

EFETIVIDADE DO EXAME CITOPATOLÓGICO PARA DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE COLO DO ÚTERO: Revisão sistemática^I

EFFECTIVENESS OF CYTOPATHOLOGICAL EXAMINATION FOR DIAGNOSIS OF CERVIX CANCER: A systematic review

Ester Duran Garcia Franco^{II}

Watina Daiane Campos^{III}

Douglas Mroginski Weber^{IV}

Resumo

O exame citopatológico é o método mais utilizado para o rastreamento do CCU. A qualidade do rastreamento citológico a ocorrência de resultados falso-negativos e falso-positivos, bem como suas causas vem sendo investigadas. Fatores como erros na coleta do material, no escrutínio do esfregaço e na interpretação dos diagnósticos citopatológicos podem estar relacionados com esses resultados. **Objetivo:** realizar uma revisão sistemática da literatura sobre a efetividade do exame citopatológico para o diagnóstico do CCU. **Materiais e Métodos:** estudo descritivo exploratório de abordagem qualitativa conduzido de acordo com a recomendação *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Realizou-se buscas bibliográficas nas bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline), *Public Medline or Publisher Medline* (PubMed), *Scientific Electronic Library* (SciELO), *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS). **Resultados:** Foram encontrados 50 artigos nas bases de dados mencionadas dos quais 22 foram excluídos por duplicidade entre as bases, e posteriormente 11 artigos foram selecionados para compor o estudo por atenderem aos critérios de inclusão. A caracterização geral mostrou que 90,9 % dos artigos estão em língua inglesa 9,1% em língua espanhola. Todos os estudos foram observacionais e cerca de 81,6% dos artigos foram publicados dentre 2017 e 2019. **Conclusão:** Os resultados mostraram que a efetividade do exame citopatológico é menor quando comparado a outros métodos utilizados e apresenta maiores taxas de exames falsos negativos. Entretanto, quando realizado em combinação com as outras técnicas, pode promover uma maior detecção do CCU.

Palavras-chave: Teste de Papanicolau. Gestão da qualidade. Esfregaço cervicovaginal. Técnicas de laboratório clínico. Neoplasias do colo do útero.

Data da aprovação: 30/11/2020

^IArtigo apresentado como requisito parcial para conclusão do curso de graduação em bacharelado em biomedicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida- FESAR. Ano 2020.

^{II}Acadêmicos do curso de Biomedicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida- FESAR. E-mail: estergfranco@icloud.com; estergfranco@icloud.com

^{III}Acadêmicos do curso de Biomedicina da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida- FESAR. E-mail: estergfranco@icloud.com; watinacampos9@gmail.com

^{IV}Docente da faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida- FESAR. E-mail: douglasbiomed@outlook.com

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), mais de 56 mil mulheres são diagnosticadas, anualmente, com câncer de colo do útero (CCU) na América Latina e no Caribe e mais de 28 mil perdem a vida em decorrência dessa neoplasia¹. No Brasil, para cada ano do triênio 2020-2022 espera-se que sejam diagnosticados 16.590 novos casos de CCU. Atualmente, a nível nacional, é o segundo tipo de câncer mais incidente nas regiões norte, nordeste e centro-oeste, ocupa a quarta posição na região sul e na região sudeste, a quinta posição².

Em 2012, no mundo inteiro, 266.000 mulheres foram à óbito em decorrência do CCU³. No Brasil foi o terceiro tipo de câncer mais incidente entre a população feminina a partir dos 18 anos em 2013, ficando atrás do câncer de mama e câncer de pele. Foi constatado em 11,8% dos casos de câncer no primeiro diagnóstico⁴. Em 2017 foram registrados 6.385 casos de óbitos por CCU, sendo considerado a quarta causa de mortalidade em mulheres, representando 6,2% das mortes em decorrência de câncer⁵.

O CCU é induzido pelo papiloma vírus humano (HPV), no entanto, os diferentes tipos de HPV não são igualmente cancerígenos e podem ser classificados em tipos de baixo e alto risco de desenvolver câncer. Existem cerca de 15 cepas oncogênicas ou de alto risco envolvidas na carcinogênese do CCU, destas, o HPV 16 e, em menor extensão, os tipos 18 e 45 apresentam maior risco que os outros⁶.

A ocorrência do CCU está relacionada há vários fatores de risco como: início precoce da atividade sexual, multiplicidade de parceiros, múltiplas gestações, infecções pelo herpes simples tipo 2 e pela clamídia, imunossupressão, tabagismo, histórico familiar, uso prolongado de contraceptivos orais e idade⁷. A infecção persistente ou crônica por um ou mais tipos de HPV de alto risco é a causa primária das lesões precursoras e do CCU. A maioria das infecções por HPV em mulheres com idade inferior a 30 anos regride espontaneamente. Portanto, a infecção pelo HPV é necessária, mas não é suficiente para a ocorrência do CCU⁸.

O exame preventivo do CCU é o principal método para detectar lesões precursoras e fazer o diagnóstico precoce da patologia⁹. O rastreamento deve ser iniciado em mulheres com 25 anos de idade que já tiveram ou tem atividade sexual e o exame deve ser realizado periodicamente até os 64 anos¹⁰.

Em 2018 a *Food and Drugs Administration* (FDA) dos Estados Unidos aprovou o teste cobas HPV da Roche na triagem de primeira linha para CCU usando amostras cervicais coletadas no fluido conservante *SurePath*, em mulheres com 25 anos ou mais. O teste foi aprovado sem um exame de Papanicolaou para rastreamento primário do CCU pela primeira vez em 2014. O teste cobas HPV consiste em detectar a presença do ácido desoxirribonucleico (DNA) de 14 tipos de HPV de alto risco em uma única análise¹¹.

O Brasil foi um dos primeiros países do mundo a introduzir o exame citopatológico para o diagnóstico do CCU¹². A partir de 1940 através de iniciativas pioneiras de profissionais que trouxeram para o nosso meio a citologia e a colposcopia deu-se início ao controle do CCU no Brasil¹⁰. A partir de 1990, o exame citopatológico para o rastreamento de lesões precursoras como estratégia de detecção precoce foi implementado de forma regular nos serviços públicos de saúde brasileiros¹³.

A redução da taxa de mortalidade está diretamente relacionada com o número de mulheres que se submetem ao exame periodicamente. Quando a estratégia de exames periódicos é adotada, torna-se evidente a diminuição do número de mortes como também dos novos casos de câncer¹⁴.

O exame para prevenção de CCU é realizado através da coleta de material citológico da ectocérvice (parte externa do colo uterino) e da endocérvice (parte interna do colo uterino). A coleta do material é realizada através da introdução de um espéculo vaginal mediante escamação ou esfoliação das superfícies externa e interna do colo do útero por meio de uma espátula de madeira e de uma escovinha endocervical¹⁵.

Os métodos de citologia cervical são classificados em convencional e em meio líquido. Ambos são aceitos para rastreamento e apresentam sensibilidade semelhante. A citologia líquida apresenta maior custo em relação à convencional, no entanto, a leitura é facilitada e o mesmo material é adequado para testar HPV, clamídia e gonococo^{9, 16}.

A triagem do CCU através dos métodos de citologia cervical pode resultar em falso-positivos e falso-negativos. Diante de resultados falso-positivos as pacientes são submetidas a tratamentos desnecessários que podem lhes causar danos físicos e psicológicos. Por outro lado, a ocorrência de resultados falso-negativos coloca em risco a identificação dos casos sugestivos de alteração celular além de resultar em tratamento mais complicado, pois quanto mais demorado for o diagnóstico, mais evoluído o adenocarcinoma e mais difícil a reversão do caso^{17, 18, 19}.

Os resultados falso-negativos e falso-positivos consistem em um grande problema a ser resolvido nos laboratórios de citopatologia e por este motivo a ocorrência destes, bem como suas causas vem sendo investigadas. Fatores como erros na coleta do material, no escrutínio do esfregaço e na interpretação dos diagnósticos citopatológicos podem estar relacionados com esses resultados^{20, 21, 22}.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) a qualidade do rastreamento citológico contribui para a redução da incidência de CCU conforme demonstra a experiência de alguns países desenvolvidos²³. Países como Noruega, Estados Unidos e Reino Unido apresentam resultados efetivos na triagem citológica e consequentemente apresentaram diminuição na incidência e mortalidade por CCU. Deste modo observa-se que não basta apenas realizar o rastreamento, é necessário que os métodos realizados para esta finalidade sejam confiáveis e de qualidade²⁴.

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho consiste em realizar uma revisão sistemática da literatura sobre a efetividade do exame citopatológico para o diagnóstico do CCU, sendo este o principal método para a detecção de lesões precursoras e realizar o diagnóstico precoce da doença. Deste modo, essa pesquisa propiciará informações importantes e contribuirá para a ampliação dos conhecimentos prévios sobre o assunto abordado para a comunidade científica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo constitui uma revisão sistemática de caráter descritivo exploratório e abordagem qualitativa conduzida de acordo com a recomendação PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) descrita em Galvão, Pansani e Harrad (2015).

Para a identificação dos artigos sobre o assunto, foram realizadas buscas bibliográficas nas bases *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline), *Public Medline or Publisher Medline* (PubMed), *Scientific Electronic Library* (Scielo), *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS), entre agosto de 2019 e agosto de 2020 ²⁵.

Os descritores de assunto foram localizados no *DeCS* (*Descritores em Ciências da Saúde*), da *BVS* (*Biblioteca Virtual em Saúde*) em que foi realizada a pesquisa dos termos em português, espanhol e inglês. Foram utilizadas palavras-chaves como: teste de Papanicolau, esfregaço cervicovaginal, técnicas de laboratório clínico, garantia da qualidade dos cuidados de saúde, neoplasias do colo do útero, neoplasia intraepitelial cervical, gestão da qualidade ²⁵.

Foram incluídos estudos observacionais ou estudos de relato de caso que tinham como desfecho a análise e discussão da qualidade diagnóstica do exame citopatológico do CCU, publicados na literatura inglesa, espanhola e portuguesa no período de julho de 2015 a julho de 2020 que continham textos disponíveis na íntegra. Foram excluídos artigos que não traziam como desfecho a análise e discussão da qualidade diagnóstica do exame citopatológico do CCU, que apresentavam duplicidade entre as bases, que não estavam disponíveis na íntegra, artigos em outras línguas que não fossem portuguesa, espanhola ou inglesa e artigos que, após a leitura de resumos, não alcançavam o objetivo do nosso trabalho ²⁵.

Para a análise e apresentação dos dados elaborou-se uma tabela contendo as seguintes informações: título, autor, ano de publicação, tipo de estudo e seu objetivo. Os dados obtidos a partir dos artigos foram tabulados no software Excel (Microsoft Office, 2019). A análise estatística foi descritiva utilizando distribuições absolutas.

RESULTADOS

Foram encontrados 50 artigos nas bases de dados mencionadas dos quais 22 foram excluídos por apresentarem duplicidade entre as bases. Após a leitura dos resumos foram selecionados 13 artigos para leitura na íntegra, foram excluídos os artigos que não atendiam aos critérios de inclusão. Foram selecionados 11 artigos que atendiam aos critérios de inclusão definidos pelo método PRISMA conforme demonstra a figura 1.

Os artigos encontrados de acordo com a temática estabelecida estão distribuídos na tabela 1. Observou-se que a maioria dos artigos selecionados (10) foram extraídos da base de dados PUBMED.

Na tabela 2 são apresentadas as distribuições dos artigos segundo os estratos *Qualis* da Capes em que estão classificados os periódicos onde foram publicados. Segundo o sistema de qualificação *Qualis* da Capes, os estratos A1 e A2 totalizaram 27,3% (n = 3) da amostra apresentando 1 e 2 estudos, respectivamente. Os estratos B1, B2 e B4 apresentaram 2 publicações cada 54,6% (n = 6) seguidos de B3 e B5 com 1 publicação cada 18,2% (n = 2).

A caracterização geral dos artigos incluídos na revisão está representada na tabela 3 segundo título, autor, ano de publicação, tipo de estudo e seu objetivo. Conforme observa-se, 90,9 % (n = 10) dos estudos estão em língua inglesa ^{26,27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35},

0,9% (n = 1) em língua espanhola ³⁶. No que diz respeito ao tipo, todos os estudos são observacionais.

Em relação ao ano de publicação, observou-se que 36,3% (n = 4) foram publicados no ano de 2017, seguido de 2019 representando 27,2% (n = 3) e 2015 com 18,18% (n = 2) conforme demonstra na figura 2.

DISCUSSÃO

No presente estudo, verificou-se que a maioria dos artigos selecionados para a análise da efetividade de exames citopatológicos para o diagnóstico do CCU foram obtidos da base de dados PubMed, uma base que contém um acervo bibliográfico voltado exclusivamente para a áreas das ciências biomédicas ^{26, 27, 28, 29, 30, 31 32, 33, 34, 35}.

A caracterização geral dos artigos demonstrou que cerca de 72% possuíam classificação conforme o *Qualis* capes acima de B3 o que demonstra a qualidade dos artigos elegidos, relevância social, originalidade e um bom nível científico ^{27, 28, 30, 31, 32, 33, 34, 35}.

Cerca de 81,6% dos artigos foram publicados dentre os anos de 2017 e 2019 o que estabeleceu publicações atualizadas, fato de extrema importância para fundamentar a pesquisa proposta e que coincide com o crescimento relacionado à pesquisa epidemiológica sobre infecções por HPV e a relação causal com o CCU ^{26, 27, 28, 29, 30, 31, 35, 36}. Além disso, demonstra a evolução temporal das tecnologias e dos métodos empregados na detecção de CCU e que tem influenciado as estimativas obtidas ³⁷.

Com relação a distribuição dos artigos, foi possível observar os tipos de estudo e os idiomas das publicações. Prevaleram estudos observacionais que avaliaram a associação entre os fatores de efetividade e qualidade dos testes citopatológicos e o desfecho sobre o diagnóstico de CCU. Esse tipo de estudo é útil para essa forma de descrição, pois geram indicadores e hipóteses que permitem o acompanhamento de testes e políticas públicas desenvolvidas na área da saúde, fato descrito no desenvolvimento dos artigos selecionados ³⁸.

O idioma predominante foi o inglês que mostra que os artigos são de grande impacto e abrangência, visto que publicações na língua inglesa são mais difundidas cientificamente.

Ressalta-se que os estudos selecionados diferiram entre si nos seguintes aspectos: a tecnologia usada na citologia cervical, a nomenclatura usada para classificar os resultados citológicos e o método usado para identificar ou detectar a relação com o câncer do colo uterino.

As técnicas de citologia disponíveis resultaram em diversas classificações e estimativas de prevalência do CCU, impossibilitando a comparação direta entre os resultados. No entanto, a respeito das descobertas encontradas estas confirmam o papel do teste citopatológico do colo uterino ou Papanicolau como teste convencional usado em triagem para o diagnóstico de lesão cervical, mas não para manejo de pacientes ^{26 27 32 33 36}.

Rodriguez et al.³⁶ analisaram a detecção de CCU através do teste de HPV de captura híbrida (HC2) como teste de triagem primário, comparado aos resultados do exame citopatológico convencional (Papanicolau -PAP) e observaram que o teste de HPV

de captura híbrida (HC2) foi positivo em 12,5% das amostras e PAP alterado em 16,5%. O teste HC2 foi positivo em todos os casos (100%), enquanto PAP foi anormal em 54%. Concluindo que o teste de HPV de captura híbrida (HC2) foi mais eficaz e eficiente que o PAP para a detecção de lesões cervicais pré-cancerosas.

Em outro estudo os autores realizaram a inspeção visual com ácido acético (VIA) em comparação com o exame de Papanicolau na triagem de CCU. Os resultados mostraram que VIA teve uma sensibilidade maior do que PAP, porém sua especificidade foi menor. Todavia, estes recomendaram a combinação de esfregaço de PAP e VIA, pois os resultados demonstraram maior sensibilidade do que o teste VIA ou Papanicolau sozinhos²⁶.

Resultados similares foram discutidos também por Song et al.²⁷ que compararam os desempenhos de diagnósticos por PAP, teste de DNA do HPV e cervicografia do colo do útero e os métodos em combinados, afim de avaliar a sensibilidade e especificidade entre os mesmos. Os dados amostrados apontaram que houve limitações do teste PAP e indicaram para o desenvolvimento de novos programas de rastreamento de câncer de colo do útero, com testes em combinação entre os métodos HPV ou cervicografia.

Fato observado também no estudo de Liang et al.³³ que revelou que tanto a citologia PAP quanto o teste de HPV usados isoladamente na triagem de CCU têm taxas mais altas de falsos negativos. Porém, quando é realizado ambos os métodos em complementação, o maior número de carcinomas cervicais pode ser detectado.

Limitações nos testes de Papanicolau também foram observadas por Philp et al.²⁸ que os levaram à conclusão que o teste é menos eficaz na detecção do CCU avançado, e o diagnóstico de malignidade cervical depende do reconhecimento dos sintomas, completo exame do colo do útero e biópsia dirigida de lesões suspeitas.

Segundo Petry et al.²⁹ estratégias de triagem incluindo o teste de HPV primário com citologia dupla de coloração p16 / Ki-67 pode melhorar a detecção de CCU a um custo anual total menor do que o exame citológico de PAP convencional.

No presente estudo, foi observado que as prevalências estimadas por outros métodos (HPV, VIA, cervicografia do colo do útero) foram em geral mais altas que aquelas que usaram o método citopatológico convencional, embora tenha havido a concordância da importância do diagnóstico padrão pelo teste de Papanicolau em associação aos outros métodos no rastreamento do câncer cervical.

A eficácia para o diagnóstico do CCU com informações importantes sobre o tamanho da lesão e a profundidade da invasão não pode ser determinada pela citologia. Além disso, alterações citológicas devido ao carcinoma podem ser de difícil interpretação, levando a resultados falsos negativos e atrasos de diagnóstico potencialmente prejudiciais^{32, 39}.

Todavia, Hui et al.³² discutindo a predominância de lesões intra-epiteliais escamosas de alto grau negativas do trato genital inferior feminino que foram identificadas por teste de HPV-DNA. Apontou que resultados falso-negativos são possíveis com o ensaio de triagem de HPV, também em pacientes com lesões intraepiteliais escamosas do colo uterino de alto grau. E afirmam que esses casos podem ser detectados por exame citológico e isso sugere que o teste de PAP ainda é uma importante ferramenta de diagnóstico.

A qualidade dos exames citopatológicos foi analisada por Mirzamani et al.³⁰ e Koonmee et al.³¹ ambos esclarecem que a qualidade dos esfregaços cervicovaginais determinam o sucesso da citologia na triagem de CCU. Os autores puderam observar que a qualidade do esfregaço das lâminas de citologia cervicovaginal de base líquida podem ser consideradas insatisfatórias devido ao gel lubrificante utilizado na coleta, seguido da presença de sangue, o que impede a disposição dos resultados³⁰.

No entanto, a qualidade geral da citologia cervical pode ser afetada por vários fatores nas etapas pré-analíticas e pós-analíticas, incluindo: variabilidade biológica, método de amostragem, procedimento de laboratório, incluindo processamento, triagem primária e interpretação dos resultados³¹. Os dois estudos ainda destacam a necessidade de melhoria nas práticas de coleta e educação dos profissionais^{30 31}.

A avaliação custo-benefício do teste citopatológico PAP, comparada ao teste de DNA do papilomavírus humano (HPV-DNA) foi discutida por Campos et al.³⁵ na triagem de câncer cervical na Nicarágua. Os autores observaram que as estratégias de rastreamento baseadas em HPV foram mais eficazes do que o teste de PAP. Onde o teste de HPV, com encaminhamento para crioterapia para todas as mulheres elegíveis foi menos oneroso e a estratégia mais eficaz, reduzindo o risco de câncer ao longo da vida em 29,5% e superando PAP que reduziu o risco de câncer em 10,8%.

Deste modo concluíram que o teste de HPV é muito mais econômico em comparação com o teste de Papanicolaou na Nicarágua, devido à maior sensibilidade do teste e o número relativamente menor de visitas necessárias³⁵.

Assim, muitos são os estudos que buscam analisar a efetividade e a precisão do exame citopatológico e sua correlação para o diagnóstico do CCU em comparação com outros métodos^{26, 27, 28, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36}. No entanto, ainda são necessários mais informações que elucidem melhor as limitações encontradas por essa técnica.

O exame citopatológico, associado ao tratamento da lesão intraepitelial, pode reduzir em 90,0% a incidência desse tipo de câncer, impactando significativamente na diminuição das taxas de morbimortalidade. E tem demonstrado em alguns países eficácia em programas organizados para saúde da mulher. Para tanto, se faz necessário alcançar alta cobertura (80%) da população, tratamento objetivo e monitoramento completo de anormalidades detectadas²⁶.

CONCLUSÃO

Com base nessa revisão sistemática, verificou-se que o exame citopatológico ainda é o principal método aplicado para a detecção de lesões precursoras para diagnóstico precoce do CCU em todo o mundo. Todavia, a sua efetividade comparada a outros métodos utilizados como: testes de HPV por captura híbrida (HC2), inspeção visual com ácido acético (VIA), teste de DNA do HPV e cervicografia do colo do útero, demonstrou limitações do método e menor efetividade, indicando maiores taxas de exames falsos negativos.

No entanto, os achados apontaram que o método citológico é uma ferramenta importante de diagnóstico que quando realizado em combinação com as outras técnicas podem melhorar a efetividade de detecção de carcinomas cervicais e impactar significativamente na diminuição das taxas de morbimortalidade.

O presente estudo mostrou-se relevante pois permitiu uma avaliação da técnica citopatológica em relação ao diagnóstico e detecção do câncer do colo do útero. Evidenciando, assim, as novas discussões e achados a respeito do tema. Acredita-se que os estudos analisados trazem informações reveladoras e sugerem adequações nos métodos utilizados, a fim de que melhores estratégias culminem com o aumento da efetividade da detecção CCU e o tratamento precoce para tal patologia.

CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesses em relação à pesquisa.

REFERÊNCIAS

- 1 Organização Pan-Americana de Saúde. Determinantes sociais e riscos para a saúde, doenças crônicas não transmissíveis e saúde mental [internet]. OPAS, 2019 [citado 2019 out 15]. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5865:cancer-de-colo-do-utero-e-3-mais-comum-entre-mulheres-na-america-latina-e-caribe-mas-pode-ser-prevenido&Itemid=839.
- 2 Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil [internet]. – Rio de Janeiro: Inca, 2019 [citado 2020 abr 02]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>.
- 3 World Health Organization. Cancer fact sheets: cervical cancer [internet]. WHO, 2012 [cited 2019 nov 27]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/pdf/fact-sheets/cancers/cancer-fact-sheets-16.pdf>.
- 4 Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde 2013. Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação [internet]. Rio de Janeiro: IBGE, 2014 [citado 2019 out 15]. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/agosto/24/PNS-Volume-1-completo.pdf>.
- 5 Singer A, Khan AM. Singer & Monaghan's: prevenção do câncer de colo do útero e trato genital inferior: Diagnóstico e Tratamento; Tradução Nelson Gomes de Oliveira – 3. ed. – Rio de Janeiro: Revinter, 2017.
- 6 Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Atlas online de mortalidade. [citado 2019 out 16]. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo01/consultar.xhtml>.

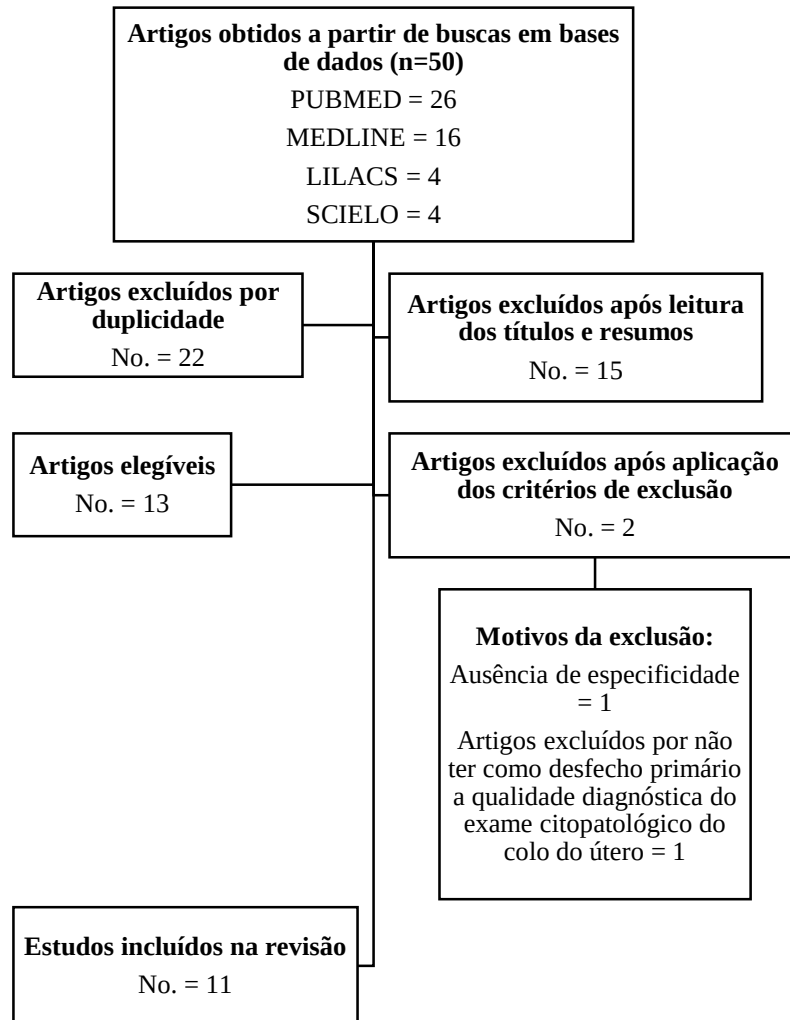
- 7 American Cancer Society. Risk Factors for Cervical Cancer [internet]. [cited 2020 apr 02]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>.
- 8 Ministério da Saúde. Guia prático sobre HPV – perguntas e respostas [internet]. Brasília, 2017 [citado 2019 out 16]. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/dezembro/07/Perguntas-e-respostas-HPV-.pdf>.
- 9 Pessini SA, Bastos GAN, Giugliani C. Acompanhamento de Saúde da Mulher na Atenção Primária. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ, Duncan MS, Giugliani C. Medicina ambulatorial: Condutas de Atenção Primária Baseadas em Evidências. Porto Alegre: Artmed, 2013. p.356-367.
- 10 Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero [internet]. Rio de Janeiro: Inca, 2016 [citado 2019 out 15]; 2. ed. Disponível em: http://www.citologiaclinica.org.br/site/pdf/documentos/diretrizes-para-o-rastreamento-do-cancer-do-colo-do-utero_2016.pdf.
- 11 The Asco post. FDA Approves HPV Test for First-Line Cervical Cancer Screening [internet]. 2018 [cited 2019 out 15]. Available from: <https://www.ascopost.com/issues/august-10-2018/fda-approves-hpv-test/>.
- 12 Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Viva Mulher 20 anos: história e memória do controle do câncer do colo do útero e de mama no Brasil: catálogo de documentos [internet]. Rio de Janeiro: Inca, 2018 [citado 2020 abr 02]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//programa_viva_mullher_2018_completo.pdf.
- 13 _____ Parâmetros técnicos para o rastreamento do câncer do colo do útero [internet]. Rio de Janeiro: Inca, 2019 [citado 2019 out 15]. Disponível em: http://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/04/988200/parametros-tecnicos-colo-do-utero_2019.pdf.
- 14 Terra NL, Printes CB, Neves BB. Geriatria Preventiva. In: Terra NL, Mahmud IC, Ianiski VB. Temas de geriatria e gerontologia para a comunidade [internet]. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2018 [citado 2019 out 14]. P. 15-75. Disponível em: <http://www.pucrs.br/edipucrs>.
- 15 Barros N, Oppermann CP. Câncer de colo uterino. In: _____ Entendendo o Câncer [internet]. Porto Alegre: Artmed, 2014 [citado 2019 out 15]. p. 40-45.
- 16 Schorge JO, Hoffman BL, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI. Preinvasive Lesions of the Lower Genital Tract. In: _____ Williams Gynecology. New York: McGraw-Hill Education, 3ª ed. 2016. p. 730-68.

- 17 Schiffman M, Sanjose S. False positive cervical HPV screening test results. Papillomavirus Research. Elsevier [internet]. 2019, 7: 184-187. .
- 18 Chagas Bortolon P, Felix da Silva MA, de Miranda Corrêa F, Kneipp Dias MB, de Azevedo Oliveira Knupp VM, de Assis M. e Bento Claro I. Avaliação da Qualidade dos Laboratórios de Citopatologia do Colo do Útero no Brasil. Revista Brasileira de Cancerologia, 2012; 58(3): p. 435-444.
- 19 Machado EP, Alves MBM, Irie MMT, Zrzebiela FF, Reche PM, Borato DCK. Controle interno de qualidade em citopatologia: o dilema da subjetividade. Revista Brasileira de Análises Clínicas. 2018. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/artigos/controle-interno-de-qualidade-em-citopatologia-o-dilema-da-subjetividade>.
- 20 Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Manual de gestão da qualidade para laboratório de Citopatologia [internet]. Rio de Janeiro: Inca, 2016 [citado 2019 dez 6]; 2. ed. Disponível em: <https://contas.tcu.gov.br/etcu/ObterDocumentoSisdoc?seAbrirDocNoBrowser=true&codArqCatalogado=10950563&codPapelTramitavel=55357067>.
- 21 Filho LIC. Avaliação dos indicadores de qualidade dos exames citopatológicos realizados no Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha da Universidade Federal de Goiás [dissertação]. Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), Goiânia, 2016.
- 22 Galvão EFB, Silva MJM, Esteves FAM; Peres AL. Frequência de amostras insatisfatórias dos exames de câncer de colo uterino na rede pública de saúde, em município do agreste pernambucano [internet]. Rev. Para. Med. 2015, 29(2).
- 23 World Health Organization. Cancer Control. Knowledge into action [internet]. Early Detection (module 3). WHO guide for effective programmes. Switzerland: WHO, 2007 [cited 2019 nov 05]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43743/9241547338_eng.pdf;jsessionid=3F127F7585518F7AD3E9072E1606DDDF?sequence=1.
- 24 Araujo Jr MLC, Santana DA, Almeida LB, Quintana SBS, Silva GRF, Fonseca RCSP. Quality in cytopathology: an analysis of the internal quality monitoring indicators of the Instituto Nacional de Câncer [internet]. J. Bras. Patol. Med. Lab. Rio de Janeiro, 2015; 51(2) p. 102-10.
- 25 Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. Translated by Taís Freire Galvão, Thais de Souza Andrade Pansani, David Harrad. Epidemiol. Serv. Saúde [online]. 2015, 24, (2): 335-342.
- 26 Vahedpoor Z, Behrashi M, Khamnehchian T, Abedzadeh-Kalahroudi M, Moravveji A, Mohmadi-Kartalayi M. Comparison of the diagnostic value of the visual inspection with acetic acid (VIA) and Pap smear in cervical cancer screening. Taiwan J Obstet Gynecol. 2019 58(3):345-348.

- 27 Song T, Seong SJ, Lee SK, Kim BR, Ju W, Kim KH, Nam K, Sim JC, Kim TJ. Searching for an ideal cervical cancer screening model to reduce false-negative errors in a country with high prevalence of cervical cancer. *J Obstet Gynaecol.* 2020 ;40(2):240-246.
- 28 Philp, L, Jembere, N, Wang, L, Gao, J, Maguire, B, & Kupets, R. Pap tests in the diagnosis of cervical cancer: Help or hinder? *Gynecologic Oncology*, 2018; 150 (1), 61–66.
- 29 Petry, KU, Barth, C., Wasem, J., & Neumann, A. A Model to Evaluate the Costs and Clinical Effectiveness of Human Papilloma Virus Screening Compared with Annual Papanicolaou Cytology in Germany. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2017; 212, 132-139.
- 30 Mirzamani, N, Chau, K, Rafael, O, Shergill, U, Sajjan, S, Sumskaya, I, Das, K. Quality assessment and improvement of “Unsatisfactory” liquid-based cervicovaginal papanicolaou smears. *Diagnostic Cytopathology*, 2017; 45(10), 873–877.
- 31 Koonmee, S, Bychkov, A, Shuangshoti, S, Bhumichitra, K, Himakhun, W, Karalak, A, & Rangdaeng, S. False-Negative Rate of Papanicolaou Testing: A National Survey from the Thai Society of Cytology. *Acta Cytologica*, 2017; 61(6), 434–440.
- 32 Hui, Y, Hansen, K, Murthy, J, Chau, D, Sung, CJ, & Quddus, MR. Relevance of the Pap Test: A Report of HPV-DNA Test-Negative High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Female Lower Genital Tract. *Acta Cytologica*, 2016; 60 (5), 445–450.
- 33 Liang, H, Griffith, CC, Ma, L, Ling, B, Feng, D, Li, Z, & Zhao, C. The sensitivity of Pap cytology and HPV testing to detect incident cervical cancer: prior testing results in 178 patients with invasive cervical cancer at a large general hospital in China. *Journal of the American Society of Cytopathology*, 2016; 5(2), 64–70.
- 34 Alwahaibi NY, Sulimi SK, Bai UR. Cytohistological correlation and discrepancy of conventional Papanicolaou smear test with corresponding histopathology: a retrospective study over a 5-year period. *East Mediterr Health J.* 2015 Sep 28;21(8):579-83.
- 35 Campos, NG, Mvundura, M, Jeronimo, J, Holme, F, Vodicka, E, & Kim, JJ. Cost-effectiveness of HPV-based cervical cancer screening in the public health system in Nicaragua. *BMJ Open*, 2017;7(6), e015048.
- 36 Rodriguez, G. Tamizaje del cáncer de cuello uterino con test de HVP. Primeros resultados en el sistema público de Uruguay. *Rev. Méd. Urug.* [online]. 2019, 35 (4):52-90.
- 37 Ayres, ARG, Silva, GA. Prevalência de infecção do colo do útero pelo HPV no Brasil: revisão sistemática. *Revista de Saúde Pública*, 2010, 44(5): 963-974.

- 38 Fronteira I. Estudos Observacionais na Era da Medicina Baseada na Evidência: Breve Revisão Sobre a Sua Relevância, Taxonomia e Desenhos. *Acta Med Port.*, 2013; 26: 161-70.
- 39 Castle, PE, Kinney, WK, Cheung, LC, Gage, JC, Fetterman, B, Poitras, et al., Why does cervical cancer occur in a state-of-the-art screening program? *Gynecol. Oncol.* 2017; 146 (3) 546.

Figura 1. Fluxograma de identificação e seleção dos artigos para revisão sistemática sobre a efetividade do exame citopatológico para diagnóstico do câncer de colo do útero considerando publicações de 2015 a 2020. Dados apresentados em número absoluto. No = Número.



Fonte: Autores. Dados apresentados em número absoluto.

Tabela 1. Resultados de buscas em bases de dados conforme temática estabelecida.

Bases de dados	Publicações encontradas	Resumos lidos	Trabalhos inicialmente incluídos	Incluídos
PUBMED	26	14	10	10
MEDLINE	16	9	0	0
LILACS	4	2	2	1
SCIELO	4	3	1	0
Total	50	28	13	11
Trabalhos duplicados nas bases de dados				22

Fonte: Autores. Dados apresentados em número absoluto.

Tabela 02. Resultado do QUALIS dos artigos selecionados de 2015 a 2020.

QUALIS	Publicações encontradas	Porcentagem
A1	1	9,1
A2	2	18,2
B1	2	18,2
B2	2	18,2
B3	1	9,1
B4	2	18,2
B5	1	9,1
Total	11	100

Fonte: Autores.

Tabela 3. Classificação metodológica dos artigos selecionados para revisão sistemática sobre a efetividade do exame citopatológico para diagnóstico do câncer de colo de útero.

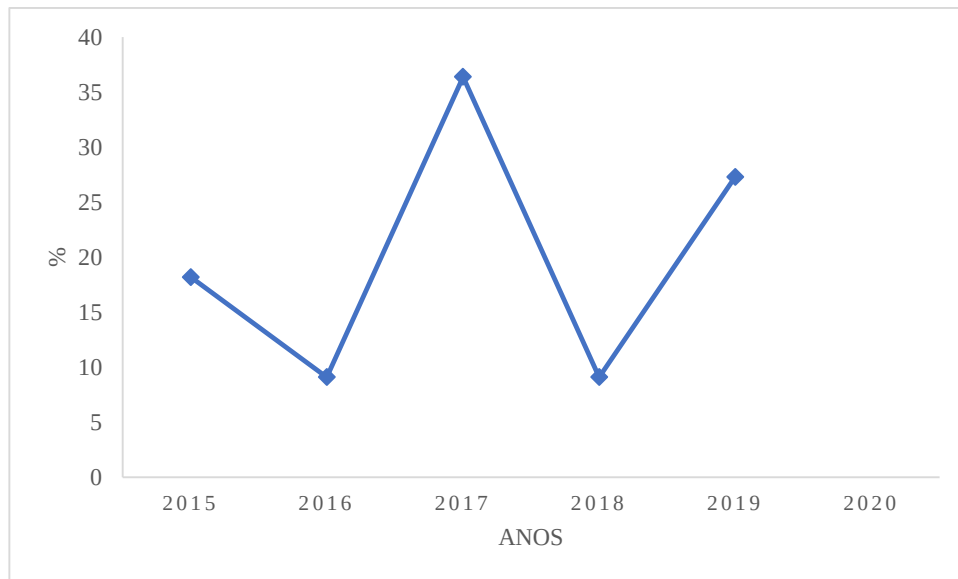
Título	Autores	Ano de publicação	Tipo de estudo	Objetivo
Rastreio do cancro do colo do útero com teste HVP. Primeiros resultados no sistema público no Uruguai	Rodriguez et al.	2019	Estudo observacional	Analisar os primeiros resultados de uma experiência piloto com a aplicação do teste do HPV captura híbrido HC2 (Qiagen R) como um teste de triagem primário para câncer do colo do útero em uma área do departamento Canelone.
Comparação do valor diagnóstico da inspeção visual com ácido acético (VIA) e exame de Papanicolaou na triagem de câncer cervical	Vahedpoor et al.	2019	Estudo observacional	Comparar o valor diagnóstico da inspeção visual com ácido acético (VIA) com o exame de Papanicolaou na triagem para câncer cervical.
Procurando uma triagem ideal para o câncer do colo do útero modelo para reduzir erros falso-negativos em um país com alta prevalência de câncer cervical	Song et al.	2019	Estudo observacional	Desenvolver um modelo ideal de rastreamento do câncer do colo do útero para reduzir a erros negativos na Coreia, onde existe uma alta prevalência de câncer cervical.
Continuação				

Exames de Papanicolau no diagnóstico de câncer do colo do útero: ajudar ou dificultar?	Philp et al.	2018	Estudo observacional	Avaliar o impacto dos testes de Papanicolaou no tempo para o diagnóstico de câncer do colo do útero.
Um modelo para avaliar os custos e a eficácia clínica do ser humano triagem para o vírus do papiloma em comparação com a citologia anual de Papanicolau Na Alemanha	Petry et al.	2017	Estudo observacional	Avaliar os custos e a efetividade clínica da triagem do vírus do papiloma humano em comparação com citologia anual de Papanicolau na Alemanha.
Avaliação da qualidade e melhoria de “Insatisfatório” esfregaços de papanicolau cervicovaginal à base de líquido	Mirzamani et al.	2017	Estudo observacional	Avaliar a qualidade do esfregaço das lâminas de citologia Papanicolau cervicovaginal à base de líquido Thinprep (TPS) que foram previamente considerados insatisfatórios, para determinar os motivos dessa categorização e tentar estabelecer o impacto dos novos critérios de adequação na taxa e na administração.
Taxa falso-negativa de teste de Papanicolau: Uma Pesquisa Nacional da Sociedade Tailandesa de Citologia	Koonmee et al.	2017	Estudo observacional	Avaliar o desempenho do exame de Papanicolau em nível nacional na Tailândia e apresentar recomendações para o controle contínuo da qualidade.

Continuação

Relação custo-benefício do rastreamento do câncer de colo de útero baseado em HPV em público sistema de saúde na Nicarágua	Campos et al.	2017	Estudo observacional	Avaliar a relação custo-benefício do teste de DNA do papilomavírus humano (HPV) (versus a triagem baseada em Papanicolau (Pap)) para a triagem de câncer cervical na Nicarágua.
Relevância do teste de Papanicolaou: um relatório de lesões intra-epiteliais escamosas de alto grau negativas para o HPV-DNA do trato genital inferior feminino	Hui et al.	2016	Estudo observacional	Identificar casos de displasias cervical em exames de papanicolau em que a triagem primária do HPV aprovada pela FDA foi negativa.
A sensibilidade da citologia Papanicolau e do HPV para detectar câncer cervical incidente: Testes anteriores resultaram em 178 pacientes com câncer cervical invasivo em um grande hospital geral na China.	Liang et al.	2015	Estudo observacional	Examinar um número maior de resultados de testes anteriores em mulheres com carcinoma cervical da China para entender melhor os pontos fortes e fracos da citologia Pap e do Papilomavírus Humano (HPV) teste.
Correlação cito-histológica e discrepância do esfregaço convencional de Papanicolau com um estudo retrospectivo por um período de 5 anos	Alwahabi et al.	2015	Estudo observacional	Avaliar e comparar a correlação e discrepância cito-histológica do exame de Papanicolau convencional com a histopatologia correspondente e comparar os dados com outros estudos semelhantes.

Fonte: Autores.



Fonte: Autores.

Figura 2. Distribuição do percentual em ordem crescente de artigos científicos publicados sobre a efetividade do exame citopatológico para diagnóstico do câncer de colo de útero.