



## COLPOCITOLOGIA EM MEIO LÍQUIDO *VERSUS* O MÉTODO CONVENCIONAL

Comentário ao POEM: "Similar accuracy of liquid-based and conventional Pap testing". Disponível em: <http://www.essentialevidenceplus.com/content/poem/120121> [acedido a 15/02/2010].

Referência: Siebers AG, Klinkhamer PJ, Grefte JM, Massuger LF, Vedder JE, Beijers-Broos A, et al. Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial. JAMA 2009 Oct 28; 302 (16): 1757-64.

### Questão clínica

**Qual o método de rastreio com maior precisão: a col-pocitologia em meio líquido ou o *Papanicolau* convencional?**

### Resumo

#### Introdução

A colpocitologia em meio líquido surgiu como alternativa ao *Papanicolau* convencional na tentativa de diminuir o número de falsos positivos e de falsos negativos.

O objectivo deste estudo é comparar a precisão de ambos os métodos na detecção de lesões pré-malignas/malignas.

### Metodologia

É um ensaio clínico prospectivo controlado com aleatorização estratificada, de distribuição não previsível, com análise por «intenção de tratar». Foram consideradas elegíveis 89.784 mulheres, entre os 30 e os 60 anos, de 2 centros clínicos integrados nos cuidados de saúde primários, no âmbito do programa nacional holandês de rastreio do cancro do colo do útero, entre Abril de 2003 e Julho de 2006. As mulheres pertenciam a 246 clínicas (unidade de aleatorização), distribuídas entre o braço experimental (n=49.222), utilizando o meio líquido *ThinPrep*, e o braço convencional (n=40.562). Foi efectuado seguimento aos 6 e aos 18 meses das mulheres cujo rastreio foi positivo, com ocultação do mé-



todo e do resultado inicial. Os critérios de exclusão foram amostra inadequada, mulheres pertencentes a clínicas não aleatorizadas ou com método de rastreio diferente do aleatorizado para a respectiva clínica.

O resultado clínico primário foi a proporção das taxas de detecção de cada um dos métodos para neoplasia intra-epitelial (CIN) ou carcinoma do colo do útero com confirmação histológica. Os resultados clínicos secundários foram os respectivos valores preditivos positivos (VPP) na detecção de CIN 1/lesão intra-epitelial pavimentosa de baixo grau (LIE), CIN 1+, CIN 2/LIE alto grau e CIN 2+/LIE alto grau, calculados a partir dos resultados da colpocitologia ou da confirmação histológica. Foram aplicados o  $\chi^2$  na comparação de proporções, com ajustamento dos factores de confundimento por regressão logística para o cálculo do *Odds ratio* (OR) e os restantes por análise multivariada (IC a 95%,  $p < 0,05$ ).

### Resultados

Foram identificadas 2.474 mulheres com resultados alterados. Destas, 56,4% foram seguidas através da realização de colpocitologia (71,0% com alterações inespecíficas ou de baixo grau) e 36,3% por histologia (91,2%

em lesões de alto grau), sem identificação de diferenças estatisticamente significativas entre os métodos. Seis realizaram apenas colposcopia e 6,9% abandonaram o seguimento com conseqüente exclusão.

A proporção das taxas de detecção (meio líquido/meio convencional) ajustada para CIN 1+ foi de 1,01 (IC a 95% de 0,85-1,19), CIN 2+ de 1,00 (IC a 95% de 0,84-1,20), CIN 3+ de 1,05 (IC a 95% de 0,86-1,29) e carcinoma de 1,69 (IC a 95% de 0,96-2,99). À semelhança, os valores preditivos positivos ajustados para vários valores citológicos limite (*cut off*) e para os diferentes graus da classificação de *Bethesda* não variaram significativamente da unidade, independentemente do grau inicial que justificou o acompanhamento, sendo eventos com igual probabilidade de ocorrência em ambos os grupos.

### Conclusão

Este estudo indica que a colpocitologia em meio líquido não apresenta uma sensibilidade relativa e um VPP superior ao do método convencional na identificação de lesões pré-malignas/malignas do colo do útero, fornecendo forte evidência de que a precisão de ambos os métodos é equiparada.

### Comentário

O diagnóstico precoce do cancro do colo do útero tem como objectivo a redução do número de mortes evitáveis, podendo programas de rastreio com qualidade óptima em todos os passos e procedimentos, chegar a reduzir a incidência da doença até cerca de 80%.

Admitindo que ambos os métodos de rastreio apresentam simplicidade de execução e de interpretação e aceitabilidade pela população semelhantes, importa avaliar a respectiva precisão na identificação do problema (sensibilidade e especificidade), a reprodutibilidade dos resultados e a relação custo-benefício que fundamente a escolha de um em detrimento do outro no nosso SNS.

Este estudo aleatorizado de base populacional com um perfil de risco semelhante à população portuguesa, revela que a colpocitologia em meio líquido não apresenta uma sensibilidade relativa e um

VPP superior ao do esfregaço convencional (**LOE 1b**).

A aleatorização permitiu admitir que a prevalência da doença é semelhante em ambos os braços, logo o VPP reflectiu a especificidade. Contudo, apesar de a sensibilidade relativa poder ser inferida a partir da OR, a sensibilidade absoluta implica que o mesmo teste padrão seja aplicado a todos os elementos da amostra, o que espelha e necessidade de realização de futuros estudos, eventualmente com seguimento clínico mais prolongado e em populações com diferentes perfis de risco.

Os falsos negativos e falsos positivos da colpocitologia pelo método convencional ocorrem essencialmente devido a amostra insatisfatória e a erros na interpretação citológica. Neste estudo a colpocitologia em meio líquido conferiu uma menor proporção de amostras insatisfatórias. Tal facto merece reflexão no sentido da avaliação da relação custo-efectividade. É primordial avaliar sistematicamente a qualida-



de tanto da técnica de colheita como da classificação histológica e o respectivo impacto do diagnóstico precoce na evolução temporal da incidência e da mortalidade da doença. Actualmente em Portugal a citologia convencional, embora menos dispendiosa a curto-prazo, ao ser interpretada por múltiplos laboratórios dificulta a implementação de um sistema de garantia de qualidade, essencial para que o programa de rastreio estruturado adopte este método. Tal facto não indica a menor validade do método mas sim alerta para a necessidade de implementação de estratégias nacionais de controlo de qualidade do

programa de rastreio com monitorização da técnica de colheita da amostra e com articulação com laboratórios de referência.

Apesar de mais dispendioso, o método em meio líquido pode ser mais vantajoso em determinadas situações, tais como a provável menor proporção de amostras insatisfatórias, especialmente na ausência de sistemas de verificação da qualidade e permite a utilização do volume residual em testes moleculares, como o do Vírus do Papiloma Humano, quando indicado.

Rita Tato, UCSP S. Mamede/Santa Isabel.