribuição e fixação, houver representação celular da zona de transformação (escamoso, colunar e/ou metaplásico) e ausência de fatores que obscureçam a visualização das características morfológicas das células.

A presença ou ausência de células endocervicais e células metaplásicas deve ser registrada. Esfregaços com celularidade escassa e fixação inadequada (secos), espessos e com material incorretamente distribuído bem como os contaminados com produtos de uso vaginal são, na maioria das vezes, inadequados (Figura1). Tais amostras precisam ser descoradas e coradas novamente antes de serem considerados inadequados (KOSS & GOMPEL, 2006).

Koss & Gompel (2006), dizem ainda que esfregaços adequados, porém de difícil interpretação, são aqueles que as células epiteliais encontram-se recobertas por exsudato inflamatório ou sangue (Figura1). Tais lâminas devem ser rigorosamente analisadas uma vez que elas podem conter sinais ocultos de lesões significativas, ou até mesmo, invasivas. A presença de sangue em grande quantidade, seja ele fresco ou lisado, também deve ser descrita.

De acordo com as recomendações do Sistema de Bethesda, um esfregaço com mais de 75% de células escamosas (da ectocérvice) obscurecidas, caso não sejam identificadas células anormais, deve ser considerado insatisfatório para a análise. Quando 50 a 75% das células estiverem obscurecidas, deverá ser descrito no laudo que a amostra é satisfatória para análise oncótica, porém parcialmente obscurecida. A porcentagem de células obscurecidas, deve ser avaliada, embora critérios mínimos

de celularidade devem ser aplicados. A preservação e visualização nuclear são de importância fundamental, alterações como a citólise, não interferem necessariamente na avaliação do espécime, a menos que quase todos os núcleos são desprovidos de citoplasma. Os critérios são semelhantes para preparações líquidas e convencionais. (NAYAR & WILBUR, 2014).

A quantidade de células é um fator importante na avaliação das amostras, esfregaços com baixa celularidade são considerados insatisfatórios. Em contrapartida, o excesso de células causa sobreposição e prejudica a identificação de alterações celulares características de lesão (ZONTA, 2016).

Nayar & Wilbur (2014), descrevem os critérios mínimos de celularidade escamosa para citologia: na citologia convencional, amostra adequada é aquela que apresenta uma estimativa mínima de aproximadamente 8.000 a 12.000 células epiteliais escamosas bem preservadas/visualizadas; nas citologias em meio líquido deve apresentar uma estimativa mínima de, pelo menos, 5.000 células escamosas bem visualizadas/preservadas. Essa faixa se aplica apenas às células escamosas e endocervicais, no entanto, células completamente obscurecidas devem ser excluídas da estimativa sempre que possível. Células metaplásicas escamosas podem ser contadas como células escamosas durante a avaliação da celularidade.

Segundo as recomendações do rastreamento para o câncer do colo uterino, a conduta para o exame classificado como amostra insatisfatória é uma nova coleta de material que pode gerar transtornos para a mulher e elevação do custo do exame, além da perda da oportunidade de rastrear uma possível lesão maligna, visto que algumas das pacientes não voltam para repetir a citologia (COLONELLI, 2014).

A coleta eficiente com número de células suficientes, permite um diagnóstico citológico seguro, assegurando uma boa avaliação das amostras e diminuindo a ocorrência de falso negativos, tendo em vista o aproveitamento total da amostra coletada (ZONTA, 2016).

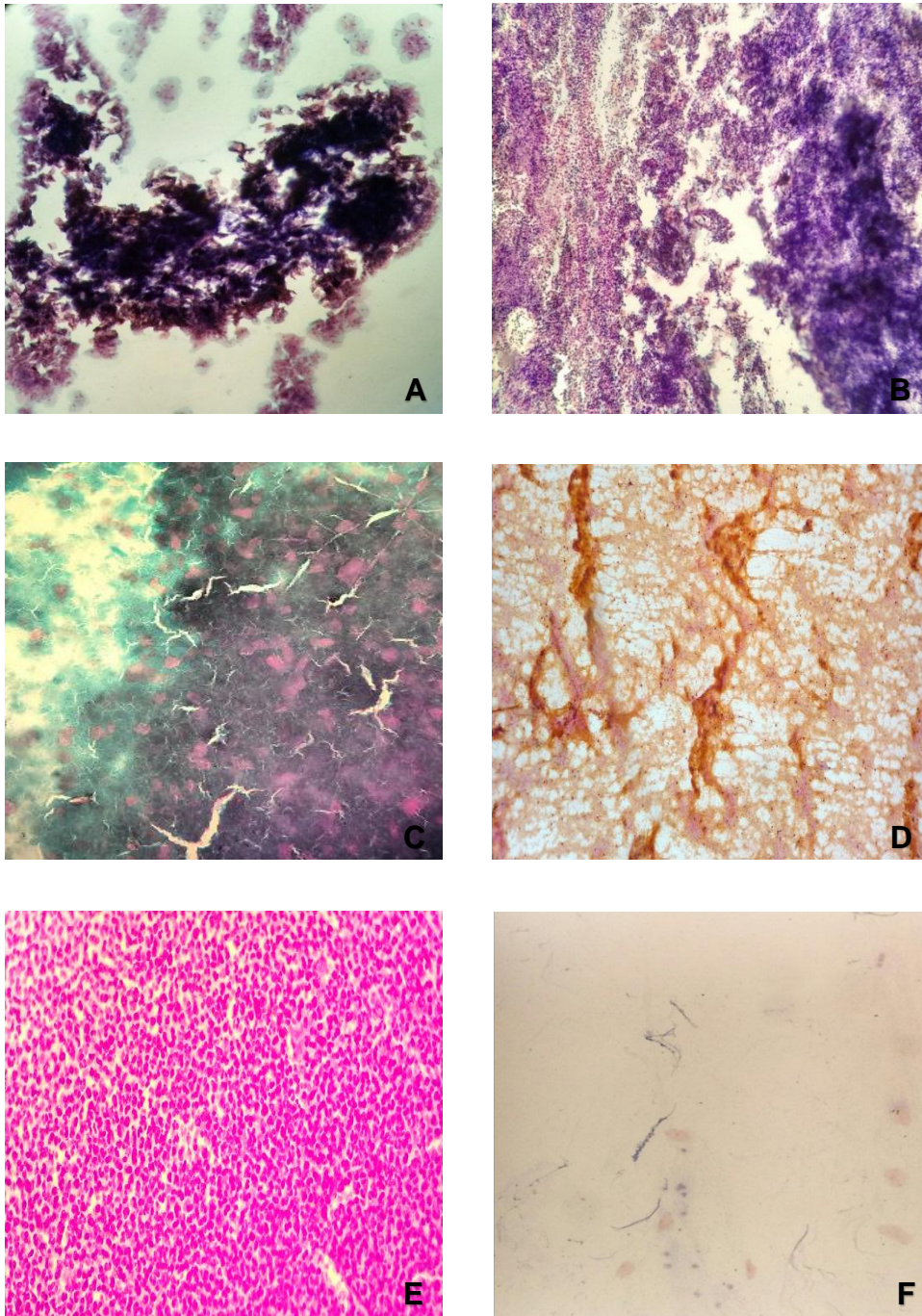


Figura 1. Imagens correspondem a amostras insatisfatórias para avaliação devido à: A- Intensa sobreposição celular; B- Numerosos elementos não epiteliais; C- Dessecamento; D- Amostra hemorrágica; E- Numerosos piócitos; F- Material acelular. Aumento de 400x.

Fonte: SITEC – INCA, 2016.

2.2 Citologia Convencional e Citologia em meio líquido

A citologia convencional é um método de fácil realização, acessível, com mais de 60 anos de uso. Tem sido importante na redução da incidência e mortalidade do câncer do colo do útero, devendo ser corretamente coletada para possibilitar um esfregaço de boa qualidade com a representação da ectocérvice e endocérvice, que possa ser fixado adequadamente e cuidadosamente analisado (MANRIQUE, 2009).

Apesar da citologia convencional ser o método de escolha diagnóstica por muitos anos, a citologia em meio líquido vem substituindo-a em muitos países. Os principais argumentos para esta substituição de técnicas são: menores índices de erros na confecção do esfregaço e na fixação da lâmina, diversos testes com uma mesma amostra, menor tempo de leitura das lâminas, leitura computadorizada das lâminas, entre outros (NASCIMENTO & ANDRADE, 2013).

Colonelli (2014), diz que a diferença mais importante entre as duas técnicas está na coleta e fixação celular. Pela técnica de citologia convencional, a amostra é colhida com espátula e escova endocervical (Figura 2A), devendo ser distribuída de forma homogênea em lâmina e fixada imediatamente após a coleta. A obtenção de uma amostra adequada será dependente da habilidade e treinamento do profissional, qualidade do fixador utilizado, armazenamento e transporte adequado das lâminas e processamento da amostra no laboratório. Vale ressaltar que dados da literatura relatam que cerca de 66% das limitações relacionadas ao exame ocorrem na etapa de coleta, distribuição na lâmina e fixação das células.

Por sua vez, os falsos negativos ocorrem em dois terços das vezes por erros na coleta, quando não se colhe ou não se transferem as células doentes para as lâminas citológicas (FAHEY, IRWIG & MACASKILL, 1995).

Algumas vezes encontra-se muco e secreções em quantidade aumentada, assim como patologias, que podem interferir na qualidade do esfregaço, causando sangramento durante a coleta e tornando o esfregaço hemorrágico. Estas intercorrências não podem ser corrigidas na citologia convencional, pois a lâmina é fixada imediatamente, para não dessecar as células e o esfregaço permanece “sujo” (LUZZATTO & BOON, 1996).

A fixação dos esfregaços citológicos no método convencional é realizada com etanol a 95%, é o mais utilizado por ser eficiente e de baixo custo, o tempo de

permanência da amostra no fixador deve ser no mínimo de 15 minutos, recomendando-se não ultrapassar duas semanas (LIMA, *et al.*, 2012).

As desvantagens da citologia convencional correspondem a desperdício de aproximadamente 80% do material coletado, maior número de células para analisar, distribuição irregular das células com sobreposição, dependência de habilidade do profissional na confecção dos esfregaços e na fixação, maior percentual de amostras inadequadas, repetição com mais frequência da coleta de material devido ao maior percentual de insatisfatórios, impossibilidade para teste adicional de biologia molecular e baixa produtividade do laboratório (LIMA, *et al.*, 2012).

Pela técnica de citologia em meio líquido, a coleta é realizada na maioria das vezes com uma escova endocervical modificada (Figura 2C) para promover maior descamação e representatividade celular. Imediatamente após a coleta, a ponta da escova é transferida para o frasco com solução fixadora (com a finalidade de preservação celular), sendo encaminhado ao laboratório, dispensando o preparo imediato das lâminas e reduzindo substancialmente os interferentes dessa fase (COLONELLI, 2014). A preservação e fixação imediata de todas as células obtidas durante a coleta do material, são apontadas como as principais vantagens do método (BERNSTEIN, SANCHEZ-RAMOS & NDUBISI, 2001).

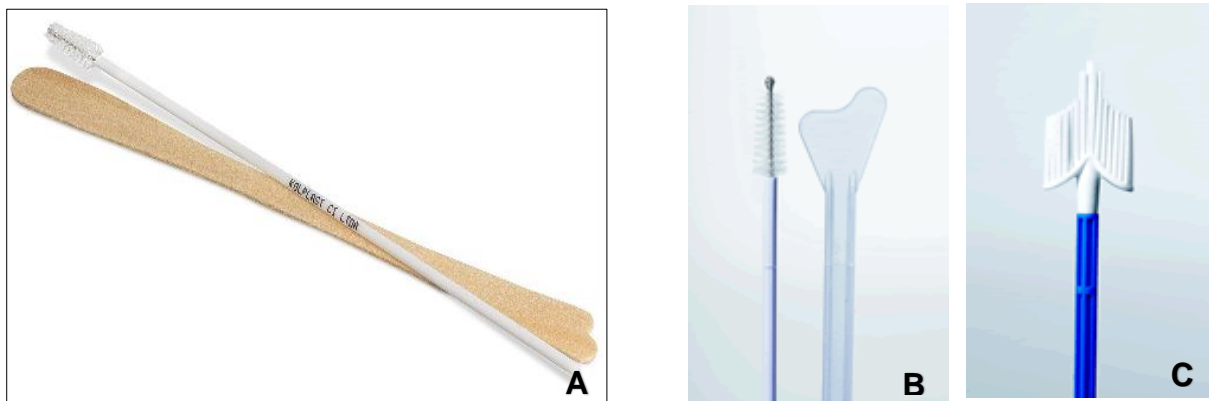


Figura 2. Tipos de escovas e espátulas para coleta no método convencional e em meio líquido: A- Convencional, escova cervical e espátula de madeira de Ayre; B- Meio líquido, escova cervical e espátula de plástico de Ayre; C- Meio líquido, escova cervical modificada.

Fonte: Kolplast e BD- http://loja.kolplast.com.br/kit_auxiliar_para_papanicolaou_descartavel/p e <http://www.bd.com/tripath/physicians/surepath.asp>. 2016.

O material colhido que fica no frasco com o meio fixador, passa por um processo de centrifugação justamente para separar elementos não epiteliais, proporcionando um esfregaço com menos artefatos (LUZZATTO & BOON, 1996).

Essa metodologia retém, através de um filtro, hemácias e células inflamatórias, além de reduzir artefatos como excesso de muco, dessecação provocado pelo ar e sobreposição celular. A amostra torna-se mais uniforme, uma vez que esta é transferida para a lâmina de maneira randomizada e todas as células colhidas podem estar representadas na amostra, pois nenhuma célula fica fixada na espátula ou escova de coleta (MCGOOGAN, 2004). As lâminas possuem material homogêneo, podendo assim ser diagnosticadas com maior rapidez e qualidade, devido à ausência de artefatos técnicos (COLONELLI, 2014).

A figura 3 mostra dois tipos de processadores de lâminas utilizados na citologia em meio líquido, modelo totalmente automatizado e semi-automatizado.



Figura 3. Modelos de processador de lâminas totalmente automatizado e semi-automatizado.

Fonte: Hologic - http://www.thinprep.com/hcp/t5000_system/thinprep_5000_autoloader.html e Hospital do câncer 1 (INCA), 2016.

A qualidade da fixação da amostra se torna superior pelo fato do preparo da lâmina ser feita por automação. As células são concentradas em áreas menores

agilizando a leitura da lâmina e apresentando uma disposição homogênea e reprodutiva da amostra (NASCIMENTO & ANDRADE, 2013).

Pinto *et al.* (2007), concluíram que artefatos de má fixação parecem ser um fator importante no obscurecimento da origem celular em esfregaços citológicos. Amostras colhidas em meio líquido, normalmente, não apresentam esse tipo de artefato (Figura 4). São relativamente isentas de fatores obscuros quando comparadas com preparações convencionais (NAYAR & WILBUR, 2014).

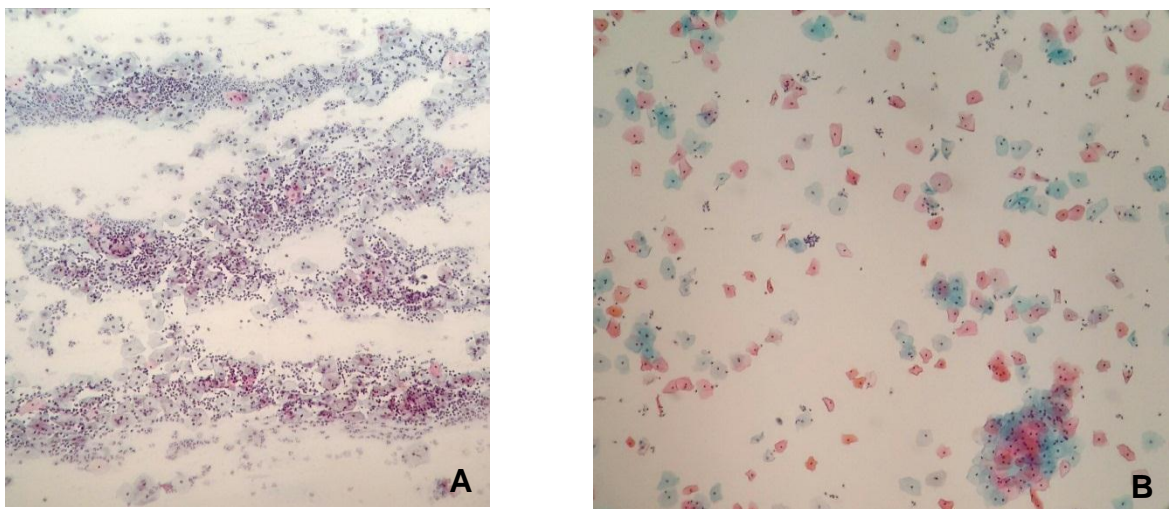


Figura 4. Comparação da amostra na Citologia convencional (A) e na Citologia em meio líquido (B). Aumento de 400x.

Fonte: Lâmina cedidas por Simone Maia Evaristo e SITEC – INCA, 2016.

Lima, *et al.* (2012) e Drumond, *et al.* (2011), citam como vantagens do método para o diagnóstico a redução do campo de leitura (Figura 5), preparações adicionais da amostra sem a necessidade de uma nova coleta, como nos casos de invalidação pré-analítica ou durante a análise, menor percentual de amostras insatisfatórias para avaliação, realização de testes de biologia molecular para vírus como o Papilomavírus humano e outros micro-organismos patogênicos entre eles a *Chlamydia trachomatis* e a *Neisseria gonorrhoeae*. Permitindo também a utilização deste para diagnósticos imunocitoquímicos (ZONTA, 2016).

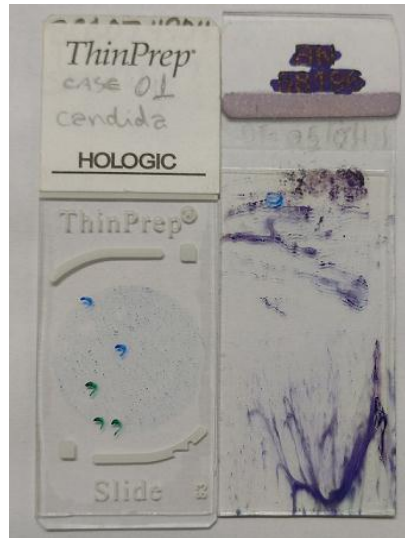


Figura 5. Comparação do tamanho do campo das lâminas de citologia em meio líquido e citologia convencional.

Fonte: Lâmina cedidas por Simone Maia Evaristo e SITEC – INCA, 2016.

Schiffman & Solomon (2010), relatam que a citologia em meio líquido é bem aceita pelos laboratórios por ser mais fácil e rápida para análise ao microscópio, levando a um aumento da produtividade.

Uma das grandes vantagens da metodologia em meio líquido é que o acondicionamento do restante da amostra pode ser feito por um período médio de 15 dias em temperatura ambiente, 6 meses refrigerado a 4 °C ou até 2 anos congelado a - 20°C (NETO, 2012).

Lima, *et al.* (2012), citam desvantagens do método em meio líquido: maior consumo de tempo no processamento técnico, maior custo e necessidade de adaptação profissional à nova técnica.

Apesar de os padrões de anormalidade serem os mesmos, assim como a classificação, o preparado em meio líquido tem certas nuances na apresentação celular, distintas do convencional. Além disso, alguns sinais presentes como a diátese tumoral no meio líquido, em virtude do fundo limpo da lâmina, podem não aparecer e, com isso, deixar de orientar o profissional que irá realizar a leitura. Por isso é imperioso fazer novo treinamento, para aqueles que gostariam de trabalhar com a citologia em meio líquido (ANDRADE & SILVA, 2013).

A utilização dessas metodologias valorizam os aspectos citomorfológicos, como a ocorrência de hiper Cromasia nuclear, o contorno da membrana nuclear e

citoplasmática e a disposição da cromatina. A melhor definição de forma, tamanho e limites celulares e a visualização de componentes do fundo do esfregaço aumentam, ainda mais, a sensibilidade diagnóstica do exame (NETO, 2012).

Os critérios se tornam evidentes e mais seguros para classificá-los quando detectados em esfregaços preparados em meio líquido (ZONTA, 2016).

Todavia, encontra-se menor quantidade de células endocervicais na técnica, talvez pelo tipo de escova utilizada, que colhe bem material da ectocérvice mas que pode não atingir suficientemente o canal endocervical para fornecer uma amostra satisfatória. Este é um aspecto importante, pois a amostra do canal cervical aumenta o percentual de diagnóstico das lesões com maior potencial de progressão para carcinoma invasivo (LUZZATTO & BOON, 1996).

Estudo realizado por Anschau & Gonçalves (2006), dizem que para os esfregaços estarem bem coletados, fixados e com uma representação adequada da junção escamo-colunar (JEC) está relacionado com a capacitação do profissional que realiza a coleta, dados relatados no mesmo, comprovam que não há significância estatística relevante entre as duas técnicas quando os coletores são capacitados para realizar a coleta.

A figura 6 mostra como as células glandulares se apresentam na citologia em meio líquido.

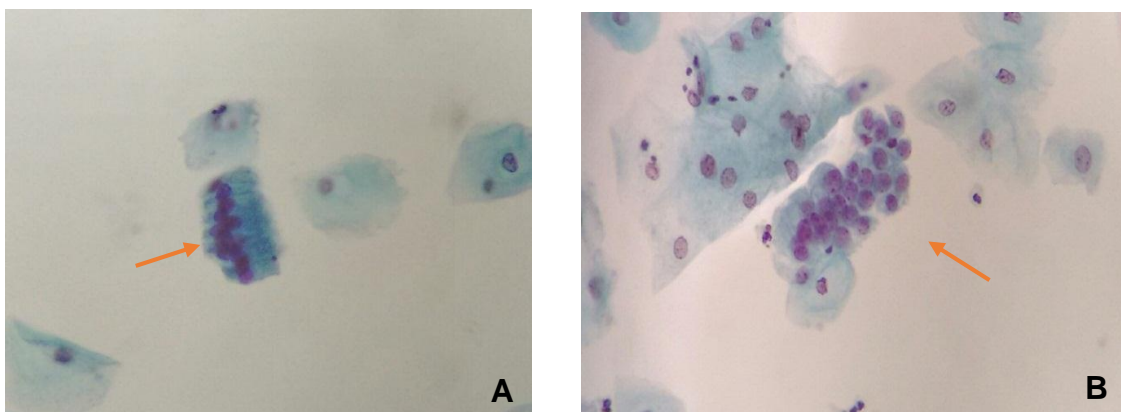


Figura 6. Imagens de citologia em meio líquido: A e B- Células glandulares. Aumento de 400x.

Fonte: Lâminas cedidas por Simone Maia Evaristo, 2016.

Existem diferentes metodologias de citologia em meio líquido no mercado, dentre as quais podemos citar: a ThinPrep, a Autocyte Prep, DNAcitoliq, EasyPrep, Cytoscreen, MonoPrep, Surepath e outras. Apesar do grande número de citologias em meio líquido, poucos estudos comparam as diferentes metodologias, sendo que a maioria dos trabalhos analisam a ThinPrep (ANSCHAU & GONÇALVES, 2006).

Complementando o desempenho da citologia em meio líquido, foi criada a automação de toda a técnica, que consiste na leitura automatizada das lâminas; identificação de campos anormais por meio da análise da densidade ótica dos núcleos, do tamanho e forma das células, após a identificação é feita a exibição das imagens em tela para avaliação humana e separação de casos para microscopia dirigida por especialistas (LIMA, *et al.*, 2012).

A padronização da coleta de Papanicolaou em meio líquido foi o grande avanço do diagnóstico citológico nas últimas décadas. A melhora na qualidade do material celular aumentou a sensibilidade e a especificidade na realização do diagnóstico citológico, diminuindo possíveis falhas que limitam a observação de possíveis transformações celulares das quais sugerem lesões pré-malignas e malignas é possível melhorar a eficácia do teste (NETO, 2012).

Alguns autores, no entanto, dizem que a sensibilidade e a especificidade se mostram com valores parecidos entre as citologias convencional e em meio líquido e não existem evidências suficientemente fortes até o momento que afirmem ser a citologia em meio líquido um exame superior à citologia convencional (ANSCHAU & GONÇALVES, 2006).

Em 2002, foi realizado um projeto piloto na Inglaterra com 100 mil exames citopatológico em meio líquido que constatou queda no percentual de amostras insatisfatórias de 9% para 1 a 2%, sendo que os casos de atipias de significado indeterminado também caíram de 5,4 para 4,6% (MCGOOGAN, 2004).

Um estudo desenvolvido na cidade inglesa de South Staffordshire mostra que com a metodologia de coleta da citologia em meio líquido obteve-se considerável queda nos valores de esfregaços inadequados. Nos anos de 2000 e 2001 a quantidade de esfregaços insatisfatórios colhidos nos dois laboratórios da cidade foi 11,8%, nestes anos os laboratórios ainda trabalhavam com citologia convencional. O mesmo estudo foi realizado nos anos de 2005 e 2006, após a introdução da citologia em meio líquido e o valor de esfregaços insatisfatórios caiu para 1,4%. O método

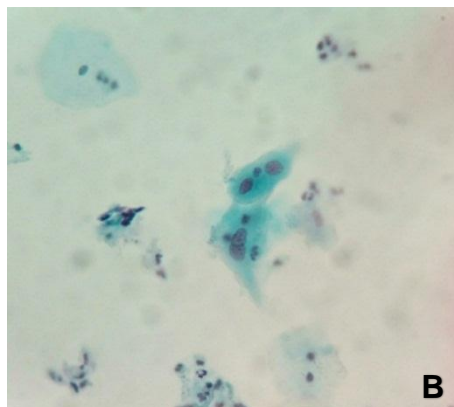
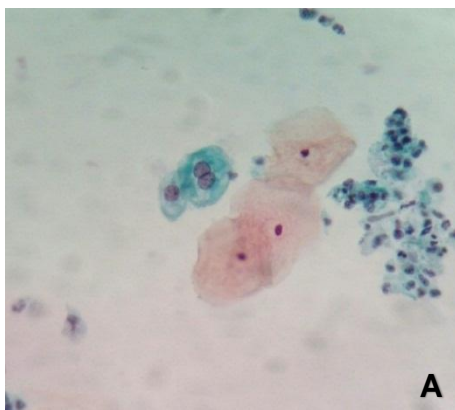
aboliu os erros de fixação e ausência de representação da JEC que aconteciam na coleta da citologia convencional (HARRISON, *et al.*, 2007).

O Instituto Adolfo Lutz (IAL) foi a primeira instituição no Brasil a realizar a citologia em meio líquido pelo Sistema Único de Saúde (SUS). No decorrer das décadas de experiências, enfrentando problemas recorrentes tais como altos percentuais de amostras insatisfatórias, elevada quantidade de análises limitadas por fixação, preparo inadequado das lâminas e dificuldade no treinamento dos profissionais. Foi realizada uma pesquisa e através dos resultados mostrou-se que a utilização da citologia em meio líquido para a realização do exame de Papanicolaou teve reflexo positivo, o percentual de amostras insatisfatórias passou de 3,5% para 0,25%, sendo esta redução significativa devido à metodologia de coleta e conservação das células (COLONELLI, 2014).

Além disso, observou-se aumento de 1,82% para 3,48% do percentual de lesões pré-neoplásicas de baixo grau e de 4,52% para 6,98% de atipias de significado indeterminado. Acredita-se que este aumento seja reflexo da melhoria na preservação celular, visto que essas lesões, por serem menos extensas que as lesões pré-neoplásicas de alto grau, podem ter suas células camufladas por artefatos técnicos (dessecamento, sobreposição) provenientes da confecção das amostras pela técnica convencional (COLONELLI, 2014).

Os quadros de atipias de significado indeterminado são, muitas vezes, esclarecidos em razão da maior valorização das características citomorfológicas das células preservadas em meio líquido (ZONTA, 2016).

Na figura 7 mostra imagens com alterações celulares que caracterizam lesões pré-malignas e malignas no método em meio líquido.



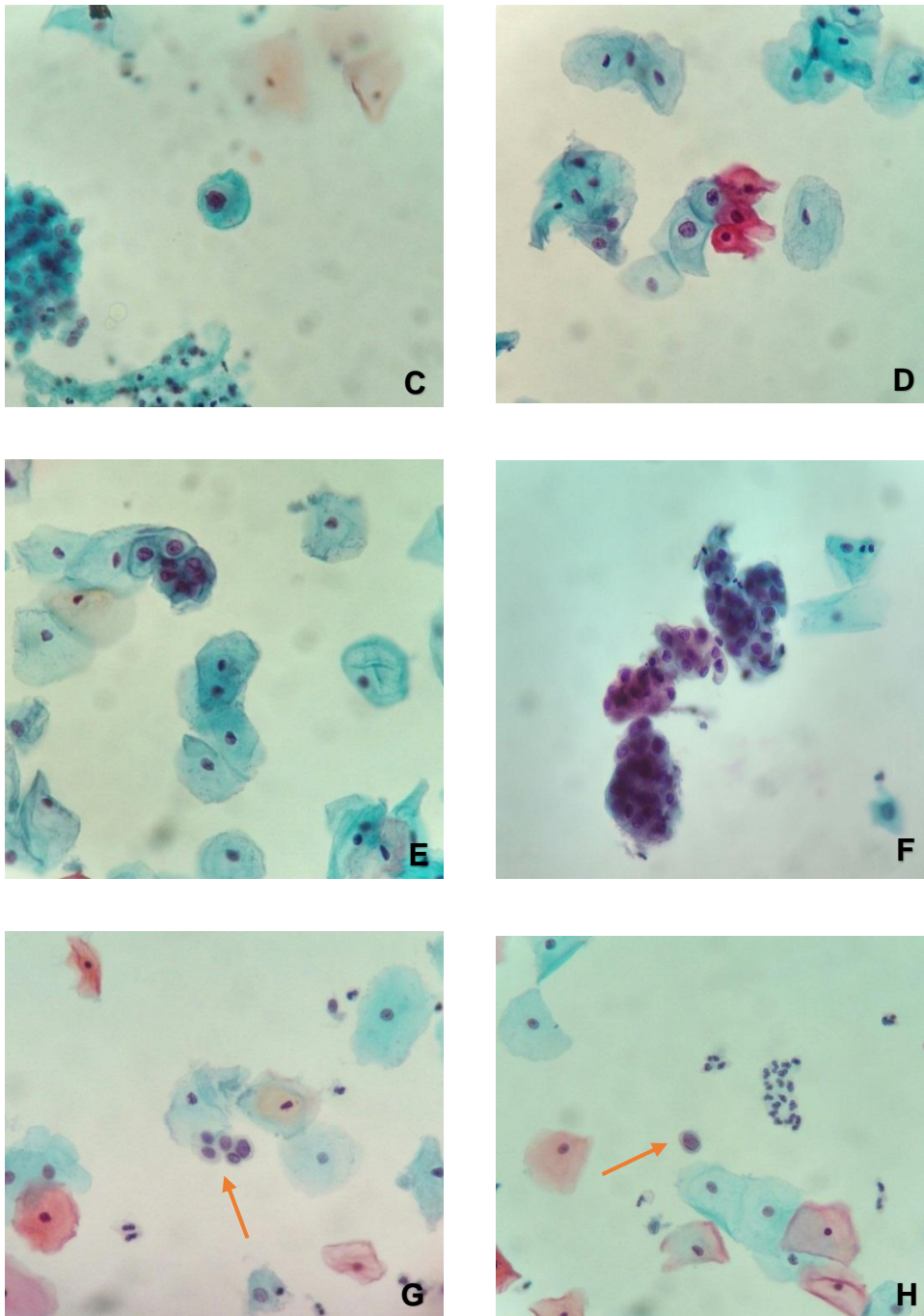


Figura 7. Imagens de citologia em meio líquido: A, B e C- Atipias de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas; D e E- Lesão intra-epitelial de baixo grau; F, G e H- Lesão intra-epitelial de alto grau. Aumento de 400x.

Fonte: Lâminas cedidas por Simone Maia Evaristo, 2016.

Takei, Ruiz & Hicks (2006), falam em seu estudo que o *Trichomonas vaginalis* foi identificado com mais frequência na citologia convencional, porém o fundo mais limpo da citologia em meio líquido pode facilitar sua detecção, apesar de que um número considerável de organismos pode ser eliminado durante os passos do processamento automatizado, por diminuir o número de neutrófilos, os quais são de comparável tamanho de alguns dos protozoários, o que pode também dificultar sua detecção. Da mesma forma, a flora bacteriana é menos abundante nesta nova técnica. Em contraste, a *Candida sp*, na maioria das vezes, são mais difíceis de ser eliminadas durante o processamento, por vezes, aumentando sua concentração na lâmina.

Estudo realizado por Guedes (2002), concluiu que a prevalência do diagnóstico de lactobacilos foi maior na técnica convencional e a prevalência do diagnóstico de *Gardnerella vaginalis* foi maior na técnica em meio líquido. Não houve diferença entre as duas técnicas para o diagnóstico de cocos, *Candida sp*, *Trichomonas vaginalis* e *Actinomyces* (Figura 8).

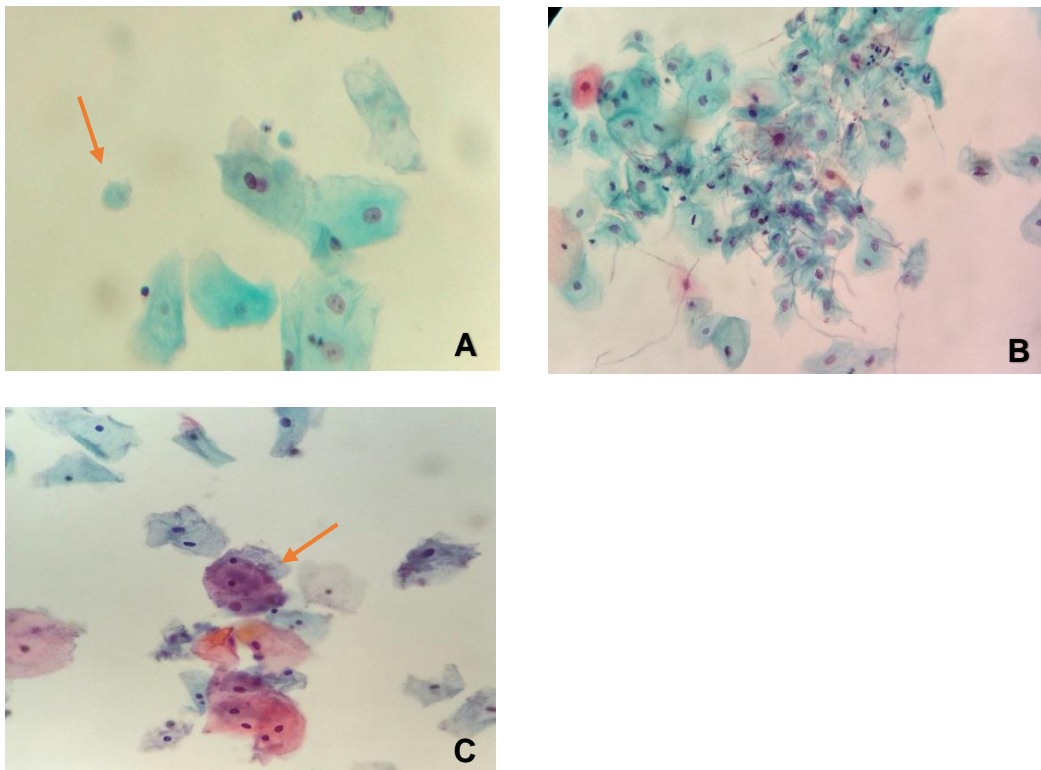


Figura 8. Imagens citologia em meio líquido: A- *Trichomonas vaginalis*; B- *Candida sp*; C- *Gardnerella vaginalis*. Aumento de 400x.

Fonte: Lâminas cedidas por Simone Maia Evaristo, 2016.

Um estudo realizado por Nascimento & Andrade (2013), conclui que apesar de o exame citológico ser o método mais específico para detecção de câncer no colo uterino, são poucos os estudos disponíveis que comparam as técnicas convencional e em meio líquido. A quantidade de esfregaços insatisfatórios em todos os estudos foi menor para a citologia em meio líquido, porém alguns relatam que a qualidade dos esfregaços estão relacionados com o treinamento do profissional que realiza a coleta.

Estudos levantados ainda por Nascimento & Andrade (2013), relatam que a citologia em meio líquido não mostrou diferença estatisticamente significativa na sensibilidade à citologia convencional para detecção de neoplasia intra-epitelial cervical de alto grau. Apesar de obter maiores índices de resultados positivos, todos esses resultados são de lesões intra-epiteliais cervicais de baixo grau.

Pereira *et al.* (2003), relatam que métodos em meio líquido por apresentar uma melhor disposição celular, facilitam a interpretação, além de detectar maior número de lesões e apresentarem um menor índice de amostras inadequadas ou limitadas por alguma razão. A única desvantagem citada na literatura é o alto custo.

A citologia em meio líquido é realidade em diversos países desenvolvidos, porém, no Brasil, bem como em outros países em desenvolvimento, ainda está longe de ser implantada na rotina pública de rastreamento para câncer cervical. (COLONELLI, 2014).

3. CONCLUSÃO

A qualidade dos exames citológicos depende do método de coleta, que é realizada de maneira similar em meio líquido e convencional. Entretanto, a citologia convencional depende de uma boa técnica na confecção do esfregaço, já que a amostragem e a fixação é realizada de maneira imediata pelo profissional, que deve ter o zelo em produzir uma lâmina com fina camada de material. A falta de capacitação da equipe de trabalho pode comprometer a amostra, gerando um lâmina fora dos padrões de qualidade.

Na citologia em meio líquido o material é introduzido junto a escova cervical em solução fixadora própria e a lâmina é confeccionada no laboratório, de maneira

automatizada ou semi-automatizada, o que diminui possíveis erros laborais. Todavia, por ser um metodologia de trabalho não habitual no Brasil, faz-se necessário o treinamento dos profissionais que irão realizar o preparo e a leitura das lâminas.

O meio líquido tem seus benefícios quanto a redução de artefatos, boa fixação, melhor representação das células com menos sobreposição e diminuição do campo, o que pode reduzir o tempo de leitura, facilitando a interpretação para um diagnóstico de qualidade, permitindo repetir a amostra quando necessário e realização de testes moleculares e de imunocitoquímica, com a mesma amostra. Apesar de suas vantagens na técnica, esse método não é tão superior ao convencional para detecção de lesões. Uma das suas desvantagens atualmente é o alto custo, o que impede a sua implantação em programas governamentais de prevenção do câncer de colo do útero.

A realidade financeira do Brasil ainda impede a aplicabilidade da citologia em meio líquido nas rotinas de citologia, principalmente na saúde pública. O ideal seria que mais estudos se desenvolvessem, com o intuito de propagar o novo método como uma técnica auxiliar a citologia convencional na triagem do Papilomavírus humano ou lesões no colo uterino (NASCIMENTO & ANDRADE, 2013).

A nova metodologia têm como objetivo principal a melhoria da produtividade e qualidade do diagnóstico citológico. A padronização de técnicas e a automatização de procedimentos permitem um ganho na qualidade e na sensibilidade do diagnóstico citológico, sem mudar efetivamente as políticas e os programas de prevenção já existentes (ZONTA, 2016).

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, R. B. L.; SILVA, J. B. **Citologia Cervical Convencional versus Citologia em Meio Líquido: Comparação da Sensibilidade e Custo-Benefício.** Goiânia: PUC-GO, 2013. 11 p. Trabalho de conclusão de curso (Pós-graduação em citopatologia ginecológica) - Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 2013.
- ANSCHAU, F.; GONÇALVES, M. A. G. Citologia Cervical em Meio Líquido Versus Citologia Convencional. **Femina.** Goiânia, GO, v. 34. n. 5. p. 329-335, 2006.
- BD. **Modelo de escova cervical**, 2016. Disponível em: <http://www.bd.com/tripath/physicians/surepath.asp>. Acesso em 17 de nov. 2016.
- BERNSTEIN, S. J.; SANCHEZ-RAMOS, L.; NDUBISI, B. Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears: a metaanalysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. **American journal of obstetrics and gynecology.** v. 185, n. 2, p. 308-317, 2001.
- CAMPAGNOLI, E. B., *et al.* Citologia em base líquida - uma nova opção para o diagnóstico de lesões bucais. **Revista Brasileira de Patologia Oral.** v. 4, n. 2, p. 119-127, 2005.
- COLONELLI, D. E. **Avaliação do desempenho da citologia em meio líquido versus citologia convencional no Sistema Único de Saúde.** São Paulo: 2014. 92 p. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo, 2014.
- CONSOLARO, M. E. L.; MARIA-ENGLER, S. S. Citologia clínica cérvico-vaginal. In: ZONTA, M. A. **Novas metodologias em citologia cérvico-vaginal.** São Paulo: Roca, 2016.
- DRUMOND, D. G.; *et al.* Avaliação de Métodos Diagnósticos, Morfológicos e Biomoleculares em Mulheres Encaminhadas com citologia Alterada. **Jornal brasileiro de doenças sexualmente transmissíveis.** v. 23. n. 2. p. 95-100, 2011.
- FAHEY, M. T.; IRWIG, L.; MACASKILL, P. Meta-analysis of Pap test accuracy. **American Journal of Epidemiology.** v. 141, n. 7, p. 680-689, 1995.

GUEDES, A. C. **Comparação do desempenho do esfregaço citológico cervicovaginal convencional com esfregaço colhido em meio líquido em mulheres com alto risco para neoplasia e colo uterino.** São Paulo: 2002. 76 p. Dissertação (Mestre em Tocoginecologia) - Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2002.

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, p. 191, 2007.

HOLOGIC. **Processador totalmente automatizado Thinprep**, 2016. Disponível em: http://www.thinprep.com/hcp/t5000_system/thinprep_5000_autoloader.html. Acesso em 11 de jan. 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Tipos de câncer: Colo do útero.** Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio/definicao. Acesso em: 10 out. 2016.

KOLPLAST. **Modelo escova cervical**, 2016. Disponível em: http://loja.kolplast.com.br/kit_auxiliar_para_papanicolaou_descartavel/p. Acesso em 17 de nov. 2016.

KOSS, L.G.; GOMPEL, C. **Introdução citologia ginecológica com correlações histológicas e clínicas.** São Paulo, Roca, 2016.

LIMA, D. M. O., *et al.* **Técnico em Citopatologia.** Brasília: Ministério da Saúde; Rio de Janeiro: CEPESC, 2012. Caderno de Referência 1: Citopatologia Ginecológica.

LORETO, C.; *et al.* Importância da amostra na qualidade do exame colpocitológico: o esfregaço ideal. **RBM-Ginecologia e Obstetrícia.** v. 4, n. 1, p. 18-24, 1993.

LUZZATTO, R.; BOON, M.E. Contribution of the endocervical cytobrush sample to the diagnosis of cervical lesions. **Acta Cytologica.** v. 40, n. 6, p. 1143-1147, 1996.

MANRIQUE, E. J. C.; *et al.* Fatores que comprometem a adequabilidade da amostra citológica cervical. **Femina.** Goiânia, GO, v. 37, n. 5, p. 282-287, 2009.

MCGOOGAN, E. Liquid-based cytology: The new screening test for cervical cancer control. **Journal of Family Planning and Reproductive Health Care**. v. 30, n. 2, p. 123-125, 2004.

NASCIMENTO, M. A. G.; ANDRADE, F. A. **Estudo comparativo entre citologia convencional e citologia em base líquida – Revisão bibliográfica**. Goiânia: PUC-GO, 2013. 11 p. Trabalho de conclusão de curso (Pós-Graduando em nível de especialização do curso de especialização em Citopatologia Ginecológica) Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 2013.

NAYAR, R.; WILBUR, D. C. **The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology**: definitions, criteria, and explanatory notes. 3rd. ed. New York. Springer, 2014.

NETO, J. C. S. **Citologia Clínica do Trato Genital Feminino**. Rio de Janeiro: Revinter, 2012.

PEREIRA, S. M. M.; *et al.* Avaliação da celularidade citológica em preparados de base líquida. **Revista Instituto Adolfo Lutz**. v. 62, n. 1, p. 35-39, 2003.

PINTO, A. P.; *et al.* Repeating cytological preparations on liquid-based cytology samples: A methodological advantage? **Diagnostic Cytopathology**. v. 35, n. 10, p. 663-669, 2007.

SCHIFFMAN, M.; SOLOMON, D. Liquid-Based Cytology vs Conventional Cytology in Detecting Cervical Cancer-Reply. **Jama**. v. 303, n. 11, p. 1034-1035, 2010.

TAKEI, H.; RUIZ, B.; HICKS, J. Comparison of Conventional Pap Smears and a Liquid-Based Thin-Layer Preparation. **American journal of clinical pathology**. v. 125, p. 855-859, 2006.

WILBUR, D.C. *et al.* Clinical trials of the Cytologic specimen-preparation device for cervical cytology. Preliminary results. **Acta Cytologica**. v. 41, n. 1, p. 24-29, 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice**. Geneva, WHO, 2006.