



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes

Antônio Carlos Almeida de Oliveira

**Análise comparativa dos métodos de citologia convencional e
citologia em base líquida para amostras cérvico-vaginais no
Hospital Naval Marcílio Dias**

Rio de Janeiro

2020

Antônio Carlos Almeida de Oliveira

Análise comparativa dos métodos de citologia convencional e citologia em base líquida para amostras cérvico-vaginais no Hospital Naval Marcílio Dias

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. José Firmino Nogueira Neto

Rio de Janeiro

2020

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

O48 Oliveira, Antônio Carlos Almeida de.
Análise comparativa dos métodos de citologia convencional e citologia em base líquida para amostras cérvico-vaginais no Hospital Naval Marcílio Dias / Antônio Carlos Almeida de Oliveira. – 2020.
52f.

Orientador: Prof. Dr. José Firmino Nogueira Neto.

Mestrado (Dissertação) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes. Pós-graduação em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense.

1. Biologia Celular - Teses. 2. Exame Ginecológico. 3. Teste de Papanicolaou. 4. Esfregaço Vaginal. I. Nogueira Neto, José Firmino. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Biologia Humana e Experimental. III. Título.

CDU 614.253.5

Bibliotecária: Ana Rachel Fonseca de Oliveira
CRB/7 – 6382

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

Assinatura

Data

Antônio Carlos Almeida de Oliveira

Análise comparativa dos métodos de citologia convencional e citologia em base líquida para amostras cérvico-vaginais no Hospital Naval Marcílio

Dias

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 15 de julho de 2020.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. José Firmino Nogueira Neto (Orientador)
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof. Dr. Fabiano Lacerda Carvalho
Instituto Nacional do Câncer José de Alencar

Prof. Dr. João dos Santos Gonçalves
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro
2020

DEDICATÓRIA

A todas as mulheres do Brasil, que carregam consigo a nobre e exclusiva responsabilidade pela geração da vida, em especial àquelas que contam exclusivamente com os serviços públicos de saúde para a prevenção e tratamento do câncer de colo uterino.

AGRADECIMENTOS

À Farmacêutica e Primeiro-Sargento da Marinha do Brasil Ellen Theodoro Machado da Silva Vasconcelos, como reconhecimento pelo direcionamento e incentivo que me deu, sem os quais este documento definitivamente não existiria. Sua atitude expressa sentimentos verdadeiros de humildade, gentileza, lealdade e interesse sincero pela melhoria da qualidade dos serviços de saúde pública. Bravo Zulu!

Ao meu orientador Professor Dr. José Firmino Nogueira Neto, nobre colega farmacêutico-bioquímico, por ter-me oferecido esta oportunidade, confiado na seriedade deste trabalho e disponibilizado seu tempo e experiência, sempre apontado-me o norte para uma navegação segura e eficiente em busca do desenvolvimento e conclusão desta pesquisa.

Aos Professores Drs Paulo Murilo Neufeld e Marcos Kneip Fleury, pelas valiosas orientações fornecidas nos debates construídos no início dos nossos trabalhos, e ao amigo Capitão de Corveta Farmacêutico Miguel Fontes Domingues, parceiro nas análises das lâminas e na elaboração da nossa publicação;

Ao Professor Dr. Alexandre Sherley Casimiro Onofre, que protificou-se a atenta e cuidadosamente revisar este trabalho;

Por fim agradeço a todos os membros da UERJ, aí inclusos professores, servidores e colegas do MEDLABTECFOREN, pelo conhecimento passado, orientações fornecidas e amizade demonstrada.

A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação.

Art. 196 da Constituição da República Federativa do Brasil de 1988.

RESUMO

OLIVEIRA, Antônio Carlos Almeida de. *Análise comparativa dos métodos de citologia convencional e citologia em base líquida para amostras cérvico-vaginais no Hospital Naval Marcílio Dias*. 2020. 52f. Dissertação (Mestrado em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense) – Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

O rastreamento do câncer do colo do útero é uma ferramenta essencial em saúde pública. A citologia de base líquida (CBL) foi utilizada no hospital estudado, por sete anos. O presente trabalho compara o desempenho de duas técnicas diferentes de CBL entre si, e com a citologia convencional anteriormente utilizada, verifica a sensibilidade para a detecção de atipias epiteliais neoplásicas, bem como o valor preditivo positivo das três metodologias, além da incidência de amostras insatisfatórias, eficácia da amostragem de elementos da junção escamo-colunar (JEC) e da detecção de microorganismos patogênicos. Analisamos retrospectivamente 24.529 laudos de citologias cérvico-vaginais executadas pelos métodos convencional, ThinPrep® e BD SurePath®, categorizando e quantificando seus resultados de acordo com a Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais, adaptada do Sistema Bethesda (TBS). ThinPrep® (1,43%) apresentou sensibilidade superior ao BD SurePath® (0,91) e citologia convencional (0,71) para detecção de lesões de alto grau. Quanto à detecção de atipias escamosas como um todo (ASC-US +) BD SurePath® (6,44%) mostrou-se mais sensível que a citologia convencional (5,28%) e ThinPrep® (3,73%). Na avaliação da detecção de microorganismos, BD SurePath® (16,94%) foi também superior às demais técnicas estudadas – citologia convencional (7,52%) e ThinPrep® (5,80%). Os resultados mostraram a vantagem da implementação da CBL na triagem de rotina para lesões cervicais. Neste estudo, BD SurePath® alcançou o melhor desempenho geral considerando as variáveis estudadas.

Palavras-chave: Papanicolaou. Citologia em base líquida. Citologia convencional.

ABSTRACT

OLIVEIRA, Antônio Carlos Almeida de. *Comparison between conventional cytology and liquid-based cytology in the tertiary Brazilian Navy hospital in Rio de Janeiro*. 2020. 52f. Dissertação (Mestrado em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense) – Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020.

Cervical cancer screening is an important tool in public health. Liquid-based cytology (LBC) has been performed at the studied hospital for 7 years. The present study compares the performance of two LBC techniques to conventional cytology. Our objective is to verify the sensitivity for the detection of neoplastic and pre-neoplastic epithelial atypia, as well as the positive predictive value of the three methodologies. We analyzed retrospectively 24,529 cases and evaluated the conventional cytology, ThinPrep®, and BD SurePath® performance categorizing the results according to the Brazilian Nomenclature for cervical reports, derived from Bethesda System (TBS). We also compared the level of unsatisfactory samples, the presence of elements from the squamocolumnar junction (SCJ) and organisms. ThinPrep® (1.43%) showed superior sensitivity over BD SurePath® (0.91) and conventional cytology (0.71) in terms of the detection of high-grade lesions, however, in terms of squamous atypia as a whole (ASC-US +), BD SurePath® (6.44%) proved to be more sensitive than conventional cytology (5.28%) and ThinPrep® (3.73%). The results show the advantage of implementing LBC in routine screening for cervical lesions. In this study, BD SurePath® achieved best the overall performance considering the studied variables.

Keywords: Cervical cancer screening. Liquid-based cytology. Conventional cytology.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Material de colheita para Citologia onvencional (CC).....	14
Figura 2–	Material de colheita para Citologia em meio líquido ThinPrep®.....	14
Figura 3 –	Material de colheita para Citologia em meio líquido SurePrep® BD	14
Figura 4 –	Confecção do esfregaço Convencional.....	22
Figura 5 –	Processador de amostras ThinPrep®.....	23
Figura 6 –	Processador de amostras SurePath Prep Mate®.....	24
Figura 7 –	Bateria de corantes de Papanicolaou usada na CC e na ThinPrep®	24
Figura 8 –	Montagem de lâmina com lamínula após coloração.....	24
Figura 9 –	Aspecto macroscópico das lâminas dos três métodos estudados, após processamento completo.....	25
Figura 10 –	Aspecto microscópico da distribuição celular em uma lâmina de CC.....	25
Figura 11 –	Aspecto microscópico da distribuição celular em uma lâmina de ThinPrep®.....	26
Figura 12 –	Aspecto microscópico da distribuição celular em uma lâmina de SurePrep® BD.....	26
Quadro 1 -	Parâmetros estudados nos exames colpocitológicos, com base no Consenso Brasileiro para Nomenclatura de Laudos Cervicais, adaptado do Sistema de Bethesda.....	28

LISTA DE TABELAS

Tabela1 –	Número de exames citológicos entre 2007 e 2018, de acordo com seus resultados, utilizando CC, BD SurePath® ou ThinPrep®.....	30
Tabela 2 –	Resultados das anormalidades celulares agrupadas.....	31
Tabela 3 –	Correlação de resultados citológicos x Histológicos para testes de CC, SurePrep® BD e ThinPrep.....	32
Tabela 4 –	Análise estatística dos parâmetros isolados.....	32
Tabela 5 –	Análise estatística dos parâmetros agrupados.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADENO	Adenocarcinomas
AGC-NEO	Células glandulares atípicas de significado indeterminado, não podendo-se descartar lesão de alto grau
AGC-SOE	Células glandulares atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas
AGENTE INF	Microorganismos causadores de processos patológicos do aparelho genital feminino, incluindo <i>Candida spp</i> , <i>Trichomonas vaginalis</i> , <i>Gardnerella/Mobiluncus</i> , Herpes vírus, <i>Leptotrix vaginalis</i> , <i>Actinomyces</i> e <i>Chlamidia trachomatis</i>
ASC-H	Células escamosas atípicas de significado indeterminado, onde não se descarta lesão de alto grau
ASC-US	Células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas
CA SOE	Carcinomas sem outras especificações Citologia em base líquida
CBL	Citologia convencional
CC	Lesão intraepitelial escamosa de alto grau
HSIL	Junção escamo-colunar, representada citologicamente por células glandulares endocervicais e ou de metaplasia escamosa
JEC	Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau
LSIL	Citologia em base líquida
SurePrep® BD	SurePrep® Becton Dickinson (BD Diagnostics– TriPath, Burlington, N,C.,USA)
ThinPrep®	Citologia em base líquida
VPP	ThinPrep® Valor preditivo positivo
NIC2+	Neoplasia intraepitelial grau 2 ou maior
HPV	Papilomavírus humano

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	12
1	REFERENCIAL TEÓRICO	16
2	OBJETIVOS	21
2.1	Geral	21
2.2	Específicos	21
3	MATERIAL E MÉTODOS	22
3.1	Amostragem	22
3.2	Parâmetros da pesquisa	27
3.3	Fontes de dados	28
3.4	Análises estatísticas	29
3.5	Recursos	29
4	RESULTADOS	30
5	DISCUSSÃO	35
	CONCLUSÕES	38
	REFERÊNCIAS	40
	ANEXO - Artigo “Comparison between Conventional Cytology and Liquid-Based Cytology in the Tertiary Brazilian Navy Hospital in Rio de Janeiro”.....	45

INTRODUÇÃO

A implantação do método de Citologia em Base Líquida (CBL) na rotina do laboratório de citologia traz um aumento considerável do custo do exame quando comparado com o método convencional^(1,2), conseqüentemente faz-se necessário avaliar objetivamente se tal investimento redonda nas melhorias prometidas pela nova técnica. Este trabalho tem foco na comparação de três métodos de preparo de amostras para citologia ginecológica quanto à sensibilidade, ao valor preditivo positivo para lesões de alto grau e carcinomas invasivos, à adequabilidade das amostras, à representatividade dos elementos da junção escamo-colunar (JEC) e, por fim, à demonstração da presença de microorganismos causadores de processos inflamatórios.

A primeira variável estudada neste trabalho é a ocorrência de amostras insatisfatórias para avaliação oncótica, que poderia ser minimizada com a melhoria da preservação dos espécimes citológicos^(3,4). Essa possível vantagem evita o retorno da paciente ao serviço de saúde para nova colheita, agiliza o diagnóstico clínico e elimina os custos dos novos atendimentos. A segunda variável diz respeito ao aumento da sensibilidade para detecção de células discarióticas, precursoras do câncer cervical, fruto de um suposto melhor aproveitamento quantitativo das células da preparação citológica, bem como de uma disposição dos elementos celulares com menor sobreposição. Adicionalmente é preciso atestar se os diferentes instrumentos de colheita de amostras ginecológicas (espátulas e escovas) produzem vantagens ou desvantagens quanto ao acesso à JEC⁽⁵⁾. Essa porção do colo uterino é normalmente revestida por células glandulares endocervicais e escamosas ou de metaplasia escamosa, localizando-se geralmente dentro do canal cervical. Por ser a região anatômica onde mais frequentemente incide o câncer cervical^(6,7,8), é importante que a JEC seja alcançada pelos instrumentos de colheita de células, na busca por atipias neoplásicas ou precursoras⁽⁹⁾. Além disso, foi avaliado se a detecção de microorganismos patogênicos sofreu variação com as diferentes técnicas. Apesar de não ser o objeto principal do exame colpocitológico já que este se volta preferencialmente ao combate ao câncer, as infecções por protozoários, bactérias, fungos e vírus ainda são causas importantes de queixas ginecológicas, e tem seus

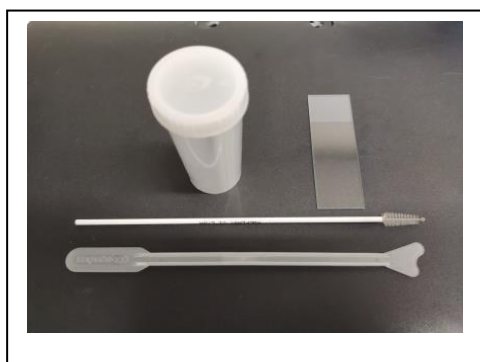
tratamentos facilitados quando diagnosticadas no laudo citopatológico.

A Citologia em base líquida (CBL) veio ao mercado prometendo agilizar a leitura microscópica das lâminas, conforme demonstrado por Colonelli⁽¹⁰⁾, mas também facilitar a análise morfológica das células do esfregaço ginecológico, uma vez que a disposição das mesmas em monocamada expõe melhor os elementos de interesse do microscopista, por reduzir a sobreposição celular comum na Citologia Convencional (CC). Com isso espera-se um aumento da detecção das células discarióticas. No que tange à maior agilidade no processo de escrutínio das lâminas de CBL não parece haver divergência entre os citologistas, mas quanto à elevação da detecção de lesões epiteliais ainda há divergências de opiniões entre alguns especialistas.

O Sistema de Bethesda para avaliação de espécimes citológicos do colo do útero estabelece parâmetros que balizam as decisões sobre a qualidade das amostras que chegam ao laboratório de citologia. O uso desses critérios permite que sejam eliminadas as amostras com baixa celularidade, elevada sobreposição de células ou presença de elementos ou artefatos que impeçam a correta visualização dos elementos de interesse laboratorial. No que tange à avaliação da adequabilidade da amostra, espera-se que os métodos de CBL mostrem-se superiores ao método de CC na minimização dos casos de amostras insatisfatórias para análise por dessecação, obscurecimento por hemácias e leucócitos, bem como por esfregaços demasiadamente espessos.

Quanto à presença de células glandulares endocervicais e metaplásicas (elementos demonstrativos da abordagem da JEC durante a colheita), é possível que haja alguma diferença entre os métodos de CC e CBL. As escovas de colheita da CC diferem da fornecida por SurePrep[®] BD em formato, tamanho e flexibilidade, e o costume dos enfermeiros e médicos em operar com a escova convencional (empregada tanto na CC quanto na CBL da ThinPrep[®]) utilizada largamente no Brasil pode traduzir-se em diferenças na obtenção de células endocervicais e metaplásicas (Figuras 1, 2 e 3) por CBL.

Figura 1 – Material de colheita para Citologia convencional



Fonte: O autor, 2020.

Figura 2 – Material de colheita para Citologia em meio líquido ThinPrep®



Fonte: www.medicaexpo.com/pt/prod/hologic

Figura 3 - Material de colheita para Citologia em meio líquido SurePrep® BD



Fonte: www.dmed.com.br/diagnostica-citologia

O sistema ThinPrep®⁽¹¹⁾ de preparo utiliza-se de um filtro que minimiza alguns elementos do esfregaço, e dentre eles suspeitou-se que poderiam estar alguns microorganismos patogênicos como *Candida spp* e *Trichomonas vaginalis*, por exemplo. Dessa maneira é possível que este método reduza a capacidade de detecção de agentes inflamatórios específicos, como estudou Silva et al.⁽¹²⁾. No sistema SurePrep® BD⁽¹³⁾, o processamento das amostras de células epiteliais se dá pelo uso de um reagente de densidade com posterior centrifugação, e é possível que a hipótese aventada para ThinPrep® também se aplique aqui.

Nas técnicas da CBL, como o nome indica, as células coletadas são imersas e dispersas em frascos contendo meio líquido conservante, normalmente à base de etanol e/ou metanol. Na CC a amostra coletada é disposta na lâmina de microscopia e posteriormente fixada com o uso de sprays fixadores ou através da imersão em frasco com etanol. O tempo decorrido entre o procedimento de colheita e a fixação do material pode influenciar na qualidade da preparação, produzindo algumas vezes dessecaamentos que prejudicam a avaliação morfológica dos elementos de interesse do citologista. As diferenças na qualidade da fixação celular, na distribuição das células na lâmina e na presença de elementos de fundo de lâmina a exemplo da diátese tumoral, podem influenciar a interpretação citológica das amostras, e com isso o valor preditivo positivo do exame colpocitológico.

Justificativa

Ao implementar-se a técnica de CBL, faz-se necessário avaliar se os benefícios alcançados justificam o investimento demandado, e se por ventura há desvantagens em outros aspectos além do econômico, que possam interferir nas condutas clínicas do público atendido, com consequências para a prevenção, diagnóstico e acompanhamento do câncer do colo uterino.

1 REFERENCIAL TEÓRICO

O câncer de colo uterino representa um relevante problema de saúde pública sob diversos pontos de vista. O Instituto Nacional do Câncer aponta que com aproximadamente 570 mil novos casos no mundo, a doença é responsável por 311 mil mortes anuais. Em 2020, este Instituto prevê 16.590 novos casos da doença, com 6.385 mortes somente no Brasil⁽¹⁴⁾. Em países em processo de transição sócio-econômica observa-se, entretanto, uma diminuição da incidência da doença, fruto das políticas públicas de prevenção. A vacinação contra o HPV, principal agente etiológico da doença, foi implementada no Brasil como política pública em 2014^(15,16), e portanto ainda não apresenta resultados locais mensuráveis, em decorrência do tempo prolongado associado à história natural dos carcinomas cervicais. O exame colpocitológico é realizado no mundo desde a década de 40, tendo sido desenvolvido principalmente em decorrência dos trabalhos de Aurel A. Babes e George Nicholas Papanicolaou^(17,18), e ainda é a principal estratégia para combate desta enfermidade na maioria dos países. A técnica de citologia convencional (CC) consiste na retirada de células da mucosa que reveste a ectocérvice e a endocérvice com o auxílio de variados modelos de espátulas e escovas para endocérvice, e transferência imediata desse material para uma ou mais lâminas de microscopia. Na sequência a amostra é fixada em etanol por imersão ou propilenoglicol por borrifo de spray, e enviada para coloração e análise microscópica. Algumas variáveis influenciam na qualidade da preparação citológica, e conseqüentemente na capacidade do exame de identificar as alterações do epitélio do colo uterino. Dentre elas destacam-se a presença de hemorragia ou de intenso infiltrado inflamatório, a elevada espessura da camada celular disposta na lâmina e a qualidade da fixação do material, esta última dependente do tempo decorrido entre a colheita da amostra e sua exposição ao agente fixador⁽¹⁹⁾. Esses fatores são considerados responsáveis por incremento na ocorrência de resultados falso-negativos, bem como pela eventual necessidade de reconvocação da paciente para nova colheita do material. No que tange à maneira de reportarem-se os achados citológicos, o primeiro conjunto de classes foi desenvolvido por Papanicolaou, e contava com cinco categorias numéricas (classes I a V)⁽²⁰⁾. Com o passar dos anos, outros sistemas de classificação foram sendo adotados

simultaneamente, gerando multiplicidade de termos e terminologias de displasias pouco reprodutíveis. Foi então que em 1988 realizou-se o primeiro workshop em Bethesda-EUA, abordando a elaboração de uma nova terminologia para o relato das condições citológicas do colo uterino. Eventos adicionais foram realizados em 1991 e 1994 com duas publicações deles derivadas, e mais tarde em 2014, com nova atualização publicada em 2018⁽²¹⁾. Em 2012 o Serviço de Patologia do Hospital Naval Marcílio Dias implementou a técnica denominada citologia em base líquida-CBL (ou em meio líquido - CML), popularizada a partir da década de 1990, que promove mudanças nos protocolos de colheita cervical, de fixação das amostras e de confecção das lâminas. A técnica de fixação consiste em dispersar o material colhido com instrumentos próprios em um meio líquido preservativo no momento da colheita, para posterior processamento e montagem das lâminas em laboratório, com metodologia automatizada ou semi-automatizada, e controlada. A mudança de técnica deu-se pela perspectiva de avanços em 4 aspectos:

- a) a minimização dos interferentes (como hemácias e leucócitos) que na CC podem obscurecer parte das amostras recebidas;
- b) a melhor distribuição das células epiteliais no meio líquido preservativo e finalmente na lâmina, reduzindo a sobreposição das mesmas, o que na CC muitas vezes oculta elementos epiteliais de interesse do escrutinador;
- c) o maior aproveitamento das células colhidas, já que toda a amostra é transferida para o frasco com meio preservativo;
- d) a melhora na qualidade da preservação das características morfotintoriais das células pelo meio preservativo, já que as células epiteliais estão completamente imersas e dispersas no mesmo;
- e) o menor tempo de escrutínio das lâminas;
- f) a possibilidade de uso da amostra residual para testes moleculares de detecção de HPV e outros microorganismos.

Como consequência esperava-se principalmente o incremento na detecção de lesões pré-malignas e malignas (aumento de sensibilidade) e a redução da ocorrência de amostras insatisfatórias. Outro aspecto digno de nota é a possível redução da capacidade de identificação de microorganismos. Isso advém do fato de que os processos de minimização de elementos indesejáveis, como filtração e separação por gradiente de concentração, poderiam eliminar parte dos organismos patogênicos dos

campos microscópicos, dificultando seu diagnóstico.

Entende-se que a qualidade da amostra colpocitológica é reforçada quando se observa a presença de elementos celulares representativos da Junção Escamo-Colunar (JEC), região anatômica de maior incidência do câncer cervical⁽²²⁾, e por isso alvo da triagem citológica de rotina. São as células metaplásicas e glandulares endocervicais. A presença dessas células pode sofrer variações quantitativas de acordo com a experiência dos profissionais que realizam a colheita, e com o tipo de instrumento utilizado por estes.

O resultado do preparado citológico decorrente dos métodos de CBL requer alguma adaptação visual por parte dos citologistas que os examinam, quando previamente adaptados à CC. O treinamento mira a correta interpretação das atipias morfológicas visualizadas, permitindo a melhor correlação com os exames histopatológicos subsequentes, o que se traduz no grau do valor preditivo positivo.

Tao X et al. compararam 1.224.785 laudos cervicais de pacientes de um hospital universitário na China, exarados entre 2009 e 2014, cujas amostras foram processadas segundo as técnicas em meio líquido (SurePath[®]BD e ThinPrep[®]) e convencional⁽²³⁾. Foi observada elevação significativa na detecção de todas as categorias consideradas anormais a partir da implantação da citologia em base líquida, com destaque para os carcinomas escamosos, HSIL, LSIL e ASC-US. Entretanto, os laudos relativos aos preparados convencionais foram reportados segundo o tradicional sistema de classes de Papanicolaou, enquanto nos casos da citologia em base líquida foi utilizado o sistema de Bethesda, o que pode ter inserido uma variável relevante quanto à interpretação das anormalidades. No que tange à adequabilidade da amostra, a CC mostrou maior ocorrência de casos insatisfatórios que a CBL. Budak et al.⁽²⁴⁾ publicaram estudo também retrospectivo, para comparação dos resultados dos exames citológicos executados pelas técnicas de citologia convencional e em base líquida, com amostragem de 47.954 pacientes entre 2008 e 2014 na Turquia. Observaram com isso aumento da detecção de LSIL no grupo referente à CBL e redução das amostras insatisfatórias. Não houve diferença significativa quanto à ocorrência das anormalidades epiteliais agrupadas. Hong⁽²⁵⁾, na Coréia do Sul, estudou 38.956 laudos colpocitológicos derivados de CC e CBL (de três fabricantes diferentes), abordando somente a incidência de amostras insatisfatórias. Concluiu pela superioridade da CBL, que produziu 1,26% de amostras

insatisfatórias, frente a 3,31% da CC. Em 2016, Rozemeijer et al.⁽²⁶⁾, na Holanda, estudaram retrospectivamente mais de 6 milhões de laudos citológicos das técnicas de CC e CBL (SurePrep[®] BD e ThinPrep[®]). Concluiu que a CBL SurePrep[®] BD trouxe aumento de 12% de detecção de atipias epiteliais (Displasias moderadas ou mais) frente à CC, entretanto a técnica CBL ThinPrep[®] não mostrou vantagens frente à CC no quesito sensibilidade. Não foi abordada incidência de amostras insatisfatórias ou detecção de microorganismos patogênicos. No Brasil, Colonelli⁽¹⁰⁾ trabalhou com 41.264 laudos de CC e SurePrep[®] BD exarados entre 2009 a 2011. Observou aumento de detecção de 7,8% para 11,57% a favor da CBL, tendo as lesões de baixo grau (LSIL) sido as principais responsáveis pelo incremento da sensibilidade. Quanto à incidência de amostras insatisfatórias, a CBL promoveu queda de 3,5 para 0,25%. Longatto-Filho et al. trabalharam com 218.594 amostras, sendo 206.999 convencionais e 11.595 CBL SurePrep[®] BD. Entre as CC, 3% foram insatisfatórias para análise, enquanto dentre as CBL somente 0,3% o foram. A incidência de ASC-US mostrou-se quase duas vezes maior na CBL que na CC (2,9% x 1,6%)⁽²⁷⁾. Para HSIL, uma mesma percentagem foi observada para os dois métodos, entretanto para LSIL a LBC mostrou-se superior (2,2% X 0,7%). O índice de positividade foi incrementado de 3% (CC) para 5,7% (CBL). Em publicação de 2008, Beerman et al.⁽²⁸⁾ analisaram 86.469 registros de exames colpocitológicos de um banco de dados holandês, sendo 51.132 por CC e 35.315 por CBL SurePath[®]. Observaram uma redução de amostras insatisfatórias com o uso da CBL (CBL 0,3% x 0,89% CC), mas também uma elevação da detecção de atipias celulares quando do uso da CBL (CBL 2,97% x 1,64% CC). Simonsen et al.⁽²⁹⁾ estudaram dois modelos de dispositivos para colheita cervical (Cervex-Brush[®] Combi versus escova cervical + espátula de Ayre), visando avaliar a sua eficácia na obtenção de células endocervicais, além da acurácia para NIC 2+. Observaram que Cervex-Brush[®] Combi foi superior à escova cervical+ espátula de Ayre para amostragem endocervical (82.7% versus 74.6%), bem como mais sensível (48.6% versus 33.9%) para detecção das lesões NIC2+. Kituncharoen et al.⁽³⁰⁾ compararam taxas de insatisfatoriedade e detecção de anormalidades epiteliais entre 23.030 amostras cervicais colhidas por CC e CBL SurePath[®]. Concluíram não haver diferença na ocorrência de amostras insatisfatórias (0,1% vs 0,1%), nem na detecção de anormalidades escamosas de alto grau e glandulares.

Entretanto observaram que a detecção de anormalidades de baixo grau em células escamosas foi significativamente maior com o método CBL (7.7% vs 11.5%). Gupta et al. compararam em 2019 o desempenho de uma técnica de CBL considerada de baixo custo (EziPREP™) com a CC, também para diagnóstico do câncer cervical. Eles realizaram coletas simultâneas com as duas técnicas em 515 mulheres, e observaram taxa de insatisfatoriedade favorável à CC (1% vs 1.3%), mas as diferenças na detecção de anormalidades epiteliais e microorganismos patogênicos não foram significativas, tampouco a concordância cito-histológica (96% para ambas as técnicas). Os tempos de leitura foram avaliados, mostrando vantagem significativa para a técnica de CBL (2.2 min) frente à CC (6.5min)⁽³¹⁾. Pun et al. conduziram entre 2017 e 2018 estudo comparativo entre as técnicas de CC e CBL. Durante os primeiros 6 meses estudaram 1.180 casos de CC, e nos 6 meses subsequentes, 1.160 casos de CBL.

O percentual de amostras insatisfatórias mostrou-se menor no grupo da CBL (1,2% vs 3,9%), e houve um incremento na detecção de atipias epiteliais (ASC-US+) quando da implantação da nova técnica (3,77% versus 2,71%)⁽³²⁾. Kaza et al. compararam as técnicas de CC e CBL SurePath® quanto às suas sensibilidades para detecção dos seguintes microorganismos: *Trichomonas Vaginalis*, *Candida spp*, bactérias patogênicas, *Actinomyces* e Herpes simplex vírus. Duas amostras foram colhidas de cada uma das 45 pacientes, primeiro a CC e em seguida a CBL. Apesar de variações observadas na detecção de cada microorganismo isoladamente, seus achados sugeriram a utilidade de ambos os métodos para a detecção destes microorganismos como um todo⁽³³⁾.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Elaborar estudo retrospectivo de exames colpocitológicos executados no Serviço de Patologia do Hospital Naval Marcílio Dias entre os anos de 2007 e 2018, segundo protocolos de três técnicas, quais sejam, citologia convencional, citologia em base líquida ThinPrep® e citologia em base líquida SurePrep® BD, avaliando dados diagnósticos que apontem o desempenho destas tecnologias quanto à satisfatoriedade das amostras, detecção de lesões epiteliais e de microorganismos patogênicos, e valor preditivo positivo quando comparados aos exames histopatológicos, estes assumidos como padrão ouro.

2.2 Específicos

Comparar resultados de CC, ThinPrep® e SurePrep® BD obtidos no período estudado, tendo como objetos as seguintes variáveis:

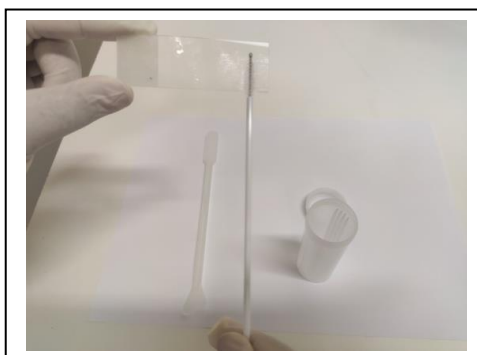
- a) demonstrar a sensibilidade de cada método para detecção das lesões epiteliais, utilizando-se das classes: NILM, ASC-US, LSIL, ASC-H, HSIL, Carcinomas epidermóides, Atipias glandulares (AGC-SOE e AGC-NEO), Adenocarcinomas invasivos e Carcinomas sem outras especificações;
- b) percentual de amostras com presença de elementos representativos da JEC;
- c) percentual de amostras insatisfatórias para avaliação oncológica;
- d) valor preditivo positivo das colpocitologias quando comparadas aos exames histopatológicos.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Amostragem

No primeiro grupo foram selecionados e estudados 10.742 resultados de exames colpocitológicos realizados entre os anos de 2007 e 2016 no Serviço de Patologia do Hospital Naval Marcílio Dias (HNMD), Rio de Janeiro-RJ, Brasil, processados pela técnica da citologia convencional, e submetidos a escrutínio duplo. O acesso aos prontuários das pacientes foi previamente submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do CONEP/Plataforma Brasil, CAAE 06468819.2.000.5256, e aprovado pelo parecer 3.208.007, de 09/04/2019. Na colheita das amostras utilizaram-se espéculo descartável, espátula de Ayre em madeira ou polímero plástico e escova para abordagem de endocérvice, e o material foi disposto em uma única lâmina, em áreas distintas da mesma (Figura 4). As lâminas foram coradas pelo método de Papanicolaou (Figura 7), montadas com lamínula e polímero de xileno (Figura 8), e em seguida analisadas à microscopia ótica (objetivas de 10X e 40X), para avaliação da satisfatoriedade da amostra, presença de anormalidades epiteliais e de microorganismos patogênicos.

Figura 4 - Confecção do esfregaço de Citologia Convencional



Fonte: O autor, 2020.

No segundo grupo foram selecionados e estudados 1.258 resultados de exames colpocitológicos realizados entre os anos de 2012 e 2013 no mesmo local, processados pela técnica da citologia em meio líquido ThinPrep® 2000 Hologic

(Marlborough, USA). Na colheita utilizaram-se espátula de Ayre e escova para endocérvice (assim como na técnica convencional). Esses instrumentos foram em seguida agitados no líquido conservante para desprender o material biológico e dispersá-lo no meio. Na sequência as amostras foram processadas no equipamento ThinPrep® (Figura 5) onde foram dispostas cada uma em uma única lâmina. O material foi corado pelo método de Papanicolaou (exatamente como na técnica convencional), montado com lamínula e polímero de xileno, e em seguida analisado à microscopia ótica (objetivas de 10X e 40X) para avaliação da adequabilidade, anormalidades epiteliais e presença de microorganismos patogênicos.

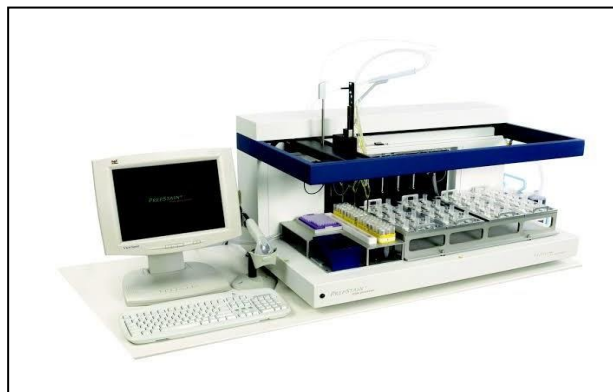
Figura 5 - Processador de amostras ThinPrep®



Fonte: <https://histologyequipment.com/shop/cytology/hologic-Thinprep-2000/>

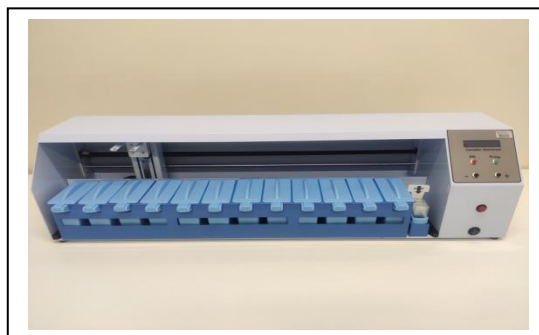
No terceiro grupo foram selecionados e estudados 12.529 resultados de exames colpocitológicos realizados entre os anos de 2013 e 2018 no Serviço de Patologia do HNMD, processados pela técnica da citologia em base líquida SurePath® da Becton Dickinson®BD. Na colheita utilizou-se somente a escova fornecida pelo fabricante (Figura 3), e o material foi depositado no meio líquido do kit. Na sequência as amostras foram processadas no equipamento automatizado BD SurePath PrepMate® (Figura 6) onde foram dispostas cada uma em uma única lâmina. As lâminas foram coradas pelo método de Papanicolaou no próprio equipamento, montadas com lamínula e polímero de xileno, e em seguida analisadas à microscopia ótica (objetivas de 10X e 40X) para avaliação da adequabilidade, presença de anormalidades epiteliais e microorganismos patogênicos.

Figura 6 – Processador de amostras SurePath Prep Mate®



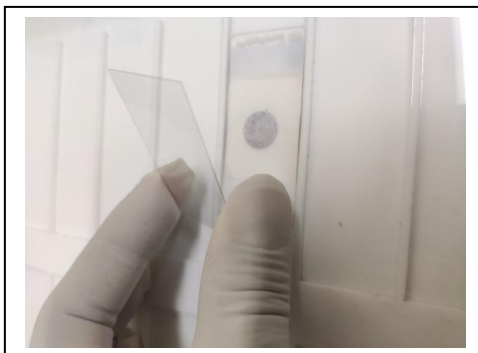
Fonte: <http://diagnocel.com.br/diagnostico-in-vitro/bd-surepath-prep-stain/>

Figura 7 – Bateria de corantes de Papanicolaou usada na CC e na ThinPrep®



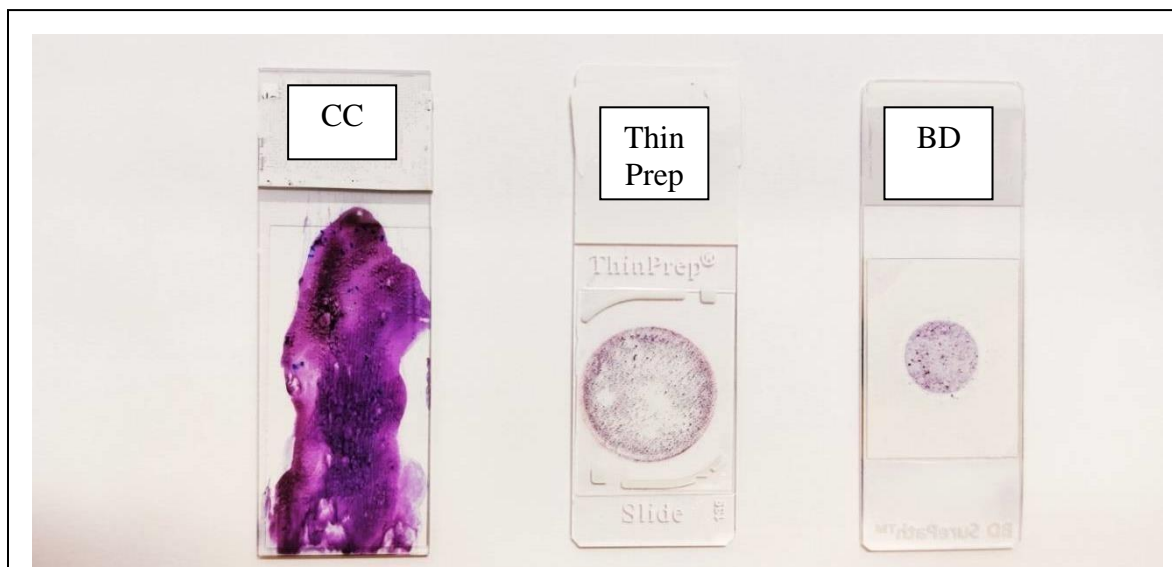
Fonte: O autor, 2020.

Figura 8 – Montagem de lâmina com lamínula após coloração



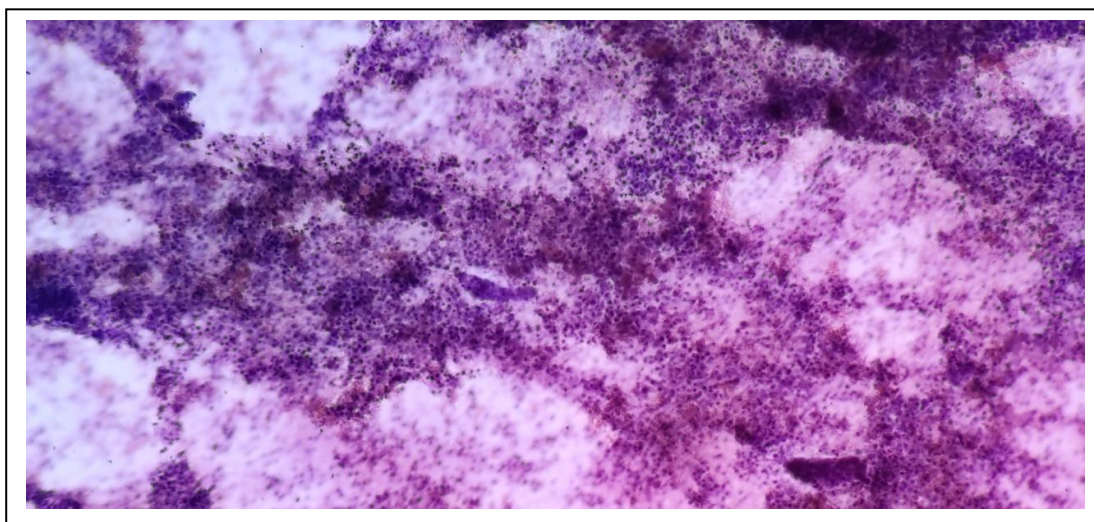
Fonte: O autor, 2020.

Figura 9 – Aspecto macroscópico das lâminas dos três métodos estudados, após processamento completo



Fonte: O autor, 2020.

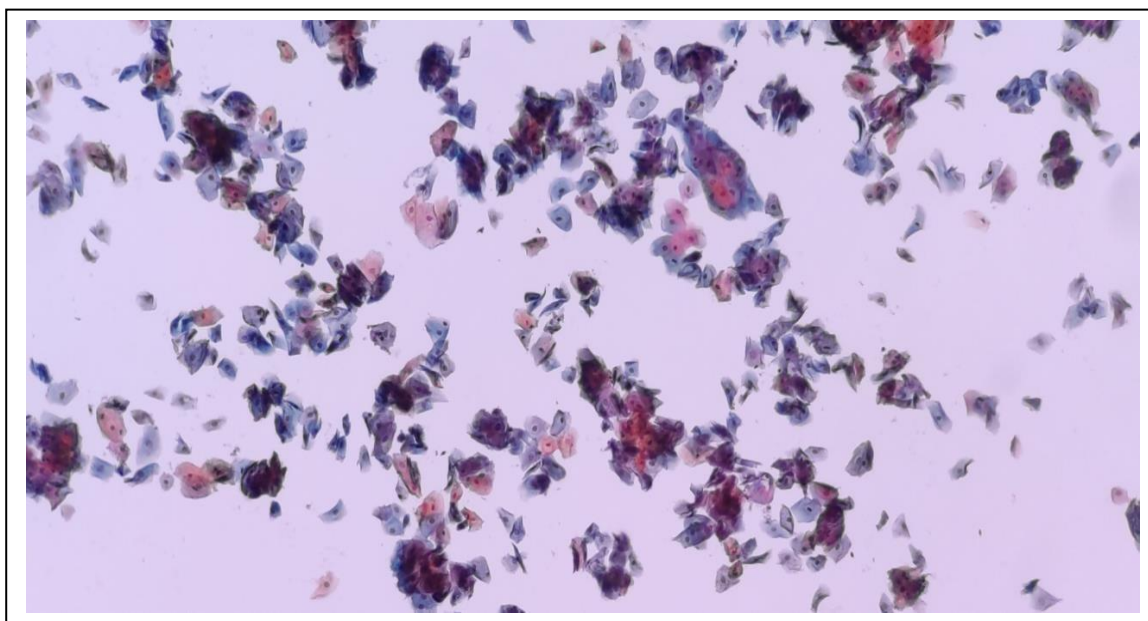
Figura 10 – Aspecto microscópico da distribuição celular em uma lâmina de CC



Nota: Fotomicrografia em aumento de 100X de amostra cérvico-vaginal. Coloração de Papanicolaou.

Fonte: O autor, 2020.

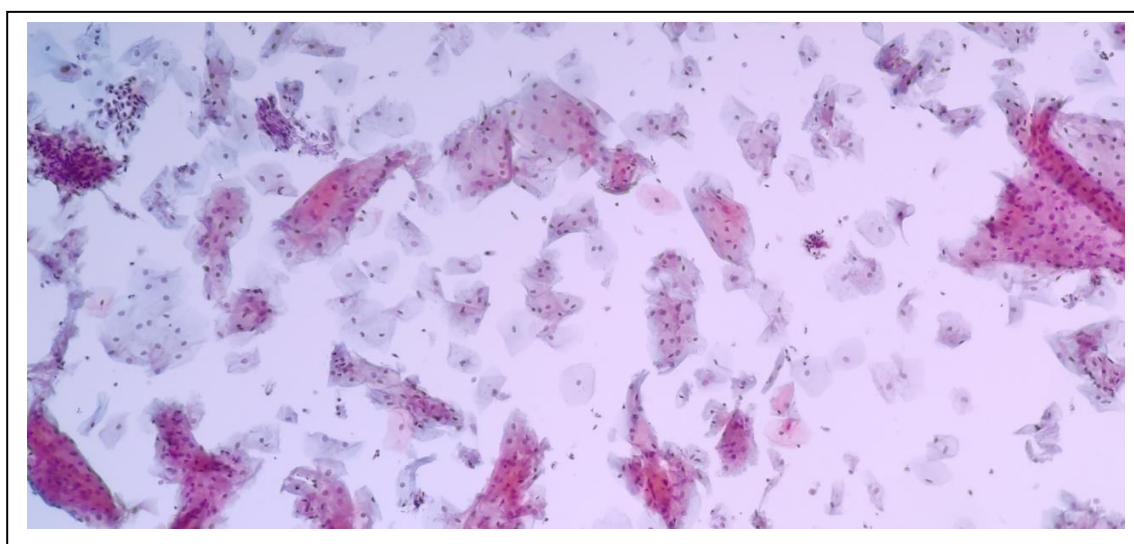
Figuras 11 – Aspecto microscópico da distribuição celular em uma lâmina de ThinPrep®



Nota: Fotomicrografia em aumento de 100X de amostra cérvico-vaginal. Coloração de Papanicolaou.

Fonte: O autor, 2020.

Figura 12 – Aspecto microscópico da distribuição celular em uma lâmina de SurePrep® BD



Legenda: Fotomicrografia em aumento de 100X de amostra cérvico-vaginal. Coloração de Papanicolaou.

Fonte: O autor, 2020.

3.2 Parâmetros da pesquisa

Para cada um dos 24.529 laudos foram quantificados os parâmetros abaixo, de conclusão citológica segundo sistema de Bethesda⁽³⁴⁾, e organizados em tabela:

- a) negativo para lesão intraepitelial e malignidade;
- b) células escamosas atípicas, incluindo ASC-US e ASC-H;
- c) lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL);
- d) lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL);
- e) carcinomas epidermóides invasores;
- f) células glandulares atípicas, incluindo AGC-SOE e AGC-NEO;
- g) adenocarcinomas;
- h) carcinomas sem outras especificações (SOE);
- i) presença de agentes inflamatórios específicos (*Candida spp*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella/Mobiluncus*, Herpes vírus, *Leptotrix vaginalis*, *Actinomyces* e *Chlamidia trachomatis*);
- j) presença de elementos representativos da Junção Escamo-Colunar (células glandulares endocervicais e/ou células metaplásicas);
- k) número de amostras insatisfatórias.

As categorias citológicas do sistema de Bethesda que apontam a possibilidade de existência de uma lesão epitelial mais grave (ASC-H, HSIL, AGC- SOE, AGC-NEO e Carcinomas), nortearam o encaminhamento da paciente para exame colposcópico, onde foi realizada biópsia da lesão e subsequente exame histopatológico. A histopatologia é considerada padrão ouro para o diagnóstico das neoplasias uterinas. Este estudo identificou as citologias alteradas e os casos que foram efetivamente biopsiados e tiveram seus exames histopatológicos realizados no Serviço de Patologia do Hospital Naval Marcílio Dias, agrupando-os em tabela. Em sequência foram separados por método e comparados com os resultados dos respectivos exames histopatológicos, visando estabelecimento do valor preditivo positivo para cada uma das técnicas citológicas (CC, ThinPrep® e SurePrep®BD). Nesta fase outro profissional especialista em citologia revisou todos os dados tabulados, comparando-os com os laudos originais, para incrementar a qualidade dos dados obtidos. Os casos em que a histopatologia demonstrou a presença de qualquer grau de lesão epitelial (NIC1, NIC2, NIC 3, carcinomas invasivos e atipias glandulares) foram considerados concordantes

com a colpocitologia anterior. Quando o exame histopatológico concluiu pela ausência de alterações neoplásicas ou pré- neoplásicas, considerou-se que houve sobreavaliação na interpretação do exame citológico que antecedeu a biópsia (resultado falso-positivo).

Quadro 1 – Parâmetros estudados nos exames colpocitológicos com base no Consenso Brasileiro para Nomenclatura de Laudos Cervicais⁽³⁵⁾, adaptado do Sistema de Bethesda⁽³⁴⁾

1	NILM	Negativo para lesão intraepitelial e malignidade
2	ATIP ESCAM	Células escamosas atípicas, incluindo ASC-US E ASC-H
3	LSIL	Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau
4	HSIL	Lesão intraepitelial escamosa de alto grau
5	CARC EPID	Carcinomas epidermóides invasores
6	ATIPIAS GLAND	Células glandulares atípicas, incluindo AGC-SOE e AGC-NEO
7	ADENO	Adenocarcinomas
8	CARC SOE	Carcinomas invasivos, sem outras especificações
9	JEC	Presença de elementos celulares da junção escamo-colunar
10	Agente Inf	Presença de microorganismos patogênicos
11	VPP	Valor preditivo positivo

Nota: 2,4,5,6,7 e 8: Resultados com possível exame histopatológico associado.

Fonte: O autor, 2020.

3.3 Fontes de dados

Os dados dos parâmetros de a) a k) do item 3.2 foram obtidos através de busca nos arquivos contidos em livros de registro, planilhas de Excel[®], prontuário médico informatizado, sistema de gerenciamento de resultados laboratoriais Complab[®] e nos arquivos de laudos em meio físico.

3.4 Análises estatísticas

Para verificar-se a existência de diferença significativa entre as técnicas estudadas (CC, CBL Thinprep® e CBL Surepath® BD) quanto às proporções de ocorrência dos resultados dos exames, foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson^(36,37). Nos casos em que a diferença foi significativa, foi realizado teste *post hoc* com correção de *benferroni*⁽³⁸⁾. Para os casos em que ocorreu violação do pressuposto de valores observados e esperados maiores ou iguais a 5, aplicou-se o teste exato de Fisher^(39,40).

3.5 Recursos

Para a consecução da pesquisa foram utilizados os seguintes arquivos de laudos do Serviço de Patologia:

- a) laudos em meio físico;
- b) planilha de laudos em excel®;
- c) sistema Complab® de gerenciamento de resultados;
- d) prontuário Informatizado (PIN) do Hospital;
- e) Software R para cálculos estatísticos⁽⁴¹⁾.

Um computador de mesa foi utilizado para organizar as informações extraídas dos arquivos acima referidos.

4 RESULTADOS

Os dados numéricos que se referem à satisfatoriedade das amostras, conclusões citológicas dos exames, amostragem da JEC e presença de microorganismos patogênicos estão dispostos na Tabela 1. As linhas da planilha representam as quantidades absolutas e relativas de cada parâmetro estudado, agrupadas separadamente para cada um dos três métodos avaliados (CC, Thinprep® e SurePrep® BD).

Tabela 1 – Número de exames citológicos entre 2007 e 2018 de acordo com seus resultados, utilizando CC, BD SurePath® ou ThinPrep®

	Citologia Convencional (10,742) n (%)	BD SurePath® (12,529) n (%)	ThinPrep® (1,258) n (%)
Resultado			
NILM	10,154 (94.52)	11,588 (92.49)	1,204 (95.71)
ASC-US	295 (2.75)	436 (3.48)	15 (1.19)
LSIL	143 (1.33)	197 (1.57)	12 (0.95)
ASC-H	29 (0.27)	49 (0.39)	13 (1.03)
HSIL	30 (0.28)	61 (0.49)	4 (0.32)
CA EPID	17 (0.16)	4 (0.03)	1 (0.08)
AGC (SOE + NEO)	34 (0.32)	47 (0.38)	2 (0.16)
Adenocarcinoma	17 (0.16)	5 (0.04)	0 (0.00)
CA SOE	1 (0.01)	7 (0.06)	0 (0.00)
INSAT	22 (0.20)	135 (1.08)	7 (0.56)
Agente infl	808 (7.52)	2,122 (16.94)	73 (5.80)
JEC	4,246 (39.53)	8,405 (67.08)	634 (50.39)

Legenda: Negativo para lesão intraepitelial e malignidade (NILM), Células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas (ASC-US), Células escamosas atípicas de significado indeterminado, onde não se pode afastar lesão de alto grau (ASC-H), Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL), Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL), Carcinoma epidermóide invasivo (CA EPID), Atipias em células glandulares (AGC-SOE + AGC-NEO), Carcinomas sem outras especificações (CA SOE), Presença de elementos da Junção escamo-colunar (JEC), Identificados agentes inflamatórios específicos (Agente infl), Amostras insatisfatórias para avaliação oncológica (INSAT).

Fonte: O autor, 2020.

A Tabela 2 apresenta os dados organizados em grupos: Atipias de baixo grau, atipias de alto grau mais carcinomas, atipias glandulares mais adenocarcinomas e carcinomas sem outras especificações.

Tabela 2 - Resultados das anormalidades celulares agrupadas

	ASC-US LSIL	ASC-H HSIL Carcinoma	AGC (SOE+NEO) + Adenocarcinomas	CA SOE	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CC	438 (4.08)	76 (0.71)	51 (0.48)	1 (0.01)	566 (5.28)
BD	633 (5.05)	114 (0.91)	53 (0.42)	7 (0.06)	807 (6.44)
ThinPrep	27 (2.14)	18 (1.43)	2 (0.16)	0 (0.00)	47 (3.73)
Total	1,098 (11.27)	220 (3.05)	106 (1.06)	8 (0.07)	1,420 (15.45)

Legenda: Atipias de baixo grau (ASC-US+LSIL), atipias de alto grau (ASC-H+HSIL+Carcinomas escamosos).

A tabulação dos dados permitiu as seguintes comparações para cada uma das 12 variáveis:

- a) citologia convencional X citologia em base líquida (SurePrep[®]BD e ThinPrep[®]);
- b) citologia SurePrep[®]BD X Citologia ThinPrep[®].

Para avaliação dos Valores Preditivos Positivos (VPP) de cada método, este estudo identificou 1419 citologias alteradas, onde 321 possuem conclusões citológicas que podem conduzir a paciente à colposcopia e biópsia (ASC-H, HSIL, carcinomas e AGC). Deste total, 200 casos foram efetivamente biopsiados e tiveram seus exames histopatológicos realizados no Serviço de Patologia do Hospital Naval Marcílio Dias, permitindo que aqui fossem inclusos. Os demais não foram biopsiados ou tiveram seus exames histopatológicos realizados em outro laboratório de patologia. Esses dados encontram-se organizados na Tabela 3.

O estudo estatístico encontra-se com seus resultados detalhados nas Tabelas 4 e 5.

Tabela 3 – Correlação de resultados citológicos X histológicos para testes de CC, SurePrep®BD e ThinPrep®.

	Número de pacientes biopsiadas n (%)	Correlação histologia x citologia n (%)	Correlação discrepante histologia x citologia n (%)	VPP (%)
Citologia Convencional	93 (0.86)	74 (0.69)	19 (0.18)	79.6
BD SurePath®	86 (0.67)	68 (0.54)	17 (0.14)	79.1
ThinPrep®	21 (1.67)	13 (1.03)	8 (0.64)	61.9

Fonte: O autor, 2020.

Tabela 4 – Análise estatística dos parâmetros isolados

Interpretação/Resultado	Comparação múltipla	<i>Post hoc</i>	
NILM	<0,0001	Convencional x Thinprep®	0,2700
		Convencional x BD Surepath®	<0,0001
		Thinprep® x BD Surepath®	<0,0001
ASC-US	<0,0001	Convencional x Thinprep®	0,0042
		Convencional x BD Surepath®	0,0042
		Thinprep® x BD Surepath®	<0,0001
LSIL	0,0985	Convencional x Thinprep®	Não calculado
		Convencional x BD Surepath®	Não calculado
		Thinprep® x BD Surepath®	Não calculado
ASC-H	0,0002*	Convencional x Thinprep®	0,0002
		Convencional x BD Surepath®	0,1126
		Thinprep® x BD Surepath®	0,0035
HSIL	0,0385*	Convencional x Thinprep®	0,7772*
		Convencional x BD Surepath®	0,0113*
		Thinprep® x BD Surepath®	0,5201*
Carcinoma Epid	0,0047*	Convencional x Thinprep®	1,0000*
		Convencional x BD Surepath®	0,0016*
		Thinprep® x BD Surepath®	0,3810*
AGC (SOE + NEO)	0,4678*	Convencional x Thinprep®	0,5810*

		Convencional x BD Surepath®	0,5033*
		Thinprep® x BD Surepath®	0,3186*
Adenocarcinoma	0,0102*	Convencional x Thinprep®	0,2466*
		Convencional x BD Surepath®	0,0044*
		Thinprep® x BD Surepath®	1,0000*
CA SOE	0,1478*	Convencional x Thinprep®	Não calculado
		Convencional x BD Surepath®	Não calculado
		Thinprep® x BD Surepath®	Não calculado
Insatisfatoriedade	<0,0001	Convencional x Thinprep®	0,0271*
		Convencional x BD Surepath®	<0,0001
		Thinprep® x BD Surepath®	0,1083
Agente Infl	<0,0001	Convencional x Thinprep®	0,0940
		Convencional x BD Surepath®	<0,0001
		Thinprep® x BD Surepath®	<0,0001
JEC	<0,0001	Convencional x Thinprep®	<0,0001
		Convencional x BD Surepath®	<0,0001
		Thinprep® x BD Surepath®	<0,0001

Legenda: * Teste exato de Fisher. Negrito: Diferença estatística significativa.
Fonte: O autor, 2020.

Tabela 5 - Análise estatística dos parâmetros agrupados (Continua)

Resultado	Técnica	Frequência (%)	p-valor	Post hoc	Bonferroni (p-valor)
ASC-US LSIL	Citologia Convencional	4.08	<0,0001	Convencional x ThinPrep®	0,0031
	BD SurePath®	5.05		Conventional x BD SurePath®	0,0012
	ThinPrep®	2.14		ThinPrep® x BD SurePath®	<0,0001
ASC-H	Citologia Convencional	0.71	0,0007	Convencional x ThinPrep®	0,004

Tabela 5 - Análise estatística dos parâmetros agrupados (Conclusão)

Resultado	Técnica	Frequência (%)	p-valor	Post hoc	Bonferroni (p-valor)
HSIL Carcinoma	BD SurePath®	0.91		Convencional x BD SurePath®	0,012
	ThinPrep®	1.43		ThinPrep® x BD SurePath®	0,393
AGC (SOE + NEO) + Adenocarcinoma	Citologia Convencional	0.48	0,2560	Convencional x ThinPrep®	não calculado
	BD SurePath®	0.42		Convencional x BD SurePath®	não calculado
	ThinPrep®	0.16		ThinPrep® x BD SurePath®	não calculado
Atipias epiteliais totais	Citologia Convencional	5.28	<0,0001	Convencional x ThinPrep®	0,0908
	BD SurePath®	3.73		Convencional x BD SurePath®	0,0001
	ThinPrep®	6.44		ThinPrep® x BD SurePath®	0,0005

Legenda: Negrito: Diferença estatística significativa

Fonte: O autor, 2020.

5 DISCUSSÃO

As atipias celulares de baixo grau (ASC-US + LSIL), que normalmente requerem acompanhamento da paciente com nova citologia no prazo de 6 meses, foram mais frequentes nas amostras processadas por SurePrep[®] BD (5,07%), seguidas por CC (4,08%) e ThinPrep[®] (2,15%). Resultados na mesma direção foram apontados por Budak et al.⁽²⁴⁾, bem como por Colonelli⁽¹⁰⁾ e Kituncharoen et al.⁽³⁰⁾.

As atipias escamosas de alto grau (ASC-H, HSIL, Carcinomas epidermóides), que normalmente requerem seguimento da paciente por colposcopia e biópsia, foram mais frequentes nas amostras processadas por ThinPrep[®] (1,43%), seguidas por SurePrep[®] BD (0,91%), e CC (0,71%). Esse achado repete as conclusões de Rozemeijer et al.⁽²⁶⁾, e Simonsen et al.⁽²⁹⁾ na comparação SurePrep[®] BD versus CC. Entretanto, na comparação feita por Rozemeijer et al.⁽²⁶⁾ entre as duas técnicas de CBL, SurePrep[®] BD leva vantagem sobre ThinPrep[®] na detecção de atipias de alto grau, o que não observamos neste trabalho. Kituncharoen et al.⁽³⁰⁾ por sua vez não observaram diferença relevante na comparação CC versus CBL SurePath[®] para esta variável.

Atipias glandulares (AGC-SOE e AGC-NEO e Adenocarcinomas) foram mais frequentes nas amostras processadas por CC(0,47%), seguidas por SurePrep[®] BD(0,42%) e ThinPrep[®](0,16), apesar da pequena variação.

Carcinomas sem outras especificações foram mais frequentes nas amostras processadas por SurePrep[®] BD (0,06%), seguido por CC (0,01%), e não foram observados no conjunto de amostras trabalhadas por ThinPrep[®];

Agrupando-se todas as categorias de alterações celulares do sistema de Bethesda (ASC-US+), o método que apresentou melhor desempenho foi SurePrep[®] BD (6,45%), seguido por CC (5,27%) e ThinPrep[®] (3,74%), dados que reforçam os obtidos por Longatto-Filho⁽²⁷⁾, 3% (CC) versus 5,7% SurePrep[®] BD e Beerman et al.⁽²⁸⁾, com SurePrep[®] BD 2,97% versus 1,64% CC. A Organização Mundial de Saúde entende que testes de triagem de melhor qualidade podem resultar em programas de prevenção mais efetivos⁽⁴²⁾

Quanto ao percentual de amostras com presença de elementos representativos da JEC, fator que pode estar relacionado à eficácia do material/procedimento de coleta quando da abordagem do local anatômico de interesse, o método que apresentou melhor desempenho foi SurePrep[®] BD (67,3%), seguido por ThinPrep[®] (50,4%) e CC (44,2%); esse resultado reforça a superioridade da escova pincel observada por Simonsen et al.⁽²⁹⁾, uma vez que SurePrep[®] BD foi o único sistema onde esse material foi empregado. Esse dado reforça a maior sensibilidade observada em SurePath[®] para atipias epiteliais agrupadas, e pode ser explicado pelo tipo de material de colheita adotado neste sistema. Em programas de saúde pública isso pode estar acessível com adequado financiamento e treinamento do pessoal técnico envolvido, além da facilitação do acesso das pacientes à triagem e tratamento⁽⁴⁴⁾. Nesta seara encontram-se também os debates sobre a implantação do teste molecular para HPV, com vistas a incrementar a qualidade do programa de screening no Brasil^(45,46,47).

A detecção de microorganismos patogênicos ocorreu com maior frequência em SurePrep[®] BD (17,0%), seguido por CC (7,5%) e ThinPrep[®] (5,8%). Suma Kaza et al.⁽³³⁾ entretanto, sugeriram a utilidade de ambos os métodos para a detecção de microorganismos.

O percentual de amostras insatisfatórias para avaliação oncótica foi menor nas CC (0,2%), seguidas ThinPrep[®] (0,6%) por SurePrep[®] BD (1,1%), diferindo do que foi observado nos trabalhos de Tao X et al.⁽²³⁾, Hong et al.⁽²⁵⁾, Colonelli⁽¹⁰⁾, Longatto-Filho⁽²⁷⁾, Beerman et al.⁽²⁸⁾ e Pun et al.⁽³²⁾, onde a CBL mostrou-se superior neste aspecto. Kituncharoen et al.⁽³⁰⁾ entretanto, concluíram não haver diferença significativa entre CC e CBL SurePath[®] neste quesito, enquanto Ruchika Gupta et al.⁽³¹⁾ observaram pequena vantagem para a CC frente a uma técnica de CBL de baixo custo (EziPREPTM). Isso pode ser explicado pelo elevado grau de adestramento dos profissionais da clínica de ginecologia do Hospital estudado, envolvidos diretamente em programas de ensino de residência médica e educação continuada, o que incrementa a qualidade das coletas de amostras pela técnica da CC.

O estudo do VPP das colpocitologias quando comparadas aos exames histopatológicos apontou valores similares entre CC (79,6%) e SurePrep[®] BD (79,1%), que aproximam-se do valor alcançado nos trabalhos de Tuon et al.⁽⁴³⁾. ThinPrep[®] (61,9%) entretanto apresentou menor valor de VPP. Este dado revela que

a aparente superioridade de ThinPrep[®] para detecção de atipias de alto grau pode estar parcialmente comprometida por um número mais elevado de resultados falso-positivos.

CONCLUSÕES

Tanto o ThinPrep® como o BD SurePath® apresentaram taxas de amostras insatisfatórias comparáveis a outros estudos. Surpreendentemente esses métodos não superaram a citologia convencional, pois já havia uma baixa ocorrência de amostras insatisfatórias na instituição estudada (0,2%). De acordo com a maior parte das publicações disponíveis, CBL detecta mais lesões de baixo grau (ASC-US + LSIL) que CC. Em nosso estudo, entretanto, observamos essa vantagem apenas com um dos métodos de CBL, o BD SurePath®. Em contraste, ThinPrep® distinguiu mais lesões de alto grau agrupadas (ASC-H + HSIL + Carcinoma) que BD SurePath® e CC. Apesar disso, quando analisamos o VPP, ThinPrep® apresentou mais casos falso-positivos (menor VPP), que BD SurePath® e CC. Observamos discreta diferença entre as três metodologias, quanto à sensibilidade para detecção de atipias glandulares, com vantagem para CC. BD SurePath® foi, entre todas, a técnica que melhor amostrou a JEC. Considerando que o exame colpocitológico tem como mais nobre objetivo a detecção de lesões neoplásicas e pré-neoplásicas, concluímos então pela superioridade de CBL sobre CC como método de rastreamento, consubstanciada na vantagem de BD SurePath® quanto à sensibilidade para detecção das atipias epiteliais como um todo e de ThinPrep® para detecção de lesões de alto grau (ASC-H+) somente.

BD SurePath® detectou duas vezes mais microorganismos patogênicos que CC, mas não observamos nenhuma vantagem nesse escopo ao analisar os resultados do ThinPrep®. Essa situação nos surpreendeu, considerando que vários estudos não mostram vantagem na comparação de CBL com CC^(48,49). É um achado especialmente relevante em países de baixa renda como o Brasil, onde grande parte das queixas ginecológicas relacionam-se a processos infecciosos e inflamatórios^(50,51,52), e ainda que o exame colpocitológico tenha a prevenção do câncer como objetivo principal, contribui largamente para a saúde da mulher direcionando os tratamentos contra microorganismos causadores de infecções.

Os diferentes resultados obtidos por diversos estudos aqui apontados mostram por fim, a necessidade de cada laboratório avaliar continuamente seus indicadores de desempenho, sobretudo quando da implantação de novas tecnologias para o exame colpocitológico. Essa conduta permitirá a tomada de decisões baseadas em

evidências de qualidade, incrementando os benefícios à saúde da mulher.

REFERÊNCIAS

1. Cochand-Priollet B, Cartier I, de Cremoux P, Le Galès C, Ziol M, Molinié V, et al. Cost-effectiveness of liquid-based cytology with or without hybrid-capture II HPV test compared with conventional Pap smears: a study by the French Society of Clinical Cytology. *Diagn Cytopathol*. 2005;33(5):338-43.
2. de Jager P, Singh E, Kistnasamy B, Bertram MY. Cost and cost effectiveness of conventional and liquid-based cytology in South Africa: A laboratory service provider perspective. *SAJOG*. 2013;19(2):44-8.
3. Hayama FH, Motta AC, Silva AP, Migliari DA. Liquid-based preparations versus conventional cytology: specimen adequacy and diagnostic agreement in oral lesions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005;10(2):115-22.
4. Amaral RG, Manrique EJC, Guimarães JV, de Sousa PJ, Mignoli JRQ, Xavier AF et al. Influence of adequacy of the sample on detection of the precursor lesions of the cervical câncer. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*. 2008;30(11):556-60.
5. Arbyn M, Herbert A, Schenck U, Nieminen P, Jordan J, Mcgoogan E, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology. *Cancer Cytopathology*. 2003; 99(6):33-5.
6. Petry KU. HPV and cervical câncer. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2014;74(Suppl 244):59-62.
7. Marsh M. Original site of cervical carcinoma; topographical relationship of carcinoma of the cervix to the external os and to the squamocolumnar junction. *Obstet Gynecol*. 1956;7(4):444-52.
8. Neto AA. Aspectos epidemiológicos do Câncer Cervical. *Rev. Saúde Públ*. 1991;25(4):326-33.
9. Gauza JE, Pope LZB, Possamai DS, Salfer M, Silva JC, Serapião CJ, et al. A importância da amostra citológica adequada na detecção de lesões precursoras do câncer cérvico-uterino. *Arquivos Catarinenses de Medicina*; 2010;39(4):46-50.
10. Colonelli DE. Avaliação do desempenho da citologia em meio líquido versus citologia convencional no Sistema Único de Saúde. São Paulo. Dissertação [Mestrado em Ciências] – Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo; 2014.
11. Hologic. Portal Hologic. ThinPrep® 2000 Processor Operator's Manual. [Publicação online]; 2017 [acesso em 10 mar 2020]. Disponível em https://www.hologic.com/sites/default/files/package-insert/MAN-02585-001_006_02.pdf

12. Silva RCG, Silva JI, Rodrigues EGA, Pontes CAC, Figueirêdo RPV, de Oliveira SR et al. Desempenho da citologia em meio líquido na identificação de agentes microbiológicos cérvico-vaginais. *Rev. Bras. Anal. Clin.* 2018; 50(2):130-4.
13. BD. Portal BD. Papanicolau à base de líquido BD SurePath. [Acesso em 20 jan 2020]. Disponível em <https://www.bd.com/en-us/offerings/capabilities/cervical-cancer-screening/cervical-sample-collection/surepath-liquid-based-pap-test>.
14. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Portal INCA. [acesso em 24 abr 2020]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-do-colo-do-utero/conceito-e-magnitude>.
15. Quevedo JP, Inácio M, Wieczorkiewicz AM, Invernizzi N. A política de vacinação contra o HPV no Brasil: a comunicação pública oficial e midiática face à emergência de controvérsias. *Rev Tecnol. Soc.* 2016;12(24):1-26.
16. Nunes CBL, Arruda KM, Pereira TN. Apresentação da eficácia da vacina HPV distribuída pelo SUS a partir de 2014 com base nos Estudos Future I, Future II, e Villa et al. *Acta Biomed Brasiliensia.* 2015;6(1):1-9.
17. Neufeld PM. Personagem da História da Saúde VI: George Nicholas Papanicolaou. *Rev. Bras. An. Clin.* 2019;51(2): 94-7.
18. Herrera YA, Piña-Sánchez P. História de la evolución de las pruebas de tamizaje en el cáncer cervico uterino. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53(6):670-7.
19. Galvão EFB, Silva JMS, Esteves FAM, Peres AL. Frequência de amostras insatisfatórias dos exames preventivos do câncer de colo uterino na rede pública de saúde, em município do agreste pernambucano. *Revista Paraense de Medicina.* 2015;29(2):51-56.
20. Papanicolaou GN, Traut HF. Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear. *The Commonwealth Found.* 1943.
21. Ritu Nayar, David C. Wilbur. Sistema de Bethesda para Relato de Citologia Cervical – Definições, Critérios e Notas Explicativas. 3ª edição. São Paulo: Livraria Livromed, 2018.
22. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. – 2. ed. rev. atual. – Rio de Janeiro: INCA, 2016.
23. Tao X, Austin RM, Zhang H, Zhang L, Xiao J, Wang L, et al. Pap Test Reporting Rates for Conventional Smear and Liquid-based Cervical Cytology from the Largest Academic Women’s Hospital in China: Analyses of 1,248,785 Pap Test Reports. *Acta Cytol.* 2015;59(6):445-5.
24. Budak MS, Senturk MB, Kaya C, Akgol S, Bademkiran MH, Tahaoğlu AE, et al.

- A comparative study of conventional and liquid-based cervical cytology. *Ginekol Pol.* 2016; 87:190-3.
25. Hong SR. Comparison of Unsatisfactory Samples from Conventional Smear versus Liquid-Based Cytology in Uterine Cervical Cancer Screening Test. *Journal of Pathology and Translational Medicine.* 2017; 51:314-9.
 26. Rozemeijer K, Penning C, Siebers AG, Naber K, Matthijsse SM, van Ballegooijen M, et al. Comparing SurePath, ThinPrep, and conventional cytology as primary test method: SurePath is associated with increased CIN II+ detection rates. *Cancer Causes Control.* 2016;27:15–25.
 27. Longatto-Filho A, Levi JE, Martins TR, Cohen D, Cury L, Villa LL, Eluf-Neto J. Critical Analyses of the Introduction of Liquid-Based Cytology in a Public Health Service of the State of São Paulo, Brazil. *Acta Cytol.* 2015;59(3):273-7.
 28. Beerman H, van Dorst EB, Kuenen-Boumeester V, Hogendoorn PC. Superior performance of liquid-based versus conventional cytology in a population-based cervical cancer screening program. *Gynecol Oncol.* 2009 Mar;112(3):572-6.
 29. Simonsen M, Tavares Guerreiro Fregnani JH, Possati Resende JC, Antoniazzi M, Longatto-Filho A, Scapulatempo-Neto C (2016) Comparison of the Cervex-Brush® Combi and the Cytobrush+Ayres Spatula Combination for Cervical Sampling in Liquid-Based Cytology. *PLoS One* 11(10):e0164077. doi:10.1371/journal.pone.0164077.
 30. Kituncharoen S, Tantbiroj P, Niruthisard S. Comparison of Unsatisfactory Rates and Detection of Abnormal Cervical Cytology Between Conventional Papanicolaou Smear and Liquid-Based Cytology (Sure Path®). *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(18):8491-4.
 31. Ruchika Gupta, Ravi Yadav, Akhileshwar Sharda, Dinesh Kumar, Sandeep, Ravi Mehrotra, Sanjay Gupta. Comparative evaluation of conventional cytology and a low-cost liquid-based cytology technique, EziPREP™, for cervico vaginal smear reporting: A split sample study. *Cytojournal.* 2019;16:22.
 32. Pun CB, Shrestha S, Bhatta RR, Pandey G, Uprety S, Bastakoti S, et al. Comparative analysis between Liquid Based Cytology and Conventional Pap Smears at B P Koirala Memorial Cancer Hospital in Bharatpur, Chitwan, Nepal. *Nepalese Journal of Cancer (NJC).* 2018; 2(1):68-70.
 33. Kaza S, Renuka IV, Kantham L, Srinath S, Babu R. Comparative study of conventional Papanicolaou smears and liquid based direct-to vial thin-layer preparation in the detection of microorganisms in cervical smears. *IP Archives of Cytology and Histopathology Research.* 2018;3(2):69-75.
 34. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Ritu Nayar, David C. Wilbur (Editors), 3rd, Springer; 2014.
 35. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação-Geral

de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. Nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos cervicais. 3^a. ed. Rio de Janeiro:INCA, 2012.

36. Torman VBL, Coster R, Riboldi J. Normalidade de variáveis: métodos de verificação e comparação de alguns testes não-paramétricos por simulação. *Revista HCPA*. 2012; 32(2):227-34
37. Andriola WB. Descrição dos Principais Métodos para Detectar o Funcionamento Diferencial dos Itens (DIF). *Psicol. Reflex. Crit.* 2001;14(3):643-52.
38. Nascimento DC, Silva CR, Prestes J. Procedimentos post hoc: orientação para praticantes de estatística em ciências da saúde. *Arq Cien Esp.* 2018;6(2):45-9.
39. José Luiz Contador, Edson Luiz França Senne. Testes não paramétricos para pequenas amostras de variáveis não categorizadas: um estudo. *Gest. Prod., São Carlos*, v. 23, n. 3, p. 588-599, 2016.
40. Ian Campbell. Chi-squared and Fisher–Irwin tests of two-by-two tables with small sample recommendations. *Statistics in Medicine*. 2007; 26(19):3661-3675.
41. R Core Team (2014). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.
42. Cervical cancer screening in developing countries: a report of a WHO consultation. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. World Health Organization, 2002 [Internet]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42544>.
43. Felipe Francisco Bondan tuon, Márcio Sommer Bittencourt, Maria Alice Panichi, Álvaro Piazzetta Pinto. Avaliação da Sensibilidade e Especificidade dos Exames Citopatológico e Colposcópico em Relação ao Exame Histológico na Identificação de Lesões Intra-epiteliais Cervicais. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2002;48(2).
44. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice – 2ed. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. World Health Organization, 2014 [Internet]. Available from: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/cervical-cancer-guide/en/>.
45. Márcia Elena Z Bringhamti , Ticiano G Dozza , Tiago G Dozza , Toni Ricardo Martins , Maria Luiza Bazzo. Prevenção do Câncer Cervical: Associação da Citologia Oncótica a Novas Técnicas de Biologia Molecular na Detecção do Papilomavírus Humano (HPV). *DST - J bras Doenças Sex Transm* 2010; 22(3):135-140.

46. Siumara Tulio, Luciane A. Pereira, Fabiane B. Neves, Álvaro Piazzetta Pinto. Relação entre a carga viral de HPV oncogênico determinada pelo método de captura híbrida e o diagnóstico citológico de lesões de alto grau. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* 2007; 43(1) Rio de Janeiro.
47. Adna Candido de Oliveira, Daliana Caldas Pessoa. HPV e Câncer de Colo Uterino: uma Revisão Bibliográfica. *Revista de Ensino e Cultura.* 2018;01(03):87-96.
48. Megha Kakkar, Pooja Agarwal, Tarun Mishra, Divya Agrawal. Comparison of Liquid Based Cytology and Conventional Pap in Patients of Abnormal Vaginal Discharge Presenting with Pruritus Vulvae. *Recent Advances in Pathology & Laboratory Medicine* 2019;5(1).
49. Jyotsna Sharma, Pampa Ch Toi, Neelaiyah Siddaraju, Malliga undareshan, Syed Habeebullah. A Comparative Analysis of Conventional and SurePath liquid-based Cervicovaginal Cytology: A Study of 140 Cases. *J Cytol.* 2016 Apr-Jun; 33(2): 80–84.
50. World Health Organization (WHO). Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections. 2008. ISBN 978 92 4 150383.
51. Leonardo Miranda dos Santos, Ildson Rosemberg Alves de Souza, Luiz Henrique Campos Holanda, Jorge Oliveira Vaz, Mihoko Yamamoto Tsutsumi, Edna Aoba Yassui Ishikawa, Máisa Silva de Sousa. Alta incidência da infecção urogenital por *Chlamydia trachomatis* em mulheres parturientes de Belém, Estado do Pará, Brasil. *Revista Pan-Amazônica de Saúde.* 2016;7(4).
52. Cintra, K. A., Ferreira de Almeida França, L., Scalia, M., Magno Costa Ferreira, G. Análise das principais queixas ginecológicas no ambulatório escola da Universidade de Franca e correlação com dados epidemiológicos. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 11(9), e368. <https://doi.org/10.25248/reas.e368.2019>.

ANEXO – Artigo publicado: “Comparison between Conventional cytology and Liquid-Based Cytology in the Tertiary Brazilian Navy Hospital in Rio de Janeiro”

Acta Cytologica

Gynecologic Cytopathology

Acta Cytologica
DOI: 10.1159/000508018

Received: March 20, 2020
Accepted: April 18, 2020
Published online: June 9, 2020

Comparison between Conventional Cytology and Liquid-Based Cytology in the Tertiary Brazilian Navy Hospital in Rio de Janeiro

Antônio Carlos Almeida de Oliveira^{a,b} Miguel Fontes Domingues^b
Paulo Murilo Neufeld^c Marcos Fleury^c José Firmino Nogueira Neto^d

^aLaboratory Medicine and Forensic Technology, Rio de Janeiro State University (UERJ), Rio de Janeiro, Brazil; ^bHospital Naval Marcílio Dias, Pathology Service, Rio de Janeiro, Brazil; ^cFaculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil; ^dLipids Laboratory-LabLip, Faculty of Medical Sciences, Rio de Janeiro State University (UERJ), Rio de Janeiro, Brazil

Keywords

Cervical cancer screening · Liquid-based cytology · Conventional cytology

Abstract

Introduction: Cervical cancer screening is an important tool in public health. Liquid-based cytology (LBC) has been performed at the studied hospital for 7 years. The present study compares the performance of 2 LBC techniques with conventional cytology. **Objective:** Our objective is to verify the sensitivity for the detection of neoplastic and preneoplastic epithelial atypia, as well as the positive predictive value of the 3 methodologies. **Methods:** We analyzed retrospectively 24,529 cases and evaluated the conventional cytology, ThinPrep®, and BD SurePath® performance categorizing the results according to the Bethesda system. We also compared the level of unsatisfactory samples, the presence of elements from the squamocolumnar junction, and the detection of pathogenic microorganisms. **Results:** ThinPrep® (1.43%) showed superior sensitivity over BD SurePath® (0.91%) and conventional cytology (0.71%) in terms of the detection of high-grade lesions; however, in terms of squamous atypia as a whole (ASC-US+), BD SurePath® (6.44%) proved to be more

sensitive than conventional cytology (5.28%) and ThinPrep® (3.73%). **Conclusions:** The results show the advantage of implementing LBC in routine screening for cervical lesions. In this study, BD SurePath® achieved the overall best performance considering the studied variables.

© 2020 S. Karger AG, Basel

Introduction

Cervical cancer is the third most common cancer type amongst women in Brazil. In 2017, 6,385 women died from this disease. The crude mortality rate was 6.17 per 100 thousand. For 2020, 16,590 new cases of cervical cancer are estimated, corresponding to 7.4% of new cancer cases [1]. To prevent cervical cancer, cytology screening is a remarkable tool, especially in non-high-income countries.

In the 1920s, Babes [2] and Papanicolaou [3] were the precursors of cancer screening using exfoliative cytological techniques. The development of these techniques allowed for early diagnosis and the expansion of cervical cancer screening. The pioneering spirit of these researchers resulted in an evolutionary leap in public health. Pre-

karger@karger.com
www.karger.com/acy

© 2020 S. Karger AG, Basel

Karger

Antônio Carlos Almeida de Oliveira
Laboratory Medicine and Forensic Technology, Rio de Janeiro State University
Rua César Zama, 185
Rio de Janeiro 20750-090 (Brazil)
antonio-carlos.almeida @ marinha.mil.br

vention and early diagnosis are essential to reduce cancer-related morbidity and mortality.

Cervical cancer screening has been primarily carried out by conventional cytology. Several institutions are continually evaluating the results obtained after the implementation of liquid-based cytology (LBC). Tao et al. [4] compared 1,248,785 results from patients from an academic hospital in China between 2009 and 2014. The samples were processed using LBC, either BD SurePath® or ThinPrep®, and conventional cytology. They observed a significant increase in the detection of all categories considered abnormal after the establishment of LBC. Also, one of the topics evaluated was the adequacy of the sample. Conventional cytology showed a higher occurrence of unsatisfactory cases than LBC. In Turkey, Budak et al. [5] published a retrospective study to compare the results of cytological exams from 47,954 patients between 2008 and 2014, performed by conventional cytology and LBC. There was no significant difference regarding the occurrence of abnormalities.

Jeong et al. [6] studied 38,956 gynecologic cytopathology reports using conventional cytology and LBC (from 3 different manufacturers). It only addressed the incidence of unsatisfactory samples. The study concluded that LBC resulted in 1.26% of unsatisfactory samples, whereas conventional cytology resulted in 3.31%. In 2016, Rozemejjer et al. [7] retrospectively studied more than 6 million cytological reports on conventional cytology and 2 LBC (BD SurePath® and ThinPrep®). BD SurePath® showed a 12% increase in the detection of epithelial atypia (moderate dysplasia or more) compared with conventional cytology. ThinPrep® did not show any advantage compared with conventional cytology in terms of sensitivity. The incidence of unsatisfactory samples or the detection of pathogenic microorganisms was not addressed.

In Brazil, Etlinger-Colonelli et al. [8] analyzed 41,264 gynecological samples comparing conventional cytology and BD SurePath®. The increase in the detection of abnormal results rose from 7.80 to 11.57% when using LBC. The incidence of low-grade lesions (LSIL) was the main reason for the increase in sensitivity. As for the incidence of unsatisfactory samples, it was decreased from 3.50 to 0.25%. Longatto-Filho et al. [9] analyzed 218,594 conventional cytology and BD SurePath® samples. When using conventional cytology, 3% of the samples were unsatisfactory for analysis, whereas when using BD SurePath®, the rate was only 0.3%. As for the detection of high-grade lesions (HSIL), they observed the same percentage for both methods; however, the LSIL percentage was higher for LBC (2.2 vs. 0.7%). The index of positive results in-

creased from 3% (conventional cytology) to 5.7% (LBC). In 2009, Beerman et al. [10] analyzed 86,469 gynecological cytology records from a database, in which 51,154 used conventional cytology and 35,315 used BD SurePath®. They observed a reduction in unsatisfactory samples with the use of LBC (0.30% for LBC vs. 0.89% for conventional cytology). They also noted a higher detection of cellular atypia when using LBC (2.97% for LBC vs. 1.64% for conventional cytology).

Simonsen et al. [11] studied 2 devices (Cervex-Brush® Combi vs. cervical brush + Ayre's spatula) for cervical harvesting in LBC, aiming to evaluate their effectiveness in obtaining endocervical cells, as well as the accuracy for detection of NIC 2+. They observed that Cervex-Brush® Combi was superior to the cervical brush + Ayre's spatula for endocervical sampling (82.7 vs. 74.6%) and more sensitive (48.6 vs. 33.9%) for detecting NIC 2+ lesions.

Kituncharoen et al. [12] compared the rates of unsatisfactory samples and the detection of epithelial abnormalities amongst 23,030 cervical samples collected by conventional cytology and BD SurePath®. They concluded that there was no difference in the occurrence of unsatisfactory samples (0.1 vs. 0.1%). The detection of high-grade and glandular squamous abnormalities was also the same. However, they observed that the detection of low-grade abnormalities in squamous cells was significantly greater with the LBC (7.7 vs. 11.5%). In 2019, Gupta et al. [13] compared the performance of a low-cost LBC technique (EziPREP®) with conventional cytology. It was a cross-sectional split-sample study conducted on 515 women. The rate of unsatisfactory samples favored conventional cytology (1 vs. 1.3%), but the differences in the detection of epithelial abnormalities and pathogenic microorganisms were not statistically significant, nor was the cytohistological correlation (96% for both techniques).

Pun et al. [14] conducted a comparative study between conventional cytology (1,180 samples) and LBC (1,160 samples). The percentage of unsatisfactory samples was lower in the LBC group (1.2 vs. 3.9%), and there was an increase in the detection of epithelial atypia (ASC-US+) when LBC was implemented (3.77 vs. 2.71%). Kaza et al. [15] compared conventional cytology and BD SurePath® in terms of their sensitivities for detecting pathogenic microorganisms. Their findings suggested that both methods are equally valuable for this purpose.

The main purpose of this study is to compare the sensitivity for the detection of neoplastic and preneoplastic epithelial atypia, as well as the positive predictive value of 3 methodologies, conventional cytology and LBC (BD

SurePath[®] and ThinPrep[®]), in a tertiary hospital in Rio de Janeiro, Brazil. We also assessed the samples' satisfactory rate, the presence of the elements of the squamocolumnar junction (SCJ), and the detection of pathogenic microorganisms.

Materials and Methods

Samples

This is a retrospective study where the cytology samples and reports were obtained from the Pathology Service in the tertiary care center of the Brazilian Navy Hospital, Hospital Naval Marcílio Dias (HNMD), Rio de Janeiro. This study obtained Institutional Ethics Committee clearance before the commencement of the research. The reference numbers are CONEP/Plataforma Brasil, CAAE 06468819.2.000.5256, and authorization 3.208.007, September 9, 2019.

The reports/samples were divided into 3 groups. The first group consisted of 10,742 samples prepared by conventional cytology from January 2007 to December 2016. The second group studied was represented by 1,258 samples from January 2012 to July 2013. They were processed using LBC ThinPrep[®] 2000 Hologic (Marlborough, MA, USA), and Ayre's spatula, endocervical sampling brush, and the PreservCyt[®] Solution were employed for harvesting the samples. In the third group, we analyzed 12,529 reports of gynecological cytology using LBC BD SurePath[®] from August 2013 to December 2018. For harvesting the samples, BD SurePath[®] Vial and Brush/Spatula Collection Kit were used.

The 24,529 cytology results were plotted in a table and categorized according to the Bethesda system (TBS) [16]. The following variables were considered: negative for malignancy, ASC-US, LSIL, ASC-H, HSIL, squamous cell carcinoma, AGC, adenocarcinoma, and other malignant neoplasms. The presence of the following organisms was also evaluated: *Trichomonas vaginalis*, fungal organisms morphologically consistent with *Candida* spp., the shift in flora suggestive of bacterial vaginosis, bacteria morphologically consistent with *Actinomyces* spp., and cellular changes consistent with herpes simplex virus. We verified the sampling of the SCJ (the presence of endocervical cells and metaplastic cells) and the rate of unsatisfactory samples.

Whenever necessary, the patients were referred to colposcopy and biopsied, according to TBS and the Brazilian guidelines for cervical cancer screening [17]. Therefore, we correlated the cytology results of the patients that were biopsied with their histopathological result counterpart. The aim was to compare the positive predictive value for each of the cytology techniques (conventional cytology, ThinPrep[®], and BD SurePath[®]). The data were obtained through direct search in registry books, Excel[®] sheets, medical records, cytology results plotted in the laboratory software Comlab[®], and printed medical files.

Statistics

2

We used Pearson's χ test to check the existence of a significant difference between the techniques studied (conventional cytology, LBC ThinPrep[®], and BD SurePath[®]) as to the proportion of occurrence of the test results. In cases where the difference was significant, we performed a post hoc test with Bonferroni correction.

For cases in which there was a violation between observed and expected values ≥ 5 , we applied Fisher's exact test. Table 1 presents statistical analysis.

Results

Between January 2007 and December 2018, during an 11-year study period, 24,529 cytology reports were reviewed and categorized, according to TBS. Table 2 presents all the reporting results for the 3 techniques we employed. We also assessed the rate of unsatisfactory samples and the sampling of the SCJ.

Interestingly, when we examined the specimen adequacy, the percentage of unsatisfactory samples was smaller for conventional cytology (0.20%) when compared with BD SurePath[®] (1.08%). Nonetheless, there was no statistical difference when comparing the 2 LBC, ThinPrep[®] (0.56%) and BD SurePath[®] (1.08%). The rate of unsatisfactory samples we observed for conventional cytology is significantly smaller, insofar as reflecting the continuing training of the gynecology staff of HNMD for a very long time. There is a residency medical program and a fellowship program in HNMD. We acknowledge that this rate might not be reproducible in all cases. Continuous education and quality management programs for sample takers may not be a reality for some institutions and hospitals. Therefore, we believe this is the key point why our unsatisfactory rate for conventional cytology was considerably small. Occasionally, the sample taker might not, for various reasons, accurately access the SCJ or even the cervix itself. It is a critical step in terms of the institutions' quality management program as a whole. The sample taker skills should not be taken for granted and might be assessed periodically.

In our daily routine, we observed that the main causes of unsatisfactory samples for conventional cytology are obscuring blood/white blood cells, interfering substances, and cellularity excess. The percentage of unsatisfactory samples we observed for LBC is comparable to the literature [6, 13, 14]. They were higher when comparing to LBC, possibly to the adaptation of the gynecology staff to the new technique when it was implemented. As for the LBC, we noticed that scanty squamous cellularity was the main reason for rejection.

The next evaluated point was the presence of organ-

isms in the samples. We perceived no statistical difference between conventional cytology (7.52%) and ThinPrep[®]

(5.80%), notwithstanding, BD SurePath showed considerable superiority (16.94%).

Table 1. Statistical analysis-TBSresults

Interpretation/result	Multiple comparison	Methodology	Post hoc
NILM	<0.0001	Conventional × Thinprep®	0.2700
		Conventional × BD Surepath®	<0.0001
		Thinprep® × BD Surepath®	<0.0001
ASC-US	<0.0001	Conventional × Thinprep®	0.0042
		Conventional × BD Surepath®	0.0042
		Thinprep® × BD Surepath®	<0.0001
LSIL	0.0985	Conventional × Thinprep®	Not calculated
		Conventional × BD Surepath®	Not calculated
		Thinprep® × BD Surepath®	Not calculated
ASC-H	0.0002 ^a	Conventional × Thinprep®	0.0002
		Conventional × BD Surepath®	0.1126
		Thinprep® × BD Surepath®	0.0035
HSIL	0.0385 ^a	Conventional × Thinprep®	0.7772 ^a
		Conventional × BD Surepath®	0.0113 ^a
		Thinprep® × BD Surepath®	0.5201 ^a
Carcinoma	0.0047 ^a	Conventional × Thinprep®	1.0000 ^a
		Conventional × BD Surepath®	0.0016^a
		Thinprep® × BD Surepath®	0.3810 ^a
AGC (either NOS or favor neoplastic)	0.4678 ^a	Conventional × Thinprep®	0.5810 ^a
		Conventional × BD Surepath®	0.5033 ^a
		Thinprep® × BD Surepath®	0.3186 ^a
Adenocarcinoma	0.0102 ^a	Conventional × Thinprep®	0.2466 ^a
		Conventional × BD Surepath®	0.0044 ^a
		Thinprep® × BD Surepath®	1.0000 ^a
Other malignant neoplasms	0.1478 ^a	Conventional × Thinprep®	Not calculated
		Conventional × BD Surepath®	Not calculated
		Thinprep® × BD Surepath®	Not calculated
Unsatisfactory	<0.0001	Conventional × Thinprep®	0.0271^a
		Conventional × BD Surepath®	<0.0001
		Thinprep® × BD Surepath®	0.1083
Organisms	<0.0001	Conventional × Thinprep®	0.0940
		Conventional × BD Surepath®	<0.0001
		Thinprep® × BD Surepath®	<0.0001
SCJ sampling	<0.0001	Conventional × Thinprep®	<0.0001
		Conventional × BD Surepath®	<0.0001
		Thinprep® × BD Surepath®	<0.0001

Bold: statistically significant difference. ASC-US, epithelial atypia; LSIL, low-grade lesions; HSIL, high-grade lesions. ^a Fisher's exact test.

Cervical intraepithelial neoplasia most commonly occurs at the SCJ, a transitional zone. Sometimes, it is a challenge to obtain an adequate sample. When we analyzed the sampling of the SCJ, meaning the presence of well-preserved endocervical and squamous metaplastic cells, the technique that showed the best result was BD Sure-

Path® (67.08%), followed by ThinPrep® (50.40%) and conventional cytology (39.53%). These results endorse the better sensitivity for detecting atypia when using BD SurePath®.

From the total of 24,529 cytology reports, we recognized 1,419 results considered atypical/abnormal, mean-

Table 2. Number of Pap tests from 2007 to 2018 according to results (TBS) using conventional cytology, BD SurePath[®], and ThinPrep[®]

	Conventional cytology (10,742), n (%)	BD SurePath [®] (12,529), n (%)	ThinPrep [®] (1,258), n (%)
Interpretation/result			
NILM	10,154 (94.52)	11,588 (92.49)	1,204 (95.71)
ASC-US	295 (2.75)	436 (3.48)	15 (1.19)
LSIL	143 (1.33)	197 (1.57)	12 (0.95)
ASC-H	29 (0.27)	49 (0.39)	13 (1.03)
HSIL	30 (0.28)	61 (0.49)	4 (0.32)
Carcinoma	17 (0.16)	4 (0.03)	1 (0.08)
AGC (either NOS or favor neoplastic)	34 (0.32)	47 (0.38)	2 (0.16)
Adenocarcinoma	17 (0.16)	5 (0.04)	0 (0.00)
Other malignant neoplasms	1 (0.01)	7 (0.06)	0 (0.00)
Unsatisfactory	22 (0.20)	135 (1.08)	7 (0.56)
Organisms	808 (7.52)	2,122 (16.94)	73 (5.80)
SCJ sampling	4,246 (39.53)	8,405 (67.08)	634 (50.40)

ASC-US, epithelial atypia; LSIL, low-grade lesions; HSIL, high-grade lesions.

Table 3. Grouped atypical/abnormal results

	ASC-US/LSIL, n (%)	ASC-H/HSIL carcinoma, n (%)	AGC (either NOS or favor neoplastic) adenocarcinoma, n (%)	Other malignant neoplasms, n (%)	Total, n (%)
Conventional cytology	438 (4.08)	76 (0.71)	51 (0.47)	1 (0.01)	566 (5.28)
BD SurePath [®]	633 (5.05)	114 (0.91)	52 (0.42)	7 (0.06)	806 (6.44)
ThinPrep [®]	27 (2.15)	18 (1.43)	2 (0.16)	0 (0.00)	47 (3.73)
Total	1,098 (11.27)	208 (3.05)	105 (1.06)	8 (0.07)	1,419 (15.45)

ASC-US, epithelial atypia; LSIL, low-grade lesions; HSIL, high-grade lesions.

ing ASC-US or higher (Table 3). They were categorized into 4 different groups: ASC-US and LSIL; ASC-H, HSIL, and carcinoma; AGC (either NOS or favor neoplastic) and adenocarcinoma, and other malignant neoplasms.

According to the protocols adopted in the studied hospital, the patients are followed after 6 months whenever they have results of ASC-US or LSIL. We observed the following rates of detection for this group: BD SurePath[®] (5.05%), followed by conventional cytology (4.08%) and ThinPrep[®] (2.15%).

According to TBS [16] and the Brazilian guidelines for cervical cancer screening [17, 18], whenever the patients have a result of ASC-H or higher, they are referred to colposcopy and biopsy. Hence, in the next group of results, we investigated ASC-H, HSIL, and squamous cell carcinoma, and we verified the following results for each technique: ThinPrep[®] (1.43%), BD SurePath[®] (0.91%), and

conventional cytology (0.71%). We did not observe any statistical difference between ThinPrep[®] versus BD SurePath[®], both techniques proved to be superior to conventional cytology.

We assume the higher percentage of the ThinPrep[®] atypical results (1.43%) resemble false-positive results when compared with conventional cytology and BD SurePath[®]. This is critical when choosing the ideal technique, but it should be correlated to the positive predictive value (PPV).

In our study, 321 patients were reported with a result of ASC-H or higher. They were referred to colposcopy and biopsy, but only 200 patients returned to the hospital and were effectively biopsied. Accordingly, we compared their cytology reports with their histopathological result counterpart (Table 4). Then, we assessed the PPV for each of the techniques. We observed the following PPV: Thin-

Table 4. PPV and correlation between cytology and histology

	Patients biopsied, <i>n</i> (%)	Correlated histology × cytology, <i>n</i> (%)	Discrepant correlation histology × cytology, <i>n</i> (%)	PPV, %
Conventional cytology	93 (0.87)	74 (0.69)	19 (0.18)	79.6
BDSurePath [®]	86 (0.69)	68 (0.54)	17 (0.14)	79.1
ThinPrep [®]	21 (1.67)	13 (1.03)	8 (0.64)	61.9

PPV, positive predictive value.

Table 5. Statistical analysis for grouped atypia

Grouped atypia	Technique	Frequency, %	<i>p</i> value	Post hoc	Bonferroni (<i>p</i> value)
ASC-US, LSIL	Conventional cytology	4.08	<0.0001	Conventional × ThinPrep [®]	0.0031
	BDSurePath [®]	5.05		Conventional × BDSurePath [®]	0.0012
	ThinPrep [®]	2.15		ThinPrep [®] × BDSurePath [®]	<0.0001
ASC-H, HSIL, carcinoma	Conventional cytology	0.71	0.0007	Conventional × ThinPrep [®]	0.004
	BDSurePath [®]	0.91		Conventional × BDSurePath [®]	0.012
	ThinPrep [®]	1.43		ThinPrep [®] × BDSurePath [®]	0.393
AGC (either NOS or favor neoplastic), adenocarcinoma	Conventional cytology	0.48	0.2560	Conventional × ThinPrep [®]	Not calculated
	BDSurePath [®]	0.42		Conventional × BDSurePath [®]	Not calculated
	ThinPrep [®]	0.16		ThinPrep [®] × BDSurePath [®]	Not calculated
Epithelial total atypia	Conventional cytology	5.28	<0.0001	Conventional × ThinPrep [®]	0.0908
	BDSurePath [®]	6.44		Conventional × BDSurePath [®]	0.0001
	ThinPrep [®]	3.73		ThinPrep [®] × BDSurePath [®]	0.0005

Bold: statistically significant difference. ASC-US, epithelial atypia; LSIL, low-grade lesions; HSIL, high-grade lesions.

Prep[®] (61.9%), conventional cytology (79.6%), and BDSurePath[®] (79.1%).

As we summarized our data considering the presence of atypical/abnormal cells, whether squamous or glandular, we verified that BDSurePath[®] detected more of these cells (6.44%) in comparison with conventional cytology (5.28) and ThinPrep[®] (3.73%) (Table 5). These results associated with the PPV indicate that, in our study, the most sensitive technique for cervical cancer screening is BDSurePath[®]. We did not observe any statistical difference between the results observed when using ThinPrep[®] and conventional cytology.

Discussion/Conclusion

In 2012, the Pathology Service of Hospital Naval Marcílio Dias implemented LBC, an extraordinary technique promoting a breakthrough in cervical harvesting, sample

fixation, and preparation of slides. The fixation process consists of collecting cervical cells with a brush and dispersing the material in a preservative liquid right on site, for further processing and assembly of the slides in the laboratory, using an automated and controlled methodology. It was a milestone considering advances in the following aspects:

1. Higher potential for detecting epithelial lesions
2. Diminishing interferences (such as red blood cells and leukocytes) that obscure the slides in conventional cytology
3. Better distribution of epithelial cells in the preservative liquid medium in the slide, thereby reducing the overlap of cells
4. Better sampling of the cells onto the slide as the entire collection of cells is transferred to the flask with the preservative medium
5. Cells are better preserved, therefore better dyed and more likely to be morphologically examined

1. Shorter slide scrutiny time
2. Use of the residual sample for molecular tests for HPV detection

Implementing HPV testing and LBC is still a challenge to non-high-income countries. Besides the clear relationship between HPV and cervical cancer, implementing both methodologies in these countries is part of a complex strategy of public health in the context of screening programs. The World Health Organization (WHO) considers that better screening tests may result in more effective programs [19]. In public health, it should be affordable considering the financial investment, the training of personnel involved, and easy access for patients to the screening and treatment [20]. The global outcome of this investment may overcome the burden of the incidence and mortality of cervical cancer, as soon as these technologies become more and more affordable.

When the hospital decided to implement LBC at the Pathology Service, we chose 2 different technologies. Initially, we used ThinPrep® and then we switched to BD SurePath®. This study compared the performance between these 2 LBC and conventional cytology, searching for answers that could corroborate to better results proposed by LBC.

Both ThinPrep® and BD SurePath® showed unsatisfactory rates compared with other studies. However, these results surprisingly did not excel conventional cytology since it already had a low occurrence of unsatisfactory samples in the studied institution (0.2%).

According to the literature, LBC detected more low-grade lesions (ASC-US + LSIL) compared with conventional cytology; notwithstanding, in our study, we observed this result only with BD SurePath®. In contrast, ThinPrep® distinguished more grouped high-grade lesions (ASC-H + HSIL + carcinoma) compared with BD SurePath® and conventional cytology. Despite this regard, when we analyzed the PPV, ThinPrep® presented more false-positive cases since its PPV was lower than BD SurePath® and conventional cytology. We did not observe any difference when detecting glandular atypia. Considering that the noblest purpose of cervical screening is the detection of neoplastic and preneoplastic lesions, we conclude the superiority of LBC over conventional cytology as a screening method. Embodied in this conclusion is the advantage of BD SurePath® regarding the sensitivity for detecting epithelial atypia as a whole (ASC-US+ and glandular atypia) and ThinPrep® for the detection of high-grade lesions (ASC-H+). BD SurePath® was the technique that better sampled the SCJ compared

with the others. This assumption might corroborate to the better sensitivity observed.

Ultimately, BD SurePath® detected more than twice the presence of organisms compared with conventional cytology, but we did not observe any advantage in this scope when analyzing the results from ThinPrep®. This situation surprised us, considering that some studies do not show an advantage when comparing LBC with conventional cytology. It is an important observation, especially in non-high-income countries, where cervical cancer screening is still not as effective as it should be. In these countries, women usually seek gynecologists when they have complaints related to infectious processes. In Brazil, the price of LBC is still a barrier when we think of implementing this technology in our Public Health System; on the other hand, it is more important to evaluate the cost benefits of how this technology can improve cervical cancer screening in our society.

Acknowledgement

The authors wish to thank Giuliana Vasconcelos de Souza Fonseca for statistical advice and Dr. Cesar de Sousa Bastos Júnior and Dr. Ana Lúcia Guimarães Arêas from the Pathology Service of HNMD.

Statement of Ethics

The study obtained Institutional Ethics Committee clearance before the commencement of the research, assuring the ethical and legal aspects of the study. The reference numbers are CONEP/Plataforma Brasil, CAAE 06468819.2.000.5256, and authorization 3.208.007, September 9, 2019.

Disclosure Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding Sources

The funding for this research was provided by the Pathology Service of the Brazilian Navy Hospital, Hospital Naval Marcílio Dias (HNMD), Rio de Janeiro.

Author Contributions

Antônio Carlos Almeida de Oliveira: screening/analyzing all the samples studied and substantial contribution to the conception of the work and acquisition, analysis and interpretation of

data for the work, and writing of the draft and final version of the article. Miguel Fontes Domingues: screening/analyzing all the samples studied and substantial contribution to the conception of the work and acquisition, analysis and interpretation of data for the work, and writing of the draft and final version of the article. Paulo Murilo Neufeld: guidance in the initial phase

of project definition and article evaluation. Marcos Fleury: guidance in the initial phase of project definition and article evaluation. José Firmino Nogueira Neto: conception of the study from the draft, planning, monitoring the execution, discussion of statistical analysis, and contribution to the final version of the article.

References

- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Estimate/2020: Cancer Incidence in Brazil*. Rio de Janeiro: INCA; 2019.
- Babes A. Diagnostic du cancer du col utérin par les frottis. *Presse Méd*. 1928;36:451-4.
- Papanicolaou GN. New cancer diagnosis. *Proceedings of the 3rd Race Betterment Conference*. Battle Creek: RBE; 1928. p. 528-34.
- Tao X, Austin RM, Zhang H, Zhang L, Xiao J, Wang L, et al. Pap test reporting rates for conventional smear and liquid-based cervical cytology from the largest academic women's hospital in China: analysis of 1,248,785 pap test reports. *Acta Cytol*. 2015;59(6):445-51.
- Budak MS, Senturk MB, Kaya C, Akgol S, Bademkiran MH, Tahaoglu AE, et al. A comparative study of conventional and liquid-based cervical cytology. *Ginekol Pol*. 2016; 87(3):190-3.
- Jeong H, Hong SR, Chae SW, Jin SY, Yoon HK, Lee J, et al. Comparison of unsatisfactory samples from conventional smear versus liquid-based cytology in uterine cervical cancer screening test. *J Pathol Transl Med*. 2017; 51(3):314-9.
- Rozemeijer K, Penning C, Siebers AG, Naber SK, Matthijse SM, van Ballegooijen M, et al. Comparing SurePath, ThinPrep, and conventional cytology as primary test method: SurePath is associated with increased CIN II+ detection rates. *Cancer Causes Control*. 2016; 27(1):15-25.
- Etlinger-Colonelli D, Oliveira MP, Basso MC, Iglezias SA, Yamamoto LSU, Sakai YI, et al. Comparison of performance of liquid-based versus conventional cytology in Brazilian public health system of Vale do Ribeira from 2009 to 2012. *Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo*, 2014 [Internet]. [cited 2017 Sep 4]. Available from: <http://ses.sp.bvs.br/lildbi/docsonline/get.php?id=5323>.
- Longatto-Filho A, Levi JE, Martins TR, Cohen D, Cury L, Villa LL, et al. Critical analyses of the introduction of liquid-based cytology in a public health service of the state of São Paulo, Brazil. *Acta Cytol*. 2015;59(3):273-7.
- Beerman H, van Dorst EB, Kuenen-Boumeester V, Hogendoorn PC. Superior performance of liquid-based versus conventional cytology in a population-based cervical cancer screening program. *Gynecol Oncol*. 2009; 112(3):572-6.
- Simonsen M, Tavares Guerreiro Fregnani JH, Possati Resende JC, Antoniazzi M, Longatto-Filho A, Scapulatempo-Neto C. Comparison of the Cervex-Brush® combi and the cytobrush+ ayes spatula combination for cervical sampling in liquid-based cytology. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164077.
- Kituncharoen S, Tantbirojn P, Niruthisard S. Comparison of unsatisfactory rates and detection of abnormal cervical cytology between conventional papanicolaou smear and liquid-based cytology (Sure Path®). *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(18):8491-4.
- Gupta R, Yadav R, Sharda A, Kumar D, Sandeep D, Mehrotra R, 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*. 2019;16:22.
- Pun C, Shrestha S, Bhatta R, Pandey G, Uprety S, Bastakoti S, et al. Comparative analysis between liquid based cytology and conventional Pap smears at B P Koirala Memorial Cancer Hospital in Bharatpur, Chitwan, Nepal. *Nep J Cancer*. 2018;2(1):68-70.
- Kaza S, Renuka IV, Kantham L, Srinath S, Babu R. Comparative study of conventional papanicolaou smears and liquid-based direct-vial thin-layer preparation in the detection of microorganisms in cervical smears. *IP Arch Cytol Histopathol Res*. 2018;3(2):69-75.
- Nayar R, Wilbur D, editors. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*. 3rd ed. Cham: Springer; 2014.
- Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede*. -2. ed. rev. atual. Rio de Janeiro: INCA; 2016.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Coordenação-Geral de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. Nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos cervicais/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação-Geral de Prevenção e Vigilância, Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede*. -3. ed. Rio de Janeiro: INCA; 2012.
- Cervical cancer screening in developing countries: a report of a WHO consultation. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. World Health Organization; 2002 [Internet]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42544>.
- Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice -2nd ed. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. World Health Organization; 2014 [Internet]. Available from: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/cervical-cancer-guide/en/>.