



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino/Área de Ensino Técnico
Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio
Curso de Educação Profissional Técnica de
Nível Médio Habilitação em Citopatologia



LUAN NAIN DE PAULA OLIVEIRA INACIO

**Comparação entre as metodologias utilizadas nas citologias convencional e
de base líquida em amostras ginecológicas**

Rio de Janeiro
2024

LUAN NAIN DE PAULA OLIVEIRA INACIO

Comparação entre as metodologias utilizadas nas citologias convencional e de base líquida em amostras ginecológicas

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer como requisito parcial para a conclusão do Curso de Educação Profissional Técnica de Nível Médio Habilitação em Citopatologia, desenvolvido pelo Instituto Nacional de Câncer em convênio com a Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio.

Orientador: Prof.ºDr. Fabiano Lacerda Carvalho
Coorientador: Prof.ª M.a. Izani Paes Saldanha

Rio de Janeiro
2024

LUAN NAIN DE PAULA OLIVEIRA INACIO

Comparação entre as metodologias utilizadas nas citologias convencional e de base líquida em amostras ginecológicas

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer como requisito parcial para a conclusão do Curso de Educação Profissional Técnica de Nível Médio Habilitação em Citopatologia, desenvolvido pelo Instituto Nacional de Câncer em convênio com a Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio.

Avaliação em: 02/02/2024

Banca examinadora:

Prof.ºDr. Fabiano Lacerda Carvalho
Instituto Nacional de Câncer

Prof.ª M.a. Izani Paes Saldanha
Instituto Nacional de Câncer

Prof.ºDr. Leandro Medrado
Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio

Prof.ºMe. Thiago de Souza Cruz
Instituto Nacional de Câncer

Rio de Janeiro
2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Elaborado pela bibliotecária Izani Saldanha – CRB7 5372

I35c Inácio, Luan Nain de Paula Oliveira.
Comparação entre as metodologias utilizadas nas citologias convencional e de base líquida em amostras ginecológicas / Luan Nain de Paula Oliveira Inácio. – Rio de Janeiro, 2024.
24 f.: il. color.

Trabalho de conclusão de curso (Nível Médio) – Instituto Nacional de Câncer, Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio/Fiocruz, Curso de Educação Profissional Técnica de nível Médio Habilitação em Citopatologia, Rio de Janeiro, 2024.

Orientador: Prof. Dr. Fabiano Lacerda Carvalho.
Coorientadora: Prof.^a M.A. Izani Paes Saldanha.

1. Citopatologia. 2. Técnicas citológicas. 3. Papilomavirus humano. I. Carvalho, Fabiano Lacerda. II. Saldanha, Izani Paes. III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio. V. Título.

CDD 611.0181

CDD edição 23ª

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta monografia/tese/dissertação, desde que citada a fonte.

Luan Nain de Paula Oliveira Inácio
Assinatura

14/03/2024
Data

RESUMO

INACIO, Luan Nain de Paula Oliveira. **Comparação entre as metodologias utilizadas nas citologias convencional e de base líquida em amostras ginecológicas**. Orientadores: Fabiano Lacerda Carvalho e Izani Paes Saldanha 2024. 24f. Trabalho de conclusão de curso (Habilitação em Citopatologia). Rio de Janeiro: INCA, 2024.

Introdução: A citologia convencional foi desenvolvida em 1941, pelo grego-americano George Papanicolaou em associação com o ginecologista Herbert Traut. Este método consiste na observação morfológica das células classificadas em normal, pré-neoplásicas e malignas, por ser um método de fácil aplicabilidade e de baixo custo se tornou o método mais utilizado no rastreamento do câncer do colo do útero, apesar de ser um método eficaz, no entanto, sua eficiência depende da técnica de coleta e os instrumentos nela usados apresentando falhas no seu diagnóstico, outro problema é sua baixa sensibilidade. A citologia em base líquida foi desenvolvida na tentativa de minimizar as falhas da citologia convencional melhorando a sensibilidade em aproximadamente 12%. Essa melhora na sensibilidade deve-se ao sistema de filtros que retém leucócitos, sangue e muco, além de quebrar grandes agrupamentos de células, proporcionando assim um esfregaço em monocamada. Esses sistemas de filtros são as metodologias usadas por diversas empresas e cada uma delas apresenta suas especificidades, os dois métodos mais conhecidos são os métodos *Surepath* e o *Thinprep*, porém existem outros como o *Cellpreserv*, *Gynoprep* e o *Liqui-Prep*. Outra vantagem é a utilização de 100% do material, permitindo a realização de testes histoquímicos e de biologia molecular com o mesmo material coletado, porém assim como toda a técnica ela apresenta desvantagens, sendo sua principal o seu alto custo dos equipamentos. **Objetivo:** Sendo assim o objetivo deste trabalho é de comparar a utilização das duas técnicas citológicas convencional e de base líquida e descrever as barreiras para a implementação da citologia de base líquida na rede pública de saúde. **Metodologia:** É uma pesquisa com abordagem fundamentada em revisão bibliográfica com levantamento nas bases de dados BVS, Pubmed e Scielo, para as buscas foram utilizados descritores controlados DeCS e MeSH. **Considerações finais:** o alto custo se apresenta como principal desafio para a implementação em larga escala, especialmente no contexto do SUS, uma realidade mais favorável para a implementação da CBL na rede pública de saúde, é a implementação das novas recomendações da OMS para o rastreamento do câncer do colo do útero, no entanto, os custos seriam ainda mais elevados.

Palavras-chave: citologia; técnicas citológicas; teste de Papanicolaou.

ABSTRACT

Introduction: Conventional cytology was developed in 1941 by the Greek-American George Papanicolaou in association with the gynecologist Herbert Traut. This method consists of observing the morphology of cells classified as normal, pre-neoplastic and malignant. As it is an easy to apply and low-cost method, it has become the most used method in screening for cervical cancer, despite being an effective method. , however, its efficiency depends on the collection technique and the instruments used in it presenting flaws in its diagnosis, another problem is its low sensitivity. Liquid-based cytology was developed in an attempt to minimize the flaws of conventional cytology by improving sensitivity by approximately 12%. This improvement in sensitivity is due to the filter system that retains leukocytes, blood and mucus, in addition to breaking large groups of cells, thus providing a monolayer smear. These filter systems are the methodologies used by several companies and each of them has its specificities, the two best known methods are the Surepath and Thinprep methods, but there are others such as Cellpreserv, Gynoprep and Liqui-Prep. Another advantage is the 100% use of the material, allowing histochemical and molecular biology tests to be carried out with the same collected material, however, like any technique, it has disadvantages, the main one being the high cost of equipment. **Objective:** Therefore, the objective of this work is to compare the use of both conventional and liquid-based cytological techniques and describe the barriers to the implementation of liquid-based cytology in the public health network. **Methodology:** It is a research approach based on a bibliographical review with a survey in the VHL, Pubmed and Scielo databases. Controlled DeCS and MeSH descriptors were used for the searches. **Final considerations:** the high cost presents itself as the main challenge for large-scale implementation, especially in the context of the SUS, a more favorable reality for the implementation of CBL in the public health network, is the implementation of the new WHO recommendations for screening of cervical cancer, however, the costs would be even higher.

Keywords: cytological techniques; Pap smear test; cytology.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	6
1.1 Objetivo geral.....	7
1.2 Objetivos específicos.....	7
1.3 Metodologia.....	7
2 DESENVOLVIMENTO.....	9
2.1 Histórico das técnicas citológicas.....	9
2.2 Processamento das técnicas citológicas.....	10
2.2.1 Coleta e fixação.....	10
2.3 Metodologias utilizadas na citologia em base líquida.....	13
2.4 Vantagens e desvantagens entre as técnicas citológicas.....	15
2.5 Implementação da citologia em base líquida na rede pública.....	17
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	20
REFERÊNCIAS.....	21

1 INTRODUÇÃO

O câncer do colo de útero, apesar de ser uma doença evitável, continua a afetar um grande número de mulheres em todo o mundo, principalmente em países com poucos recursos. Segundo o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), ele ocupa a sexta posição entre os mais incidentes e o terceiro em mulheres (Gupta, 2019; INCA, 2023).

A citologia é o método mais utilizado para o rastreio precoce desse câncer, sendo a citologia convencional (CC) a principal técnica. Desenvolvida em 1940 pelo médico grego George Nicholas Papanicolaou, o método consiste na observação da morfologia das células classificadas em normais, pré-neoplásicas e malignas. Por ser um método de baixo custo e de fácil aplicabilidade é amplamente utilizada em programas de rastreamento com o objetivo de reduzir a incidência e mortalidade do câncer do colo do útero (Fernandes, 2016).

Apesar do grande sucesso da CC, ela apresenta algumas limitações, por esse motivo, em 1991, na tentativa de minimizar as falhas geradas pela citologia convencional, a citologia em base líquida (CBL) foi criada. Diferentemente da CC, onde a amostra coletada é esfregada diretamente em uma lâmina, a CBL apresenta sistemas de filtros que permitem a confecção de um esfregaço mais límpido, o que facilita a visualização celular (Stabile *et al.*, 2012; Souza *et al.*, 2021).

Nos últimos anos, estudos têm revelado que a CBL apresenta melhor desempenho quando comparada a CC. Sabe-se que os programas de rastreamento do câncer de colo do útero são de grande eficiência, o diagnóstico deve exibir processos de alta qualidade e excelência. Com isso, a compreensão de ambas as técnicas citológicas, bem como suas limitações e seus papéis no serviço público são de fundamental importância para a busca de exames preventivos de qualidade, pois afinal a partir do diagnóstico correto do câncer, mais preciso será o manejo clínico e mais rápido o tratamento e a cura do câncer

1.1 Objetivo geral

Comparar as metodologias utilizadas nas citologias convencional e de base líquida em amostras ginecológicas.

1.2 Objetivos específicos

- Descrever as diferenças entre os processamentos técnicos das citologias convencional e de base líquida;
- Descrever as metodologias utilizadas na base líquida;
- Citar as vantagens e desvantagens entre as citologias;
- Descrever as barreiras para implementação da citologia em base líquida na rede pública de saúde.

1.3 Metodologia

Para a fundamentação desta pesquisa, foi realizado um levantamento nas bases de dados Pubmed e Scielo utilizando descritores controlados do DeCS e MeSH (Quadro 1). Como critérios de inclusão, foi selecionado artigos sobre a citologia em base líquida e a citologia convencional, bem como artigos que compararam essas técnicas e que analisavam o seu custo-efetividade. Porém excluiu-se aqueles não voltados para citologia ginecológica e artigos em que as técnicas não eram o principal foco do estudo.

Após as buscas, foram encontrados 122 artigos, sendo 2 na Scielo e 120 na Pubmed. Desses artigos, somente 6 foram selecionados a partir da submissão dos critérios de inclusão e exclusão. Além do mais, inclui-se a parte 2 livros de referência de citologia e um artigo encontrado por busca livre sem considerar a base de dados sugerida para este estudo.

Quadro 1 - Mapeamento de termos, Rio de Janeiro, 2023.

DESCRITORES	TERMOS
"Técnicas Citológicas" OR "Cytological Techniques" OR "Cytologic Technic" OR "Cytologic Technics" OR "Cytological Technic" OR "Cytological Technics" OR "Cytological Technique" OR "Técnicas Citológicas" OR "Techniques cytologiques"	Vocabulário controlado DeCS
"Teste de Papanicolaou" OR "Esfregaço Corado pelo Método de Papanicolaou" OR "Esfregaço de Papanicolaou" OR "Exame Colpocitológico" OR "Exame Papanicolau" OR "Papanicolau" OR "Teste de Papanicolau" OR "Papanicolaou Test" OR "Pap Smear" OR "Pap Test" OR "Papanicolaou Smear" OR "Prueba de Papanicolaou" OR "Examen de Papanicolaou" OR "Frotis Papanicolaou" OR "Papanicolaou" OR "Papanicolau" OR "Prueba de Papanicolaou" OR "Test de Papanicolaou" OR "Frottis de Papanicolaou"	Vocabulário controlado DeCS
"Citologia" OR "Citopatologia" OR "Patologia Celular" OR "Cytology" OR "Cytopathologies" OR "Cytopathology" OR "Citología" OR "Citopatología" OR "Patología Celular" OR "Cytologie"	Vocabulário controlado DeCS
"Cytological Techniques" OR "Cytological Technic" OR "Cytological Technics" OR "Cytological Technique" OR "Cytologic Technics" OR "Cytologic Technic"	Vocabulário controlado MeSH
"Papanicolaou Test" OR "Pap Smear" OR "Pap Test" OR "Papanicolaou Smear"	Vocabulário controlado MeSH
"Cytology" OR "Cytopathologies" OR "Cytopathology"	Vocabulário controlado MeSH
"Citologia em base líquida" OR "Liquid based cytology" OR "Citología en base líquida" OR "Cytologie en milieu liquide"	Termo livre

Fonte: O próprio autor, 2023.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 Histórico das técnicas citológicas

O surgimento da citologia convencional (CC) iniciou quando o grego-americano George Papanicolau e o patologista Aureli Babes foram os pioneiros a observar a existência de células cancerosas em esfregaços vaginais e cervicais, que reconheceram a importância do método citológico para o rastreamento do câncer do colo do útero. Papanicolau apresentou suas observações em um encontro científico realizado em *Battle Creek*, Michigan, Estados Unidos. Babes publicou um extenso artigo em uma revista francesa, a *Presse Médicale*. Ambos os artigos foram apresentados ao mundo científico no ano de 1928 (Koss, 2006; Consolaro, 2012).

Esse período de descobertas resultou na associação de Papanicolau com o ginecologista Herbert Traut. Em 1941, publicaram um artigo sobre a importância dos esfregaços vaginais na descoberta de cânceres ocultos do colo do útero e endométrio. Nesse mesmo período, essas observações foram confirmadas por diversos autores, tais como Meigs, Ayre e Jones, o que estabeleceu um grande valor no sistema de detecção citológica do câncer. Além do mais, Ayre introduziu o conceito de amostragem direta da cérvice por meio de uma espátula cervical, método que se tornou a técnica padrão para a investigação citológica (Koss, 2006; Consolaro, 2012).

Desenvolvida em 1991 por Martha L. Hutchinson, a CBL foi criada como uma técnica alternativa da CC, com o objetivo de aperfeiçoar o preparo das lâminas citológicas empregando o princípio da centrifugação das células cervicais mantidas em uma solução para a conservação das células, permitindo que amostra seja 100% utilizada, evitando assim o desperdício de material coletado. Essa técnica possibilita uma monocamada celular e a ausência de sangue, muco, ou sobreposição celular (Stabile *et al.*, 2012; Souza *et al.*, 2021).

A implementação da CBL, permitiu uma melhora na acurácia e na identificação de lesões, além de diminuir, quase em sua totalidade, possíveis interferências que podem acabar atrapalhando na análise da amostra. Essa técnica permite o preparo de lâminas com uma maior representatividade celular (Cox, 2004).

2.2 Processamento das técnicas citológicas

Segundo Koss, um esfregaço adequado deve conter um número suficiente de células que permita o reconhecimento de qualquer alteração, assim como representar todas as superfícies epiteliais do colo e da vagina. A presença e a ausência de células glandulares endocervicais e células metaplásicas deve ser relatada. Esfregaços com baixa celularidade, espessos, fixação inadequada (secos), com o material distribuído incorretamente, bem como os contaminados com produtos vaginais, na maioria das vezes, são classificados como insatisfatórios (Koss, 2006).

O Sistema Bethesda indica que um esfregaço com mais de 75% das células escamosas (ectocérvice) ofuscadas, caso não apresente nenhuma atipia, deve ser considerado insatisfatório. Acaso 50 a 75% estiverem ofuscadas deve-se relatar no laudo como satisfatório com obscurecimento parcial das células. Essa porcentagem deve ser avaliada, no entanto critérios mínimos devem ser aplicados, sendo uma delas a preservação e a visualização dos núcleos é de vital importância (Fernandes, 2016).

A quantidade de células também é um fator fundamental, esfregaços com baixa celularidade são considerados insatisfatórios. Por outro lado, o excesso de células causa sobreposição e prejudica na análise do material e pode acabar obscurecendo alguma característica de lesão. Por esses motivos a coleta deve ser realizada de forma correta para ambas as técnicas (Koss, 2006; Consolaro, 2012).

2.2.1 Coleta e fixação

O esfregaço ideal deve conter a representação da ectocérvice (epitélio escamoso), endocérvice (epitélio glandular) e deve incluir a Zona de Transformação (ZT). A presença de células metaplásicas ou endocervicais, elas representam a Junção Escamo-Colunar (JEC), indicam a qualidade da amostra, pois nessa região se encontra a ZT, é o local onde se está mais suscetível a alterações genéticas e à ocorrência da maioria das lesões pré-neoplásicas e neoplásicas (Koss, 2006; Consolaro, 2012).

Para ser realizada a coleta na CC é necessário os seguintes equipamentos, espátula de Ayre (Figura 1-C), escova endocervical (*Cytobrush*) (Figura 1-B), também conhecida como escova Campos da Paz, espécuro vaginal (Figura 1-F),

lâmina de vidro com extremidade fosca (Figura 1-A), fixador celular (spray ou álcool a 95%) (Figura 1-E) e um recipiente adequado para o transporte da lâmina (Figura 1-D) (Koss, 2006; Consolaro, 2012).

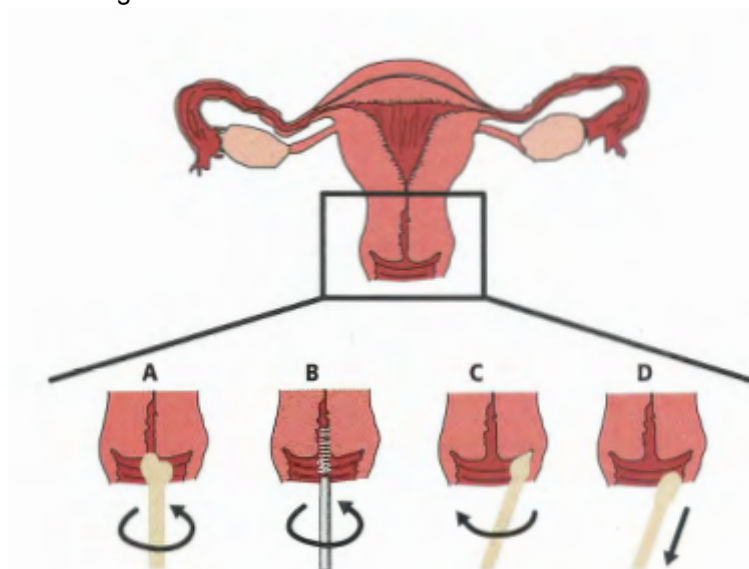
Figura 1 - Equipamentos usados na coleta da CC



Fonte: Consolaro, 2012.

O procedimento da coleta (Figura 2) é realizado da seguinte maneira: primeiramente, deve-se anotar as iniciais da paciente com um lápis na extremidade fosca da lâmina, para a coleta da ectocérvice (epitélio escamoso), encaixar a ponta mais longa da espátula de Ayre no orifício externo do colo, apoiando firmemente, fazendo uma raspagem na mucosa ectocervical em movimento rotativo de 360°, em torno de todo o orifício, procurando exercer pressão firme, mas delicada, para evitar agredir o colo e por consequência prejudicar a qualidade da amostra. O material coletado deve ser estendido na parte superior da lâmina, com suave pressão. Para a coleta endocervical, introduzir a escova Campos da Paz no orifício cervical e coletar o material, girando delicadamente a escova a 360°, a escova deve ser rotacionada na parte inferior da lâmina, com suave pressão. A fixação do material deve ser realizada imediatamente após a confecção do esfregaço, visando preservar a morfologia celular, facilitar a permeabilidade dos corantes e preservar contra o ressecamento (Koss, 2006; Consolaro, 2012).

Figura 2 - Procedimento de coleta da CC



Fonte: Consolaro, 2012.

A fixação do esfregaço na coleta para citologia convencional pode ser realizada de duas maneiras distintas: com álcool a 95% ou utilizando uma solução alcoólica de polietilenoglicol a 2%. A fixação em álcool é realizada por imersão, enquanto a fixação pela solução de polietilenoglicol pode ser feita em *spray* ou em gotas. Se a fixação for realizada em *spray*, deve-se respeitar uma distância de no mínimo 15 cm, para se evitar dispersão e sobreposição ou a perda de material, e no máximo 30 cm, para que ocorra a fixação adequada do material. Nessas soluções, o álcool atua como fixador, desnaturando as proteínas e os ácidos nucleicos, tornando-os insolúveis e estáveis, o polietilenoglicol proporciona a formação de um filme opaco que impede o ressecamento do material (Koss, 2006; Consolaro, 2012).

A coleta na CBL é realizada com uma escova com cerdas plásticas e cabeça removível utilizada para realizar o raspado celular (Figura 3). A escova é introduzida no canal vaginal até atingir a região externa do canal endocervical, a porção mais alongada da escova é colocada dentro do canal e com dois movimentos rotativos em 360°, as amostras da endocérvice, JEC e ectocérvice são coletados (Figura 4). Após a coleta, o material é depositado no frasco com o líquido conservante, onde são mantidas as condições ideais para a análise citológica e molecular (Consolaro, 2012).

Figura 3 - Escova de cerdas plásticas.



Fonte: Consolaro, 2012

Figura 4 - Procedimento de coleta da CBL.



Fonte: Consolaro, 2012

A CBL permite uma maior distribuição das células na lâmina, essa composição é possível graças a um processo de homogeneização (Vortex) das células, e um processo de enriquecimento, permitindo uma maior concentração celular por centrifugação. Após este processo, é adicionado um líquido conservante a base de álcool (metanol, etanol ou propanol), que é capaz de manter a integridade celular, e o material é fixado em uma lâmina especial com carga elétrica capaz de promover maior fixação do material. Essa técnica também permite que a coloração seja realizada de forma totalmente automatizada (Consolaro, 2012).

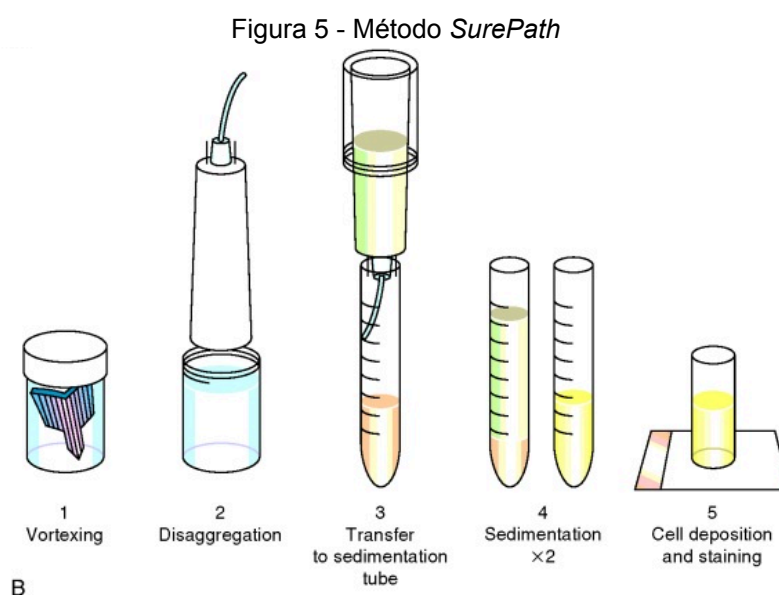
2.3 Metodologias utilizadas na citologia em base líquida

As metodologias têm como objetivo melhorar a qualidade das amostras citológicas, evitando problemas com coleta e sobreposição celular, ainda aumentam a sensibilidade na avaliação celular. Essas metodologias são, em suma, como cada equipamento de determinada empresa realiza a filtragem e o preparo das lâminas. As duas metodologias mais conhecidas são o método *Thinprep* e o *Surepath*, no entanto existem outras como o método *Gynoprep*, o *Liqui-Prep* e o *Cell Preserv*. A metodologia *Gynoprep* consiste em uma filtragem especializada através

de um filtro de dupla membrana, este filtro realiza a retenção de interferentes, proporcionando uma amostra mais concentrada e límpida (*Citologia em Meio Líquido*. [s.d.], 2020).

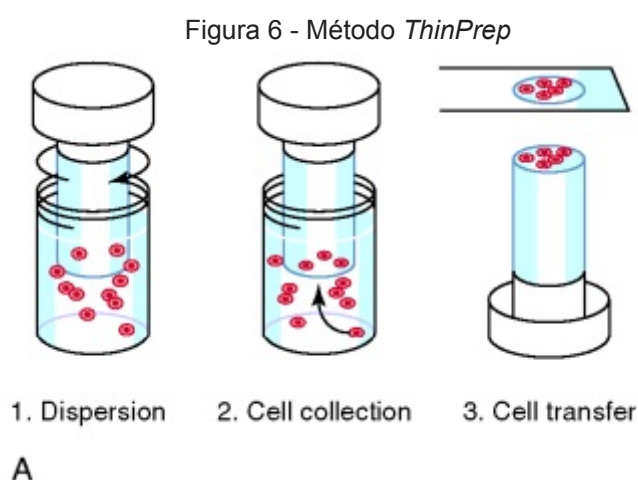
O método *Liqui-prep* consiste na centrifugação, a amostra contida na escova cervical no frasco é misturada no vórtex, em seguida, 4 mL da solução de limpeza é pipetado no tubo de centrifuga, depois a amostra é centrifugada a 1000g por 10 minutos. A amostra permanece intacta no fundo do tubo de centrifuga, logo após a amostra é pipetada em uma lâmina em com movimentos circulares, as lâminas preparadas podem ser secas à temperatura ambiente ou em estufa em temperatura de até 50°C e também podem ser fixadas em álcool a 95% (CONITEC, 2019).

O método *Surepath* funciona com base no princípio da sedimentação por gradiente de densidade. Nesse método a amostra é coletada em *CytoRich*[®], um conservante patenteado à base de etanol, que é então agitada em vórtex antes da preparação. A amostra é então dispersa em um reagente de gradiente de densidade, uma solução de polissacarídeo que atua para reter pequenas partículas e detritos. A amostra é centrifugada e então o sedimento celular foi ressuspenso. O processador de lâminas *PrepStain*[™] transfere o fluido para uma câmara de sedimentação que fica a lâmina de vidro carregada positivamente (Figura 5) (Hoda, 2017).



Fonte: Hoda, 2017.

O método *Thinprep* e o *Cell Preserv* são semelhantes, as etapas preparatórias consistem em dispersão, coleta e transferência. Na etapa da dispersão um cilindro contendo um filtro de policarbonato, com o tamanho de seus poros de 8 μm , fixado a uma extremidade, é colocado no frasco. O instrumento gira criando assim uma corrente que desagrega sangue, muco, outros detritos e quebra grandes aglomerados de células. Na etapa da coleta, um suave vácuo é aplicado ao cilindro, este aspira a suspensão de células através do filtro, a maioria dos detritos passam enquanto as células se fixam na superfície do filtro. O equipamento monitora a densidade celular através do filtro e a taxa de fluxo diminui quando as células são distribuídas uniformemente no filtro. Na etapa de transferência, o cilindro se move para fora da amostra, é invertido 180°, ele é suavemente pressionado contra a lâmina carregada positivamente, e com uma leve pressão as células são para a lâmina. O resultado é um esfregaço circular de 20 mm com uma distribuição uniforme de células e leve sobreposição (Figura 6) (Makde, 2022).



Fonte: Makde, 2022.

2.4 Vantagens e desvantagens entre as técnicas citológicas

A principal vantagem da CC é seu baixo custo e fácil aplicabilidade, por esse motivo se tornou o principal método para o rastreamento do câncer do colo do útero. Além disso, ela permite identificar a intensidade das inflamações, acompanhar a evolução e, em alguns casos, encontrar o agente causador. O sucesso da CC como

técnica de rastreamento gerou a expectativa de que fosse um método perfeito, porém como todo o método ela apresenta desvantagens (Stabile *et al.*, 2012; Souza *et al.*, 2021).

A sensibilidade da CC durante alguns anos foi superestimada, estudos realizados sobre seu desempenho ajudaram a acabar com essa percepção errônea, esses estudos estabeleceram que a sensibilidade do exame é de aproximadamente de 80%, apesar disso, ele apresenta uma taxa de exames falsos-negativos que varia de 2 a 62%, sendo que, dentre esses, 62% representam erros na coleta do material e 38% são devidos a erros de escrutínio e interpretação do diagnóstico, demonstrando que a adequabilidade da amostra influencia no laudo citológico (Cox, 2004; Heise, 2016).

Além disso, esse método apresenta outros limitantes, como: o procedimento manual de preparação dos esfregaços é impossível de ser padronizado, as células são distribuídas de forma desigual na superfície da lâmina, são comuns áreas com sobreposição celular que impedem a visualização de células individuais, essas podem ser obscurecidas por muco, sangue ou outras células, o atraso na hora da fixação ou a má penetração do fixador podem resultar na secagem das células, essa secagem distorce as células e impede sua interpretação, outra desvantagem é o desperdício de aproximadamente 80% do material que fica preso na escova e é descartado após a coleta (Cox, 2004; Heise, 2016).

Na tentativa de melhorar esses problemas foi criada a CBL, ela melhorou a sensibilidade do exame, em uma revisão sistemática realizada pela *Cochrane BVS* que englobou 16 estudos com confirmação histológica, a sensibilidade da CBL variou de 53 a 95,7%, tendo um aumento de 12% em relação a CC. A CBL demonstrou uma redução de 54,6% no número de exames insatisfatórios, isso se deve ao fato do método ter a filtragem de muco, sangue, artefatos e a quebra de grandes grupos celulares (Cox, 2004; Heise, 2016).

A CBL também apresenta como vantagem a utilização de 100% do material, evitando o desperdício do mesmo, isso se deve ao fato da amostra ser armazenada em um líquido fixador, esse líquido, além de armazenar a amostra, também permite um acondicionamento da amostra em um período médio de 15 dias em temperatura ambiente, 6 meses refrigerado em 4°C ou até 2 anos congelado a -20°C. Esse método também permite a realização de exames de testes histoquímicos e de biologia molecular e novos exames, se necessário (Cox, 2004; Heise, 2016).

Porém assim como a CC, ela apresenta desvantagens sendo a principal delas o seu alto custo, pois para a realização do esfregaço é necessário um equipamento especializado nesse processo, também sendo necessário ser realizada a manutenção dos mesmos, outra desvantagem é a necessidade de adaptação de técnicos e médicos a nova técnica (Cox, 2004; Heise, 2016).

2.5 Implementação da citologia em base líquida na rede pública

No ano de 2019, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) publicou um relatório de recomendação do método *Liqui-prep* para o rastreamento do câncer do colo do útero no SUS. Neste artigo, é feita uma análise crítica das evidências científicas sobre a eficiência, segurança, custo-efetividade e o seu impacto no orçamento, visando sua implementação no SUS (CONITEC, 2019).

Para as evidências científicas, a CONITEC realizou uma revisão sistemática que reuniu uma série de estudos comparando a CC com a CBL. Esses estudos demonstraram que, apesar da heterogeneidade dos resultados, a acurácia é semelhante entre as técnicas, ou mostraram uma pequena vantagem não-significativa para a CBL, principalmente com relação a sensibilidade. A vantagem que mais se destaca é a redução nas taxas de exames insatisfatórios (CONITEC, 2019).

Avaliação econômica foi realizada uma custo-minimização, comparando a CBL e a CC no contexto do SUS. O resultado foi um custo adicional de R\$2,78 por amostra coletada. Porém, a metodologia apresenta limitações, principalmente, com relação aos pressupostos de taxas de exames insatisfatórias e com relação a escolha das fontes e ausência de análises de sensibilidade, tornando limitada a aplicação dos resultados (CONITEC, 2019).

Impacto orçamentário foi realizada uma análise em um horizonte temporal de cinco anos, no primeiro ano foi estipulado um incremento de R\$6.019.410,37 e de R\$52,7 milhões de reais em cinco anos. Em um cenário alternativo, com 100% de *market share*, que é a porcentagem de vendas que a empresa é responsável, ou seja, a fração do mercado que é dominada por ela, o custo incremental estimado foi de R\$122 milhões de reais em cinco anos. No entanto, as mesmas limitações da

custo-minimização se aplicam no impacto orçamentário comprometendo os valores da análise. (CONITEC, 2019).

Com esse estudo, a CONITEC recomendou a não implementação da CBL no Sistema Único de Saúde (SUS), ela argumenta que os dados de eficiência derivados de revisões sistemáticas foram de qualidade moderada, no entanto o impacto orçamentário previsto foi de mais de 50 milhões de reais em cinco anos, mesmo na estimativa mais otimista. As análises econômicas apresentadas tem um grande nível de incerteza e sérias limitações metodológicas (CONITEC, 2019).

Apesar das suas vantagens a CBL é uma tecnologia cara, considerando que ainda não existam estudos conclusivos sobre a sua superioridade diagnóstica, ela não possui condições de aplicabilidade nas rotinas laboratoriais, principalmente no SUS. Segundo Heise, o ideal é que se desenvolvam mais estudos práticos com o objetivo de propagar a CBL como uma técnica auxiliar na prevenção de lesões no colo do útero. Ela acrescenta que a realidade de países em desenvolvimento encontra-se muito distante de países desenvolvidos, por isso no Brasil ainda se encontra discussão entre o custo benefício da CBL nos laboratórios (Heise, 2016).

Uma realidade mais favorável para a implementação da CBL no SUS, é a implementação das novas recomendações da Organização Mundial da Saúde (OMS) para o rastreio do câncer do colo do útero. No ano de 2020 a OMS, juntamente com a Assembleia Mundial da Saúde, lançam uma nova estratégia para a erradicação do câncer do colo do útero. Essa estratégia pede que 70% das mulheres em todo mundo sejam examinadas regularmente para doenças cervicais com um teste de alto desempenho e que 90% recebam tratamento adequado, juntamente que seja realizada vacinação de meninas contra o HPV, a OMS prevê que a implementação dessa estratégia poderia prevenir 62 milhões de mortes por câncer do colo de útero nos próximos 100 anos (Organização Pan-Americana da Saúde, [s.d.], 2021).

Essa nova estratégia tem como principal e mais importante mudança novas orientações para o rastreio do câncer do colo do útero, a OMS recomenda que agora seja realizado um teste de HPV-DNA como método principal para o rastreamento, em vez de inspeção visual via ácido acético ou citologia (exame de Papanicolau), sendo atualmente os métodos mais comuns para o rastreio de lesões pré-cancerosas. O teste HPV-DNA detecta cepas de alto risco sendo o principal causador de grande parte dos cânceres do colo do útero, esse teste é uma

ferramenta diagnóstica objetiva, ou seja, não deixa espaço para dúvidas na interpretação dos resultados, diferentemente do teste visual e da citologia (Teixeira *et al.*, 2022).

No dia 22 de Março de 2023, o Ministério da Saúde lança em Recife, capital do estado de Pernambuco, a Estratégia Nacional de Eliminação do Câncer do Colo de Útero, com isso o Ministério da Saúde pretende ampliar o projeto “Útero é Vida”. Essa estratégia além de aumentar o número de vacinas para o HPV, também implementou o teste molecular como principal método para o rastreamento de lesões pré-cancerosas. Nos últimos três anos, o projeto atuou a partir de três objetivos: aprimorar a Linha de Cuidado do Câncer do Colo do Útero, expandir a vacinação contra o HPV e a estruturação de um sistema de rastreamento com o desenvolvimento de um teste nacional para a detecção de HPV por PCR, de baixo custo e plataforma aberta, com isso o teste potencializará as ações e agilizará o acesso à prevenção e ao tratamento (Teixeira *et al.*, 2022).

A implementação do programa de rastreamento do câncer do colo do útero por meio do teste de DNA-HPV demonstrou uma elevada cobertura, e teve um impacto imediato na detecção do câncer do colo do útero numa fase inicial. Após 30 meses a cobertura era superior a 80%, a conformidade etária para o teste de HPV foi de 99,25% em comparação a 78% no programa de citologia. Esse programa apresenta como principal ponto forte ser a primeira demonstração de base populacional para a substituição da citologia convencional por um teste de HPV para a triagem primária em um cenário real no sistema público de saúde, os resultados apresentados são impactantes, mesmo com o curto período de tempo do programa, e servem de base para a estrutura do programa pelo Ministério da Saúde para definir novos procedimentos para o rastreamento do câncer do colo do útero. A principal limitação para expandir esse programa é o investimento inicial na aquisição de testes de HPV e a necessidade de uma rede digital para o registro das informações, a existência de uma plataforma de registro única e integrada é crucial (Teixeira *et al.*, 2022).

Se essas recomendações forem adotadas para todo o SUS, a CBL tem uma chance de ser implementada juntamente com essas recomendações, pelo motivo de ser possível a realização de exames moleculares com o mesmo material coletado, essa vantagem proporciona que sejam realizados exames citológicos para os testes positivos, entretanto, seu custo elevado ainda iria interferir na sua implementação, já que os testes de DNA-HPV são mais elevados, o que levaria a um aumento no

orçamento do SUS, que pode acabar afetando outras áreas que necessitam de maiores investimentos e atenção (Teixeira *et al.*, 2022).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Perante ao exposto, é possível observar que a CC e a CBL apresentam diversas nuances, vantagens e desafios associados a cada uma. Embora a CC seja de baixo custo e de fácil aplicabilidade, apresenta problemas na sua sensibilidade e no número de exames falsos-negativos, em comparação a CBL aumentou a sensibilidade e reduziu o número de exames falsos-negativos além de permitir realizar testes moleculares adicionais, porém, o seu alto custo se apresenta como principal desafio para a implementação em larga escala, especialmente no contexto do SUS, uma realidade mais favorável para a implementação da CBL na rede pública de saúde, é a implementação das novas recomendações da OMS para o rastreio do câncer do colo do útero, no entanto, os custos seriam ainda mais elevados.

Diante desses desafios e oportunidades, é importante continuar a investigação e o desenvolvimento de tecnologias mais eficazes e acessíveis e promover políticas de saúde pública que priorizem a prevenção da doença e o seu rastreio precoce. A implementação de estratégias inovadoras e baseadas em evidências, combinadas com um planejamento cuidadoso e uma avaliação de custo-benefício, podem contribuir para reduzir a incidência e mortalidade do câncer do colo do útero no Brasil, garantindo que as mulheres tenham acesso a serviços de saúde eficazes e de alta qualidade.

REFERÊNCIAS

CONITEC. Relatório de recomendação. **Citologia em meio líquido para rastreamento de câncer de colo de útero e lesões precursoras**, [S. l.], 2019.

Disponível em:

https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2019/relatorio_citologia_liguida_canceruteru_cp59_2019.pdf. Acesso em: 23 dez. 2023.

CONSOLARO, Márcia Edilaine Lopes; MARIA-ENGLER, Silvy Stuchi. **Citologia Clínica Cérvico-Vaginal: Texto e Atlas**. Editora ROCA, 2012.

COX, J Thomas. **Liquid-Based Cytology: Evaluation of Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Application to Present Practice**. JNCCN, [S. l.], p. 1-15, 2 nov. 2004. Disponível em:

<https://jnccn.org/view/journals/jnccn/2/6/article-p597.xml?ArticleBodyColorStyles=inline%20pdf>. Acesso em: 23 dez. 2023.

DB DIAGNÓSTICOS. Notícias. *In*: **Citologia em meio líquido**. [S. l.], 21 out. 2020.

Disponível em:

<https://www.diagnosticodobrasil.com.br/artigo/citologia-em-meio-liquido>. Acesso em: 23 dez. 2023.

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.

Disponível em: <https://ninho.inca.gov.br/jspui/handle/123456789/10366>. Acesso em: 20 dez. 2023

GUPTA, Ruchika *et al.* **Comparative evaluation of conventional cytology and a low-cost liquid-based cytology technique, EziPREP™, for cervicovaginal smear reporting: A split sample study**. Cytojournal, [S. l.], p. 1-12, 14 nov. 2019.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6883464/>. Acesso em: 21 dez. 2023.

HEISE, A.; LIMA, A. P. W. **Citopatologia convencional e Citologia em meio líquido: uma revisão integrativa**. Revista Saúde e Desenvolvimento, [S. l.], v. 10, n. 5, p. 208–221, 2016. Disponível em:

<https://www.revistasuninter.com/revistasauade/index.php/saudeDesenvolvimento/artic/e/view/627>. Acesso em: 21 dez. 2023.

HODA, VANDENBUSSCHE. **Diagnostic Liquid-Based Cytology**. [S. l.: s. n.], 2017.

INCA. **Estimativa 2023: Incidência de câncer no Brasil**. [S. l.: s. n.], 2023.

KOSS, Leopold G. Introdução à **Citopatologia Ginecológica com Correlações Histológicas e Clínicas**. [S. l.]: ROCA, 2006. 211 p. E-book (211P).

MAKDE, Manjiri Milind; SATHAWANE, Prajakta. **Liquid-based cytology: Technical aspects**. Cytojournal, ano 2022, v. 19, p. 1-10, 14 jun. 2022. DOI 10.25259/CMAS_03_16_2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9345114/>. Acesso em: 21 dez.2023.

OPAS. Busca. *In*: **Novas recomendações de rastreamento e tratamento para prevenir o câncer do colo do útero**. [S. l.], 6 jul. 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/6-7-2021-novas-recomendacoes-rastreio-e-tratamento-para-prevenir-cancer-do-colo-do-utero>. Acesso em: 23 dez. 2023.

SHARMA J, Toi PCh, Siddaraju N, Sundareshan M, Habeebullah S. **A comparative analysis of conventional and SurePath liquid-based cervicovaginal cytology: A study of 140 cases**. Cytojournal. 80-84p. Abr-jun, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.4103%2F0970-9371.182525>. Acesso em: 21 dez. 2023.

SOUZA, E. P. P. de .; MUSTAFA, M. de M.; SENA, A. B. **Vantagens e desvantagens da citologia convencional e da citologia em meio líquido na prática clínica: uma revisão integrativa da literatura**. Research, Society and Development, [S. l.], v. 10, n. 14, p. e462101422350, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i14.22350. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/22350>. Acesso em: 22 dez. 2023.

STABILE, S. A. B. *et al.* **Estudo comparativo dos resultados obtidos pela citologia oncológica cérvico-vaginal convencional e pela citologia em meio líquido**. Einstein, 7p. (1-7), dez, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082012000400013>. Acesso em: 23 dez. 2023

TEIXEIRA, J. C. *et al.* **Organization of cervical cancer screening with DNA–HPV testing impact on early–stage cancer detection: a population–based demonstration study in a Brazilian city**. The Lancet Regional Health – Americas, v. 5, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100084>. Acesso em: 23 dez. 23