



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**DESEMPENHO DE MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA
AVALIAÇÃO DO CANAL ENDOCERVICAL EM PACIENTES COM
CITOLOGIA ALTERADA: UMA METANÁLISE**

Nathalie Raibolt Barbosa

**Rio de Janeiro
Abril de 2016**



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

i

**DESEMPENHO DE MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA
AVALIAÇÃO DO CANAL ENDOCERVICAL EM PACIENTES COM
CITOLOGIA ALTERADA: UMA METANÁLISE**

Nathalie Raibolt Barbosa

**Rio de Janeiro
Abril de 2016**



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

ii

**DESEMPENHO DE MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA AVALIAÇÃO DO
CANAL ENDOCERVICAL EM PACIENTES COM CITOLOGIA ALTERADA:
UMA METANÁLISE**

Nathalie Raibolt Barbosa

Dissertação apresentada à Pós-Graduação em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador: Fábio Bastos Russomano

Co-orientadora: Flávia de Miranda Corrêa

**Rio de Janeiro
Abril de 2016**

**FICHA CATALOGRÁFICA NA FONTE
INSTITUTO DE COMUNICAÇÃO E INFORMAÇÃO
CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA EM SAÚDE
BIBLIOTECA DA SAÚDE DA MULHER E DA CRIANÇA**

B238 Barbosa, Nathalie Raibolt.

Desempenho de métodos diagnósticos para avaliação do canal endocervical em pacientes com citologia alterada: uma metanálise / Nathalie Raibolt Barbosa . – Rio de Janeiro, 2016.

79 f.; il.

Dissertação (Mestrado em Ciências) – Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, RJ, 2016.

Orientador: Fábio Bastos Russomano

Co-orientadora: Flávia de Miranda Corrêa

Bibliografia: f. 57-63

1. Neoplasia Intraepitelial Cervical. 2. Neoplasias do Colo do Útero.
3. Endocervical. 4. Acurácia de Testes Diagnósticos. 5. Curetagem Endocervical.
6. Sensibilidade e Especificidade. I. Título.

CDD 22.ed. 616.99466

Dedicatória

Para Maurílio, pela parceria no maior e
mais desafiador de todos os projetos.
Para Laura, que desde muito cedo me
ensina o essencial.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Fábio Russomano, pela oportunidade de aprendizado, pela disponibilidade e pelo comprometimento.

À Prof^a. Maria José de Camargo pelo estímulo ao meu aperfeiçoamento.

Às Professoras Flávia de Miranda Corrêa e Sophie Derchain pelas cuidadosas contribuições.

Ao Prof. Vander Guimarães Silva pelo incentivo.

Aos professores da Pós-Graduação em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher que enriqueceram brilhantemente o conhecimento da turma.

Aos amigos da turma de mestrado pela agradável convivência.

À amiga Lívia Seixas Migowski pelo companheirismo.

À amiga Ana Beatriz Kinupe Abrahão pelo apoio e auxílio indispensáveis.

À Marcella Billa pela colaboração neste estudo.

Resumo

Objetivo: Identificar e sintetizar a melhor evidência existente na literatura sobre o desempenho dos métodos disponíveis para o diagnóstico de lesões precursoras e câncer do colo do útero situados na endocérvice.

Metodologia: Revisão sistemática da literatura e metanálise. As bases eletrônicas MEDLINE, EMBASE, Biblioteca Cochrane, e LILACS foram acessadas e as listas de referências dos estudos identificados foram revisadas. Os estudos primários identificados foram analisados quanto à pertinência em relação à pergunta da revisão, selecionados por meio de critérios de inclusão e avaliados quanto à qualidade. Foi realizada uma síntese quantitativa da sensibilidade e especificidade.

Resultados: As buscas identificaram 2471 estudos. Quatro estudos foram incluídos na revisão sistemática e avaliaram o desempenho da curetagem endocervical, escovado endocervical e microcolpohisteroscopia. Três estudos que analisaram a acurácia diagnóstica da curetagem endocervical foram incluídos na metanálise.

Conclusão: A curetagem endocervical apresentou sensibilidade síntese de 86,8% e especificidade síntese de 97,1% no diagnóstico de lesões precursoras e câncer localizados no canal. Não foi possível a estimativa sintetizada da acurácia do escovado e da microcolpohisteroscopia, pelo pequeno número de estudos que se adequavam à pergunta da revisão.

Palavras-chave: Neoplasia intraepitelial cervical, câncer de colo do útero, endocervical, acurácia de testes diagnósticos, curetagem endocervical, sensibilidade e especificidade.

Abstract

Objective: *To identify and synthesize the best available evidence in the literature aiming the performance of diagnostic tests accuracy for the identification of uterine cervical precursors lesions and cancer placed on endocervix.*

Methods: *Systematic review of the literature and metanalysis. Electronic databases MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library and LILACS were accessed and the reference lists of the studies retrieved were reviewed. Primary studies were analyzed for their adequacy to the review question, selected by inclusion criteria and had their quality assessed. A quantitative synthesis of the sensibility and specificity was done.*

Results: *Searches identified 2471 studies. Four studies were included in the systematic review and assessed the performance of three tests: endocervical curettage, endocervical brushing and microcolpohisteroscopy. Three studies evaluating the endocervical curettage diagnostic accuracy were included in the metanalysis.*

Conclusion: *Endocervical curettage presented summary sensitivity of 86,8% and summary specificity of 97,1% for diagnosing endocervical precursor lesions and cancer. It was not possible to estimate diagnostic accuracy of endocervical brushing and microcolpohisteroscopy because of the small number of studies suitable to the review question.*

Key words: *Cervical intraepithelial neoplasia, uterine cervical neoplasms, diagnostic tests accuracy, endocervical curettage, sensibility and specificity.*

LISTA DE SIGLAS

AGC	<i>Atypical glandular cells</i>
AIS	<i>Adenocarcinoma in situ</i>
ASC-H	<i>Atypical squamous cells – cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion</i>
CENTRAL	<i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
DNA-HPV	Ácido desoxirribonucleico para papilomavírus humano
EZT	Exérese da zona de transformação
HPV	Papilomavírus humano
HSIL	<i>High-grade squamous intraepithelial lesion</i>
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
JEC	Junção escamo-colunar
LILACS	Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LSIL	<i>Low grade squamous intraepithelial lesion</i>
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical
NIC 2/3	Neoplasia intraepitelial cervical grau 2 ou grau 3
NIC 2+	Neoplasia intraepitelial cervical grau 2 ou mais grave
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
USPTF	<i>United States Preventive Services Task Force</i>
ZT	Zona de transformação

Sumário

1.	INTRODUÇÃO.....	11
2.	JUSTIFICATIVA.....	13
3.	OBJETIVOS.....	16
3.1.	Objetivo geral.....	16
3.2.	Objetivos específicos	16
4.	REFERENCIAL TEÓRICO	17
4.1.	O câncer de colo do útero como doença prevenível.....	17
4.2.	Rastreio, diagnóstico e tratamento de lesões precursoras e suas limitações.....	18
4.3.	Dificuldades nas lesões endocervicais.....	20
4.4.	Métodos diagnósticos utilizados para investigação de doença precursora do canal endocervical.....	21
4.4.1.	Escovado endocervical.....	21
4.4.2.	Curetagem endocervical.....	23
4.4.3.	Microcolpohisteroscopia	25
5.	HIPÓTESE	27
6.	METODOLOGIA.....	28
6.1.	Identificação de estudos	28
6.1.1.	Fontes	28
6.1.2.	Idioma.....	29
6.1.3.	Período.....	30
6.1.4.	Estratégia de busca.....	30
6.2.	Seleção de estudos.....	32

6.2.1. Critérios de inclusão	32
6.3. Qualidade metodológica	33
6.4. Extração de informações dos estudos selecionados	33
6.5. Síntese das informações extraídas e medidas de desfecho utilizadas.....	34
7. QUESTÕES ÉTICAS.....	35
8. FINANCIAMENTO	36
9. RESULTADOS.....	37
9.1. Buscas para identificação dos estudos	37
9.2. Seleção de estudos.....	38
9.3. Qualidade dos estudos selecionados.....	39
9.4. Extração de dados	41
9.5. Resultados dos estudos selecionados	44
9.6. Análise e síntese da informação	45
10. DISCUSSÃO.....	48
10.1. Resultados encontrados	49
10.2. Qualidade da evidência dos estudos selecionados.....	52
10.3. Aplicabilidade dos achados.....	53
11. CONCLUSÃO	55
11.1. Implicações para a prática clínica	55
11.2. Implicações para a pesquisa	55
Referências	57
Apêndices.....	64
Apêndice 1: Formulário de seleção de estudos e avaliação de qualidade metodológica (adaptado de <i>QUADAS-2</i>)	64

Apêndice 2: Formulário para extração de dados de estudos primários	66
Apêndice 3: Estudos identificados potencialmente pertinentes ao tema	67
Apêndice 4: Avaliação da qualidade metodológica dos estudos	76
4.1. Akladios e colaboradores, 2015.....	76
4.2. Goksedef e colaboradores, 2013.....	77
4.3. Bifulco e colaboradores, 2010	78
4.4. Dreyfus e colaboradores, 1998.....	79

1. INTRODUÇÃO

A história natural do câncer de colo do útero apresenta um longo período de evolução desde a infecção por seu agente causal – o Papilomavírus humano (HPV), e o aparecimento de uma lesão precursora. Durante este período é possível o rastreio de mulheres assintomáticas, o diagnóstico e tratamento das lesões precursoras – Neoplasias Intraepiteliais Cervicais Graus 2 ou 3 (NIC 2/3) e adenocarcinoma *in situ* (AIS), impedindo a progressão para doença invasiva.

O rastreamento do câncer inicial, assintomático, e das NIC 2/3 é feito, na maior parte do mundo, pelo exame citopatológico de esfregaço de raspado da ectocérvice e escovado endocervical em faixa etária e periodicidade específicas. O diagnóstico, nas mulheres com indicação de investigação identificadas pelo rastreamento, deve ser confirmado pelo exame histopatológico de material obtido do colo sob visão colposcópica.

A colposcopia é um exame indispensável no diagnóstico do câncer inicial e de suas lesões precursoras. Com a observação de alterações epiteliais após aplicação do ácido acético e solução de Lugol, é possível caracterizá-las quanto à sua importância, topografia e extensão, auxiliando na escolha da melhor técnica para obtenção de material para o diagnóstico e tratamento.

Nos casos de lesões precursoras localizadas na ectocérvice ou que atinjam o canal endocervical até onde é possível a visualização completa da zona de transformação (ZT), usualmente, prossegue-se a investigação com a excisão da zona de transformação (EZT). Este procedimento tem finalidade tanto diagnóstica quanto terapêutica.

Por outro lado, quando a lesão precursora detectada no exame citopatológico não é visualizada na ectocérvice e a ZT não é totalmente visível, a colposcopia apresenta limitações, levando à necessidade de investigação do canal endocervical. Nestas situações, o escovado endocervical, a curetagem endocervical e a microcolpohisteroscopia vêm sendo utilizados para esclarecimento diagnóstico. A escolha do teste que melhor se aplica neste contexto ainda é motivo de controvérsia entre os especialistas, pois não existem evidências consistentes que demonstrem a superioridade de um método em relação aos outros em termos de desempenho diagnóstico.

Neste estudo iremos buscar e sintetizar a evidência disponível na literatura sobre o desempenho dos métodos diagnósticos de NIC 2/3 e câncer do colo do útero localizados no canal endocervical por meio de uma metanálise.

2. JUSTIFICATIVA

De acordo com as estimativas do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) para 2016 o câncer de colo de útero é o terceiro tipo mais incidente entre as mulheres atingindo, com maior frequência, as regiões Norte, onde é o mais incidente, Nordeste e Centro Oeste. Nas regiões Sul e Sudeste também apresentam estimativas de incidência acima do esperado em locais com rastreamento organizado, o que mostra que muito ainda se deve fazer (1).

Em virtude das taxas de incidência e mortalidade elevadas, a doença ainda é considerada um problema de saúde pública (2) e o rastreamento, diagnóstico e tratamento das lesões precursoras uma importante estratégia de controle. No Brasil, o rastreio é realizado pela citologia por coleta oportunística* e considerado positivo quando células atípicas são encontradas à microscopia ótica (3).

A importância da identificação das lesões precursoras se deve à possibilidade de tratamento por meio de técnicas pouco complexas, de baixa morbidade e de custo acessível, interrompendo sua evolução para o câncer (4).

Nos casos das lesões situadas na ectocérvice, a colposcopia tem desempenho já estudado com acurácia de 82% na identificação de lesões de alto grau (5). Apesar de questionamentos quanto a este bom desempenho pela possibilidade de viés nesta estimativa (6), a colposcopia ainda é um exame recomendado e útil na identificação do local de biópsia para o diagnóstico

* No Brasil, a coleta de material para exame citológico é realizada apenas quando a paciente procura atendimento médico por livre demanda, sem que haja um controle da população rastreada e da população sem rastreio.

histológico nas mulheres com ZT completamente visualizada.

Por outro lado, para a avaliação das NIC endocervicais, alguns testes não invasivos de investigação vêm sendo sugeridos. Estudos observacionais e experimentais procuraram investigar o desempenho destes testes com diferentes métodos, técnicas, amostras e aplicações. Os resultados destes estudos são conflitantes e não sugerem superioridade de um dos testes em relação aos demais (7–10). Uma busca na Biblioteca Cochrane e na Base de Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas (do inglês *Cochrane Database of Systematic Reviews*) mostrou que, até o momento, não existem revisões sistemáticas que sintetizem o desempenho dos testes no contexto do diagnóstico da NIC endocervical.

Em diretrizes internacionais, observa-se discordância quanto à escolha do teste que deve ser aplicado na avaliação endocervical de mulheres com indicação de investigação identificadas pelo rastreio. As recomendações americanas indicam a investigação de canal pelo escovado endocervical ou curetagem endocervical (11). O programa de controle do Reino Unido contraindica o uso da curetagem endocervical em qualquer situação, recomendando a conização (12). Na Austrália, a curetagem endocervical pode ser considerada nas pacientes em que a conduta será expectante (13).

Segundo as Diretrizes Brasileiras para Rastreamento do Câncer do Colo do Útero de 2011, a citologia endocervical está indicada como uma das etapas da investigação em determinadas alterações citológicas como células escamosas atípicas de significado indeterminado não podendo excluir lesão de alto grau (do inglês *Atypical Squamous Cells – cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion*, ASC-H), células glandulares atípicas (do inglês

Atypical Glandular Cells, AGC) e lesão intraepitelial de alto grau (do inglês *High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion*, HSIL), porém com nível de certeza baixo[†], pois os achados dos estudos disponíveis eram inconsistentes. A recomendação foi baseada no consenso entre especialistas (3).

Durante o processo de revisão das Diretrizes Brasileiras, em curso desde 2013, questões sobre o processo de investigação de doença de canal voltaram a ser discutidas, suscitando a necessidade da busca por evidências que embasassem a recomendação do melhor teste de acordo com sua acurácia.

Espera-se que a metanálise dos estudos disponíveis forneça uma evidência de qualidade para escolha do método diagnóstico a ser recomendado.

[†] Esse documento utiliza a classificação do nível de evidência como nível de certeza, recomendado pela US Preventive Task Forces – USPTF, de acordo com a qualidade dos estudos que a sustentam. Nessa classificação, uma evidência tem nível baixo quando é insuficiente para determinar os desfechos da prática sobre a saúde, o que pode ser determinado por limitações no desenho ou número dos estudos ou inconsistência dos achados.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

O objetivo deste estudo é identificar e sintetizar a melhor evidência existente na literatura sobre o desempenho dos métodos disponíveis para o diagnóstico de lesões precursoras e câncer do colo do útero situados na endocérvice por meio de uma revisão sistemática e metanálise.

3.2. Objetivos específicos

1. Estimar as medidas de desempenho dos testes diagnósticos para identificação de NIC 2, NIC 3, AIS ou câncer situados na endocérvice.
2. Calcular a razão de sensibilidade e de especificidade entre os testes identificados nos estudos incluídos.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

4.1. O câncer de colo do útero como doença prevenível

Estimado como o quarto tipo mais frequente entre as mulheres e contribuindo com elevado número de mortes em todo o mundo - 266 mil casos em 2012 - o câncer de colo do útero ainda é uma preocupação na assistência à saúde da mulher. Cerca de 85% dos novos casos e 90% dos óbitos ocorrem em países em desenvolvimento, principalmente na África, o que se atribui à ausência de estratégias organizadas de controle da doença como as que vêm sendo aplicadas nos países desenvolvidos por meio de programas de rastreio. A impactante diferença entre as taxas de incidência e mortalidade, chegando a ser 18 vezes maior nos países em desenvolvimento, reflete a importância destas medidas (14).

A relação da doença com a infecção pelo HPV é amplamente conhecida, assim como sua história natural. A infecção persistente por tipos de HPV oncogênicos é uma condição necessária para o desenvolvimento do câncer de colo (15).

A permanência do vírus no epitélio por longo período é a etapa inicial para o desenvolvimento das alterações neoplásicas (16). A NIC 2/3 pode ser diagnosticada anos antes do desenvolvimento do câncer (17).

Enquanto o desenvolvimento de NIC 2/3 pode ocorrer poucos anos após a infecção pelo HPV, a evolução desta lesão para câncer invasor requer um período maior de tempo (16,18). Uma coorte retrospectiva que avaliou a

evolução de mulheres que receberam diagnóstico de NIC 3 por biópsia sem tratamento subsequente, estimou uma incidência cumulativa de câncer de 31,3% em 30 anos. Este número, no entanto, pode ter sido subestimado, já que biópsias realizadas em pequenas lesões podem ter influenciado o curso natural da doença (19). Um estudo que desenvolveu um modelo estatístico baseado em dados transversais holandeses estimou um tempo médio de progressão de NIC 2/3 para câncer de 23,5 anos. Segundo este modelo, 1,6% dos casos de NIC 2/3 evoluirão para câncer em 10 anos e 12% em 20 anos (17).

Em função deste longo período de lesão precursora é possível a intervenção e interrupção da evolução natural da doença. O diagnóstico e tratamento da NIC 2/3 e do câncer inicial é o que se almeja nos programas de controle.

4.2. Rastreio, diagnóstico e tratamento de lesões precursoras e suas limitações

O rastreio no Brasil, segundo as recomendações do Ministério da Saúde, deve ser realizado com exame citopatológico do colo do útero, em mulheres de 25 a 64 anos que já tiveram relação sexual (3). Na maior parte dos países com programas de controle a citologia também é utilizada no rastreio, sendo em alguns casos associada ao teste de DNA-HPV (12,13,20).

Mulheres identificadas no rastreamento citológico devem ser encaminhadas para colposcopia seguindo alguns critérios bem definidos em diretrizes internacionais e nas Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero. (3).

O tratamento mais adequado das lesões precursoras, na maioria das vezes, tem sido definido como o excisional, com extensão e profundidade definidos pelo tipo de zona de transformação[‡] (Figura1) (21,22).

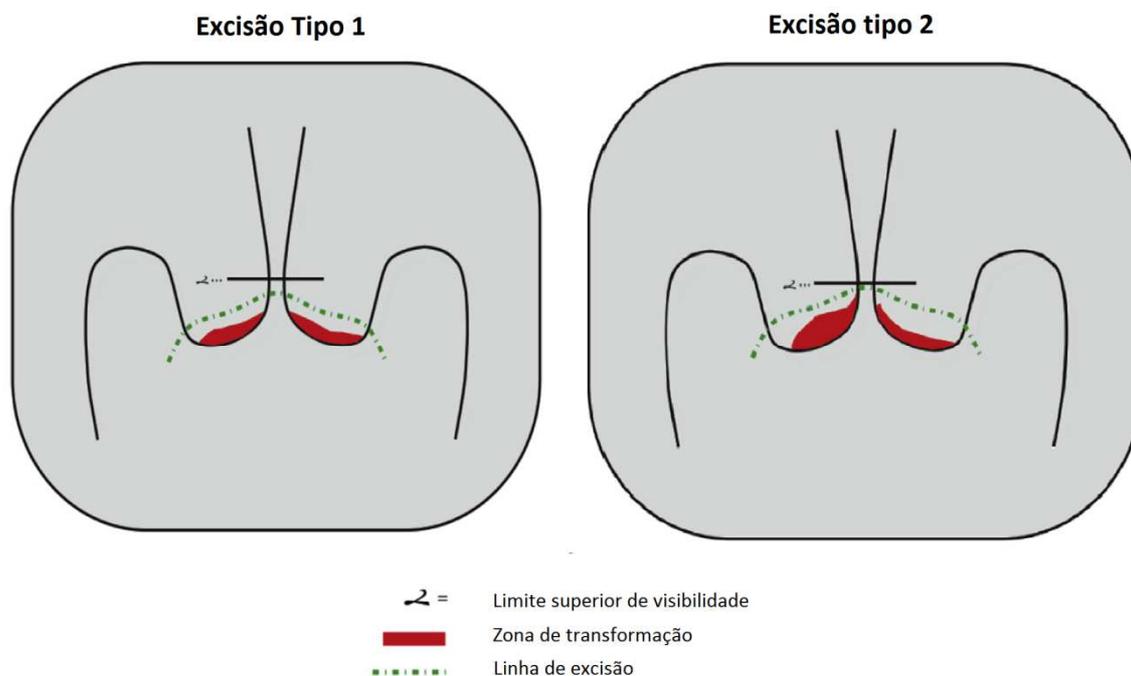


Figura 1. Excisão tipo 1, realizada quando a ZT é completamente ectocervical – ZT 1; e, excisão tipo 2, realizada quando a ZT tem componente endocervical completamente visualizado – ZT 2 (fonte: adaptado de Tatti et al, 2013) (22).

Se a lesão atinge o canal ou não é possível a visualização completa da ZT (ZT tipo 3), é preciso prosseguir na avaliação. Isto pode ser realizado por meio da excisão tipo 3, o que corresponde à anteriormente denominada conização, na qual uma porção significativa do epitélio endocervical será excisada, atingindo aproximadamente 2,5 cm de profundidade (figura 2) (21). Porém, em muitos casos, por se tratar de um procedimento cirúrgico, com risco de complicações, principalmente relacionadas ao futuro obstétrico, esta

[‡] Região do colo onde o epitélio glandular foi ou está sendo substituído por um epitélio escamoso. A maioria das transformações neoplásicas ocorre nesta região.

conduta pode ser inadequada, oferecendo mais riscos do que benefícios à mulher. (23,24). A excisão tipo 3 também pode levar a estenose de canal, principalmente em mulheres na pós-menopausa, limitando a eficácia do seguimento citológico pela dificuldade de coleta de material endocervical (25).

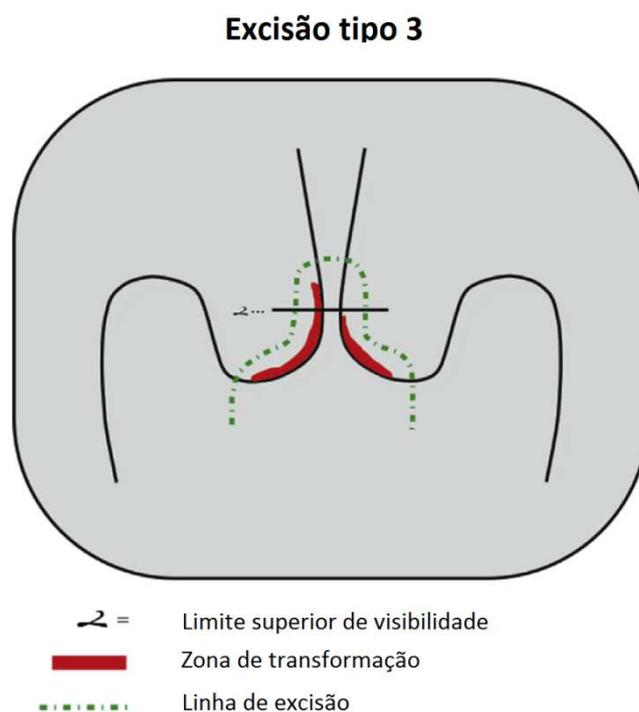


Figura 2. Excisão tipo 3, realizada quando a ZT não é completamente visualizada – ZT 3 – ou quando é necessária a exérese de maior quantidade de epitélio endocervical (fonte: adaptado de Tatti et al, 2013) (22).

4.3. Dificuldades nas lesões endocervicais

Se por um lado a colposcopia é uma etapa essencial na detecção de lesões ectocervicais, permitindo a identificação das lesões e do tipo de ZT, definindo a estratégia de investigação, para as lesões endocervicais sua contribuição é muito limitada. Auxilia-nos apenas quando as lesões são acessíveis à visão colposcópica. Por isso, para lesões endocervicais, o teste diagnóstico padrão-ouro é a excisão tipo 3.

Um estudo de Ullal e colaboradores que avaliou o papel da colposcopia na detecção de lesões endocervicais de origem glandular estimou sensibilidade de 9,8% e valor preditivo negativo de 12,5%. Neste mesmo estudo a citologia mostrou sensibilidade de 66,5%. Esse pobre desempenho pode ser explicado pelo difícil acesso às lesões localizadas no canal e à ausência de aspectos colposcópicos típicos de lesões glandulares que dificultam sua identificação (26).

Em um estudo realizado no Rio de Janeiro, que incluiu pacientes com citologia HSIL e colposcopia sem lesão com ZT tipo 3, Veiga e colaboradores encontraram ausência de NIC 2/3 em 60% dos espécimes obtidos por excisão tipo 3 (27). Este achado sugere um sobrediagnóstico citológico e aponta para a necessidade de busca de um teste menos invasivo nessas situações.

4.4. Métodos diagnósticos utilizados para investigação de doença precursora do canal endocervical

4.4.1. Escovado endocervical

Assemelha-se à citologia convencional obtida para o rastreio, porém limita-se à coleta de material endocervical com uma escova (figura 3). O escovado de células endocervicais é disposto em lâmina e fixado em álcool para posterior análise citopatológica (28).

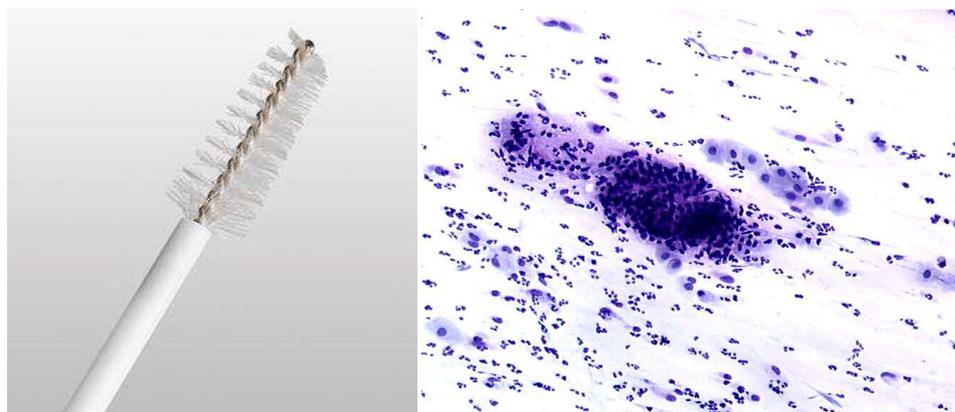


Figura 3. Escova para coleta de material endocervical e citologia mostrando células glandulares e células escamosas parabasais, representando a junção escamocolunar (fonte: www.kolplast.com.br; Frappart et al, 2004)(29)

Uma limitação importante é a impossibilidade de fornecer diagnóstico histológico. Porém, é um método indolor, de fácil realização e baixo custo.

Um ensaio clínico que avaliou o desempenho do escovado associado à biópsia de ectocérvice mostrou que o escovado foi capaz de detectar 82% dos casos de lesão endocervical em que a biópsia foi negativa, porém com pequeno número de participantes (7).

Em outro ensaio clínico randomizado que comparou amostras obtidas por escovado e curetagem, Boardman e colaboradores encontraram sensibilidade de 44% e especificidade de 88%, com 2% de material inadequado[§] nas amostras citológicas. A curetagem endocervical apresentou sensibilidade de 33%, especificidade de 100%, com 22% de amostras inadequadas (9).

Um estudo observacional que incluiu pacientes com atipias glandulares estimou sensibilidade de 66% do escovado na detecção de doença endocervical (26).

[§] Contém células em quantidade insuficiente para o diagnóstico citológico.

As evidências disponíveis mostram um desempenho variável da citologia como método de investigação de canal. A maioria dos estudos, no entanto, apresenta limitações como pequeno número de participantes e aplicação de padrões-ouro diferentes em um mesmo estudo ou não limitaram sua amostra para mulheres com lesão exclusivamente do canal endocervical.

No Brasil, de acordo com as recomendações vigentes, o escovado endocervical está indicado como método de obtenção de espécime de endocérvice para definição de conduta - seguimento citológico e colposcópico ou excisão tipo 3 - nos casos de suspeita de lesão no canal endocervical (3).

4.4.2. Curetagem endocervical

Consiste na obtenção de material do canal endocervical por cureta resultando em fragmentos de tecido que são fixados em formol e encaminhados para avaliação histopatológica (figura 4). A maior limitação atribuída a esta técnica é a qualidade do material, muitas vezes considerado escasso ou excessivamente fragmentado, o que dificulta a conclusão diagnóstica (10).



Figura 4. Cureta de Kevorkian. Tipo de cureta utilizada para coleta de material endocervical (fonte: www.coopersurgical.com).

Apesar de suas limitações, a curetagem ainda vem sendo incluída em

diversos programas de controle do câncer de colo do útero como método de investigação de lesões de canal. Na Austrália, a curetagem está indicada como método complementar, associada à biópsia, quando o diagnóstico citológico sugere baixa probabilidade de doença e a conduta conservadora é desejada (13). Nas recomendações americanas, tanto a curetagem quanto a citologia podem ser utilizadas nos casos em que é necessária a coleta de material endocervical (11).

Um estudo observacional de Hacht e colaboradores com 2304 mulheres mostrou que, quando associada à citologia, colposcopia e biópsia em paralelo, a curetagem foi capaz de eliminar a necessidade de uma conização em 76% dos casos com ZT tipo 3 e em 79% das mulheres sem lesões colposcópicas (30).

Um motivo pelo qual muitos especialistas não utilizam a curetagem é sua baixa acurácia. Para pacientes submetidas à conização, a taxa de falso-negativos foi 45% e de falso-positivo 25%, em um estudo retrospectivo. Esta taxa de falso-negativo foi reduzida para 16,7%, quando considerados apenas os espécimes contendo material em abundância. A utilidade da curetagem endocervical em detectar lesão intraepitelial, portanto, depende da qualidade do espécime colhido (31).

Uma metanálise que avaliou a contribuição da curetagem endocervical durante a colposcopia para o diagnóstico de NIC estimou valor preditivo positivo de 22,4% e valor preditivo negativo de 96,7% em pacientes com ZT tipo 3, corroborando seu valor limitado para confirmar lesões endocervicais (32).

Driggers e colaboradores revisaram as evidências disponíveis a respeito

da aplicação da curetagem na investigação de mulheres com citologia alterada, individualizando seu papel no diagnóstico de lesões escamosas e de lesões glandulares. O estudo mostra que as evidências a respeito do desempenho da curetagem endocervical são controversas. Sua aplicação principal encontra-se nas mulheres com ZT tipo 3 e lesões de maior gravidade – NIC 2/3, AIS e câncer - porém, as altas taxas de falsos-positivos e falsos-negativos ainda depõem contra a realização do procedimento. Uma das justificativas para este resultado provavelmente é a reprodutibilidade limitada pela dificuldade na obtenção de material adequado (33).

4.4.3. Microcolpohisteroscopia

Também conhecida por endocervicoscopia, esta técnica foi proposta como método diagnóstico para avaliação do canal em 1984, porém vem sendo pouco utilizada. Consiste na visualização do canal através de ótica histeroscópica de 2,9 mm, infusão contínua de solução salina e coloração com azul de Waterman, permitindo a localização da junção escamo colunar (JEC) (Figura 5) (34).

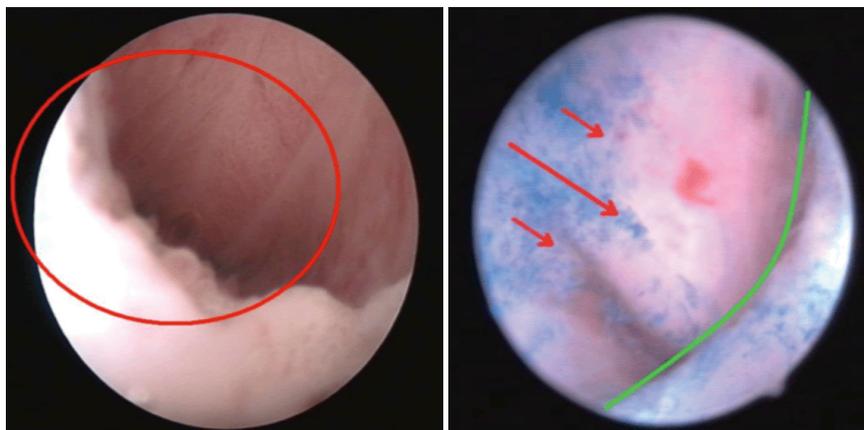


Figura 5. Avaliação da junção escamo-colunar com solução salina e após coloração de Waterman -

círculo e setas vermelhas mostrando seus limites** (fonte: Valli *et al*, 2013)(35).

Bifulco e colaboradores avaliaram o desempenho da microcolpohisteroscopia em 95 pacientes com citologia HSIL e colposcopia sem lesões ou ZT tipo 3. O exame apresentou valor preditivo positivo de 99% e valor preditivo negativo de 51%, contudo, nem todas as mulheres foram submetidas ao padrão-ouro (36).

Dispõe-se um número limitado de evidências sobre o desempenho deste método. Por tratar-se de uma técnica dependente de histeroscópio, equipamento de alto custo e que requer treinamento do profissional, seu uso ficou restrito a centros com maiores recursos e, desta forma, vem sendo pouco utilizada. A vantagem seria a possibilidade de visualização e localização da lesão dentro do canal, auxiliando na escolha da técnica cirúrgica a ser aplicada.

** A junção escamo-colunar define o limite da zona de transformação.

5. HIPÓTESE

Em mulheres com rastreio citológico positivo e suspeita de lesão precursora ou câncer cervical, o desempenho diagnóstico do escovado endocervical é superior ao dos demais testes na identificação de lesões localizadas na endocérvice.

6. METODOLOGIA

Foi realizada uma estimativa sintetizada do desempenho dos testes disponíveis na literatura para a avaliação do canal endocervical por meio de uma revisão sistemática e metanálise.

A seguir detalhamos as etapas executadas.

6.1. Identificação de estudos

6.1.1. Fontes

Com o intuito de alcançar uma busca abrangente, com menor risco de viés de publicação^{††}, fizemos pesquisas em diferentes bancos de dados eletrônicos (38). Também realizamos a revisão manual de referências na busca de outros estudos pertinentes.

Bancos de dados bibliográficos informatizados

Buscamos estudos originais em diversas bases de dados, pois mesmo buscas muito sensíveis podem falhar em identificar estudos (38).

O primeiro passo na busca de artigos foi a pesquisa em bancos de dados bibliográficos informatizados, que contêm os artigos indexados mais relevantes (38). As bases MEDLINE e EMBASE são as principais fontes de artigos publicados e foram acessadas inicialmente. Outras bases como

^{††} O viés de publicação ocorre quando parte dos estudos ou estudos inteiros não são publicados em função do resultado obtido, tendendo a um predomínio de publicações com resultado positivo na revisão sistemática. Isto favorece que encontremos um resultado falso-positivo ou um exagero no desempenho de um teste na metanálise (37).

Biblioteca Cochrane, incluindo Cochrane Central Register of Controlled Trial (CENTRAL), e Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) também foram pesquisadas. As bases Scopus, Web of Science, e BIOSIS não foram acessadas, pois têm acesso limitado a assinantes, não sendo possível o acesso durante o período de execução da metanálise. A base EMBASE também tem acesso limitado a assinantes, mas tivemos a oportunidade de fazê-lo por meio da contribuição de pesquisador assinante que realizou as buscas junto à pesquisadora principal.

Estudos originados em teses e dissertações têm maior probabilidade de publicação quando apresentam resultados positivos (39). Por esse motivo, foi realizada uma busca em bases de dados de teses e dissertações para a identificação de trabalhos não publicados. As bases utilizadas foram ProQuest Dissertations & Theses Database e o Banco de Teses da Capes.

Citações e referências

As listas de referências dos estudos identificados foram revisadas manualmente na busca de estudos pertinentes que pudessem não ter sido identificados na busca eletrônica (40).

6.1.2. Idioma

Não houve restrição de idioma na busca de artigos originais, na tentativa de incluir o máximo de estudos pertinentes e evitar viés de idioma^{‡‡} (41).

^{‡‡} O viés de idioma costuma operar por meio da tendência de pesquisadores de países cujo idioma não é o inglês publicarem achados positivos em revistas de língua inglesa e achados negativos em revistas de língua local (37).

Estudos publicados em outro idioma, que não o inglês, português ou espanhol, na maioria das vezes, disponibilizam seus resumos em inglês. Estes estudos tiveram seus resumos lidos para avaliar a pertinência ao tema e necessidade de obtenção do estudo na íntegra e tradução.

6.1.3. Período

Uma vez que os testes avaliados em questão vêm sendo amplamente utilizados na prática clínica, não houve restrição ao período de busca.

6.1.4. Estratégia de busca

A estratégia utilizada baseou-se na necessidade de uma busca sensível que seja capaz de incluir o máximo de estudos disponíveis que possivelmente abordem a pergunta da revisão, embora isto provavelmente resulte em menor precisão (42).

Fizemos uma busca que incluiu termos que direcionam para os testes e que descrevem a doença a ser identificada.

Optamos por não utilizar modelos de estratégia de pesquisa, pois estes instrumentos levam à omissão de estudos, além de não diminuir o número de estudos acessados no processo de seleção (43).

Uma série de buscas preliminares foi realizada para avaliar a adequação da estratégia e para identificar palavras chaves e descritores inicialmente não incluídos que pudessem estar sendo utilizados nos estudos, até que se chegasse a melhor estratégia ao final (Quadro 1). Para definição da melhor estratégia, nos certificamos que estudos já conhecidos sobre o tema foram incluídos entre os identificados na busca.

Essa estratégia foi utilizada no MEDLINE (Pubmed). Para diferentes bases de dados a estratégia foi adaptada de acordo com as ferramentas disponíveis em cada base.

Quadro 1. Estratégia de busca no MEDLINE (Pubmed).

<p>a) Identificação de estudos sobre a doença a ser diagnosticada #1 "Cervical intraepithelial neoplasia"[MeSH] OR "uterine cervical neoplasms"[MeSH] OR "uterine cervical dysplasia"[MeSH] OR "adenocarcinoma in situ"[MeSH]) #2 "Diagnosis"[MeSH] #3 "Cervical intraepithelial neoplasia/diagnosis"[MeSH] OR "uterine cervical neoplasms/diagnosis"[MeSH] OR "uterine cervical dysplasia/diagnosis"[MeSH] OR "adenocarcinoma in situ/diagnosis"[MeSH]) #4 (#1 AND #2) OR #3</p> <p>b) Identificação de estudos sobre a localização da doença #5 "Endocervical" OR "endocervix" #6 "Unsatisfactory" OR "type 3" #7 (#5 OR #6)</p> <p>c) Filtro para desenhos de estudos que não são pertinentes #8 "letter"[PT] OR "comment"[PT] OR "editorial"[PT] OR "case reports"[PT]</p> <p>Estratégia composta pelos itens a, b e c: #4 AND #7 NOT #8.</p>

Estudos identificados nas diversas fontes tiveram examinados os títulos e resumos por dois pesquisadores de forma independente para definir aqueles potencialmente relacionados ao tema. As discrepâncias foram analisadas e decididas em consenso. Os estudos identificados como potencialmente pertinentes tiveram seus resumos ou seção de métodos avaliada para melhor definição de sua pertinência. Estudos pertinentes ao tema foram obtidos na íntegra, sempre que possível, para seguirem para a etapa de seleção. Aqueles não obtidos na íntegra tiveram seus resumos cuidadosamente avaliados para confirmação da possível pertinência e quando necessária, foi realizada uma tentativa de obtenção do estudo por meio do Programa de Comutação

Bibliográfica (COMUT) e, a seguir, envio de email ao autor. Quando não foi possível a definição da pertinência pelo resumo e obtenção do estudo na íntegra o mesmo foi excluído da revisão.

6.2. Seleção de estudos

A seleção dos estudos identificados foi realizada por dois investigadores independentes a partir da análise da seção de metodologia dos estudos originais ou dos resumos, na ausência dos estudos na íntegra. Discordâncias entre os investigadores foram resolvidas por consenso e, caso não houvesse consenso, consulta a um pesquisador sênior. Esses estudos foram submetidos a critérios de inclusão e de exclusão que visam garantir sua estrita relação com o tema, descritos a seguir.

6.2.1. Critérios de inclusão

Foram incluídos estudos envolvendo mulheres com rastreio citopatológico positivo encaminhadas para a realização de colposcopia, pois esse é o cenário onde se justifica nosso estudo. Foram considerados como rastreio positivo todos os diagnósticos de atipia citológica. O desfecho de interesse deveria ser a presença de NIC 2/3, AIS ou câncer localizados na endocérvice.

Os estudos incluídos avaliaram o desempenho de pelo menos um dos seguintes testes diagnósticos frente a um padrão-ouro: escovado endocervical, curetagem endocervical e microcolpohisteroscopia. Outros testes identificados na busca de estudos seriam considerados se especificamente relacionados ao tema.

O padrão-ouro poderia variar em cada estudo sendo o mais adequado o exame histopatológico de material obtido por excisão da zona de transformação (excisão tipo 2 ou 3) ou histerectomia. No entanto, estudos que utilizaram análise histopatológica de biópsia de canal também foram incluídos. Exames citopatológicos negativos subsequentes à investigação, quando esta não se revelou positiva, foram considerados como padrão-ouro alternativo, uma vez que não seria ética a obtenção de material histológico por meio de excisão tipo 3 apenas para fins de pesquisa nestes casos.

6.3. Qualidade metodológica

O instrumento QUADAS-2 foi adaptado e utilizado para avaliação da qualidade metodológica de cada estudo individual (Apêndice 1). Nesta metanálise os critérios de seleção estabelecidos contemplavam o grupo específico de pacientes que deveriam receber o teste, o cenário em que o teste deveria ter sido aplicado nos estudos individuais e apenas um ponto de corte para o desfecho. Por este motivo, consideramos que as questões referentes à aplicabilidade do QUADAS-2 ficariam redundantes e optamos por não incluí-las na avaliação da qualidade metodológica.

6.4. Extração de informações dos estudos selecionados

Para a extração de dados dos estudos foi utilizado um formulário próprio, visando uma coleta sistematizada e menor risco de viés de aferição (Apêndice 2).

A extração de dados foi realizada apenas pela pesquisadora

responsável.

6.5. Síntese das informações extraídas e medidas de desfecho utilizadas

Os dados obtidos dos estudos individuais foram transferidos para o *software* estatístico Open Metaanalyst, para o cálculo da estimativa das medidas de desempenho dos testes, quando disponíveis.

Foram estimadas a sensibilidade e a especificidade, representadas em gráficos do tipo *Forest plot*. (44). A significância estatística e a heterogeneidade entre os estudos foram avaliadas a partir do teste I^2 e do teste Q de Cochrane.

Como observamos homogeneidade entre os estudos, utilizamos o modelo de efeitos fixos para o cálculo estatístico (44).

Os desempenhos dos testes também seriam comparados por meio do cálculo da razão de sensibilidade e razão de especificidade, se possível.

7. QUESTÕES ÉTICAS

Por tratar-se de revisão sistemática da literatura e metanálise este estudo não está sujeito às exigências da Resolução do Conselho Nacional de Saúde 466/12 e, portanto, não foi submetido à aprovação pelo Conselho de Ética e Pesquisa Envolvendo Seres Humanos.

8. FINANCIAMENTO

Os custos do estudo, como horas de trabalho, acesso à Internet, aquisição de artigos, cópias, encadernações e material de consumo foram arcados pela investigadora responsável.

9. RESULTADOS

O fluxograma, construído de acordo com as recomendações de descrições de revisões sistemáticas e metanálises do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - PRISMA statement*, mostra as etapas da revisão sistemática, incluindo as justificativas para inclusão e exclusão de artigos (Figura 6) (45).

9.1. Buscas para identificação dos estudos

As buscas realizadas nas diferentes bases de dados eletrônicas identificaram inicialmente 2471 estudos. Estes tiveram títulos e resumos avaliados para identificação daqueles potencialmente pertinentes à revisão.

Estudos potencialmente pertinentes obtidos na íntegra tiveram suas listas de referências verificadas contribuindo com mais cinco estudos potencialmente pertinentes.

No Apêndice 3 encontram-se relacionados os estudos potencialmente pertinentes avaliados detalhadamente quanto à adequação ao tema e submetidos à etapa de seleção.

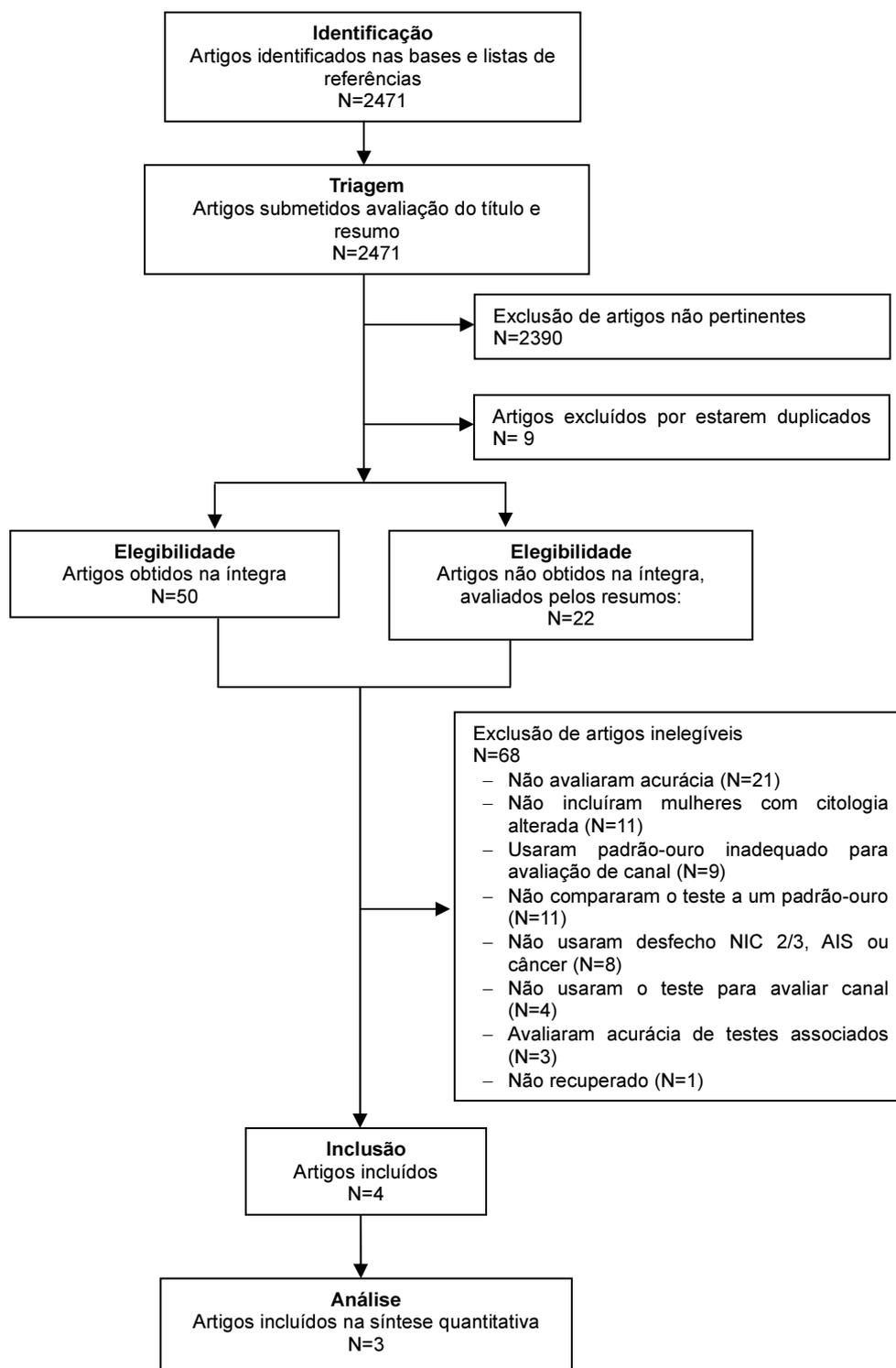


Figura 6. Fluxograma resumindo os resultados das etapas da metanálise.

9.2. Seleção de estudos

Na etapa seleção, 72 estudos foram avaliados detalhadamente e

submetidos à aplicação dos critérios de inclusão, de acordo com a pergunta da revisão.

Os motivos para exclusão de cada estudo individual encontram-se detalhados no Apêndice 3. A maioria dos estudos que avaliaram o desempenho de testes para o diagnóstico de lesão de canal endocervical não incluíram mulheres com citologia alterada, aplicaram um padrão-ouro inadequado para doença precursora de canal, não compararam o resultado do teste a um padrão-ouro ou não usaram NIC2 ou mais grave (NIC2+) como desfecho.

Ao final desta etapa quatro estudos foram selecionados:

- *Reliability of endocervical curettage in the diagnosis of high-grade cervical neoplasia and cervical cancer in selected patients* (Akladios *et al.*, 2015) (46).
- *Diagnostic accuracy of two endocervical sampling method: randomized controlled trial* (Goksedef *et al.*, 2013) (47).
- *Endocervicoscopy: a new technique for the diagnostic work-up of cervical intraepithelial neoplasia allowing a tailored excisional therapy in young fertile women* (Bifulco *et al.*, 2010) (36).
- *Diagnostic value of endocervical curettage during colposcopy* (Dreyfus *et al.*, 1996) (48).

9.3. Qualidade dos estudos selecionados

O resultado da aplicação do QUADAS-2 aos quatro estudos selecionados encontra-se no Apêndice 4. Na Tabela 1 e Figura 7 encontra-se o resumo das principais características dos estudos incluídos, quanto ao risco de

viés em cada domínio do estudo primário: seleção das pacientes, teste índice, padrão-ouro e fluxo das pacientes.

Considerando que a profundidade adequada da excisão, atingindo 2 a 3 cm do canal (excisão tipo 3), é essencial para o diagnóstico de lesão endocervical, no domínio padrão-ouro, o estudo de Akladios e colaboradores teve o risco de viés classificado como alto, pois não há descrição da técnica utilizada ou da profundidade da excisão realizada (46). O mesmo se aplicou ao estudo de Goksedef que não definiu a profundidade da excisão (47).

O estudo de Goksedef e colaboradores também teve risco de viés classificado como alto para o fluxo de pacientes. Um pequeno percentual de mulheres teve definição do diagnóstico por padrão-ouro histológico (15%), sendo a maioria submetida apenas a seguimento. Além disso, o resultado da curetagem influenciou a escolha do padrão-ouro a ser utilizado (47).

Tabela 1. Resultado da avaliação de qualidade dos estudos individuais pela aplicação do instrumento QUADAS-2 modificado.

Estudo	Risco de viés			
	Seleção de pacientes	Teste índice	Padrão-ouro	Fluxo e tempo
Akladios, 2015				
Goksedef, 2013				
Bifulco, 2010				
Dreyfus, 1996				
	 Baixo risco	 Alto risco	 Risco indefinido	

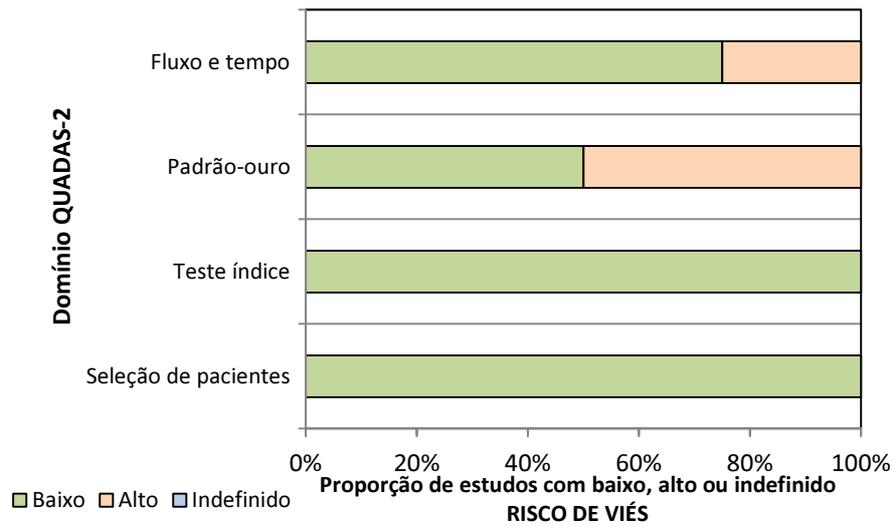


Figura 7. Proporção de estudos com baixo, alto ou indefinido risco de viés pela aplicação do instrumento QUADAS-2 modificado.

9.4. Extração de dados

A Tabela 2 resume as características das mulheres incluídas em cada um dos quatro estudos incluídos. Na Tabela 3 resumimos os aspectos dos testes índice e do padrão-ouro aplicados em cada um dos estudos.

Tabela 2. Características das populações dos estudos primários

Autores	Akladios, 2015	Goksedef, 2013	Bifulco, 2010	Dreyfus, 1996
País	França	Turquia	Itália	França
Local de recrutamento	Clínica de colposcopia em Strasbourg	Centro de referência para colposcopia em Istambul	Clínica de ginecologia em Nápoles	Clínica de colposcopia em Strasbourg
Período de inclusão	Janeiro 1985 a dezembro 2011	Fevereiro 2008 a maio 2011	Novembro 2006 a fevereiro 2008	Janeiro 1985 a junho 1993
Tipo de recrutamento	Consecutivo	Aleatório	Consecutivo	Consecutivo
Crítérios de inclusão	-Curetagem endocervical durante a colposcopia -Diagnóstico histológico final baseado em espécime obtido por cirurgia ou por seguimento cito-colpo-histológico por pelo menos 2 exames consecutivos	-Idade ≥ 18 -Citologia LSIL [†] -Ausência de tratamento ablativo ou excisional prévio no colo	-Citologia HSIL [‡] -Colposcopia normal ou ZT [§] tipo 3	-Citologia alterada ou seguimento pós-tratamento - Curetagem endocervical - Diagnóstico histológico final baseado em espécime obtido por cirurgia ou por seguimento cito-colpo-histológico por pelo menos 12 meses
Crítérios de exclusão	-Gestantes -Estenose completa de canal	Gestantes	NI*	Gestantes
Tamanho amostral	445	208	95	153
Idade	-Média: 45,3 -Mediana: 45	-Média curetagem: 38,3 -Média escovado: 38,5	Média: 32,7	Média: 44
Percentual de ZT tipo 3	82,5%	-Curetagem: 21,2% -Escovado: 17%	24,2%	63%
Percentual de colposcopia sem achados	67,4%	NI*	75,8%	NI*
Percentual de mulheres na pós-menopausa	32,1%	-Curetagem: 13,5% -Escovado: 10%	NI*	28%

[†]Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (do inglês *Low Grade Squamous Intraepithelial Lesions*); [‡]Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (do inglês *High Grade Squamous Intraepithelial Lesions*); [§]Zona de transformação; *NI: não informado.

Tabela 3. Características dos testes índice e padrão-ouro dos estudos primários incluídos

Autores	Akladios, 2015	Goksedef, 2013	Bifulco, 2010	Dreyfus, 1996
Teste índice	Curetagem endocervical	-Curetagem endocervical -Escovado endocervical	-Microcolpohisteroscopia	Curetagem endocervical
Método	Cureta de Kervokian	-Cureta de Kervokian -Escovado endocervical disposto em formol	-Histeroscópio	Cureta de Kervokian
Indicações do teste	-Lesão endocervical incompletamente visualizada ou inacessível à biópsia dirigida -Células glandulares atípicas na citologia -Discordância cito- colposcópica	-Todas as pacientes com LSIL*	-ZT [†] tipo 3 -Colposcopia sem achados e citologia HSIL	-Discordância cito- colposcópica -Lesão endocervical incompletamente visualizada
Padrão-ouro	-Espécime cirúrgico	-Excisão da ZT [†] por alça -Seguimento cito- colposcópico e histológico	-Excisão tipo 3	-Excisão tipo 3 -Histerectomia
Desfecho	-NIC2+ [§] -Câncer	-NIC1 [‡] -NIC2 ^{††} -NIC3 ^{**}	-NIC1 [‡] -NIC2 ^{††} -NIC3 ^{**} -AIS ^{§§} -Câncer	-NIC1 [‡] -NIC2 ^{††} -NIC3 ^{**} -AIS ^{§§} -Câncer
Percentual de amostras insuficientes para análise histológicas[∞]	0,01%	-Curetagem: 0,03% -Escovado: 0	Não se aplica	0,6%

*Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (do inglês *Low Grade Squamous Intraepithelial Lesions*); [†]Zona de transformação; [§]Neoplasia intraepitelial cervical grau 2 ou mais grave; [‡] Neoplasia intraepitelial cervical grau 1; ^{††} Neoplasia intraepitelial cervical grau 2; ^{**}Neoplasia intraepitelial cervical grau 3; ^{§§}Adenocarcinoma *in situ*.

9.5. Resultados dos estudos selecionados

Apenas quatro estudos foram identificados como pertinentes e dispunham de dados extraíveis e que poderiam contemplar os objetivos desta metanálise, ou seja, que avaliaram testes visando o diagnóstico de NIC2+ localizada no canal endocervical e tinham padrão-ouro adequado.

O estudo de Akladios e colaboradores estimou a sensibilidade e especificidade da curetagem endocervical para dois pontos de corte: NIC2+ e câncer. Considerando a pergunta da revisão foram extraídos os dados que se referem ao diagnóstico de NIC2+. A sensibilidade e especificidade da curetagem foram estimadas após a exclusão de espécimes insuficientes para análise histológica (46).

O estudo de Goksedef e colaboradores randomizou mulheres com citologia LSIL para receber escovado ou curetagem endocervical e analisou a acurácia dos testes. Estes resultados foram obtidos após exclusão de amostras insuficientes para diagnóstico histológico e considerando-se o diagnóstico de NIC2+ (47).

O estudo de Bifulco e colaboradores avaliou a acurácia da microcolpohisteroscopia associada à biópsia dirigida, na presença de lesão visível, ou à curetagem endocervical caso não fossem identificadas lesões. No estudo, a acurácia foi estimada para o diagnóstico de NIC de qualquer grau, porém os dados apresentados eram extraíveis e permitiram o cálculo da acurácia para NIC2+ (36). Para isto, foi considerado o diagnóstico realizado pelo aspecto da lesão sem considerarmos o resultado da biópsia ou curetagem

endocervical realizadas durante e após o teste, respectivamente.

O estudo de Dreyfus e colaboradores analisou a acurácia da curetagem endocervical para todos os graus de NIC. Foram extraídos os dados referentes ao diagnóstico de NIC2+. Amostras insuficientes foram excluídas da análise.

As estimativas de acurácia de cada estudo primário encontram-se resumidas na tabela 4.

Tabela 4. Estimativas de desempenho dos testes índice nos estudos primários para o diagnóstico de NIC2+.

Estudo	VP	FP	FN	VN	S	IC 95%	E	IC 95%
Curetagem endocervical								
Dreyfus, 1996	51	9	3	88	0,850	0,736 0,920	0,967	0,903 0,989
Goksedef, 2013	8	1	1	94	0,889	0,500 0,985	0,989	0,929 0,999
Akladios, 2015	165	24	8	248	0,873	0,818 0,913	0,969	0,939 0,984
Escovado endocervical								
Goksedef, 2013	2	0	3	95	0,833	0,194 0,990	0,965	0,904 0,988
Microcolposhisteoscopia								
Bifulco, 2010	65	16	0	14	0,799	0,698 0,872	0,967	0,634 0,998

VP - verdadeiros positivos; FP - falsos positivos; FN - falsos negativos; VN - verdadeiros negativos; S - sensibilidade; E - especificidade; IC95% - intervalo de confiança de 95%.

9.6. Análise e síntese da informação

A estimativa agrupada do desempenho só foi possível para a curetagem endocervical que foi o único teste avaliado em mais de um estudo selecionado. Esta análise foi realizada a partir dos dados disponíveis nos estudos de Akladios e colaboradores, Goksedef e colaboradores e Dreyfus e colaboradores, considerando o ponto de corte de NIC2+ (46–48).

Os dados foram inseridos no software estatístico Open Metaanalyst. Foi realizada uma metanálise, utilizando modelo de efeitos fixos, em função da

baixa heterogeneidade entre os três estudos, com índice de inconsistência⁸ (I^2) de 0% e o p-valor para o teste Q de Cochrane (p) de 0,88 para a estimativa da sensibilidade e índice de inconsistência de 0% e o p-valor de 0,56 para a estimativa da especificidade. Para a curetagem endocervical, a medida síntese de sensibilidade foi de 86,8% (IC 95% 82,1-90,4%) e a medida síntese de especificidade foi de 97,1% (IC 95% 95-98,4%) (Figura 8).

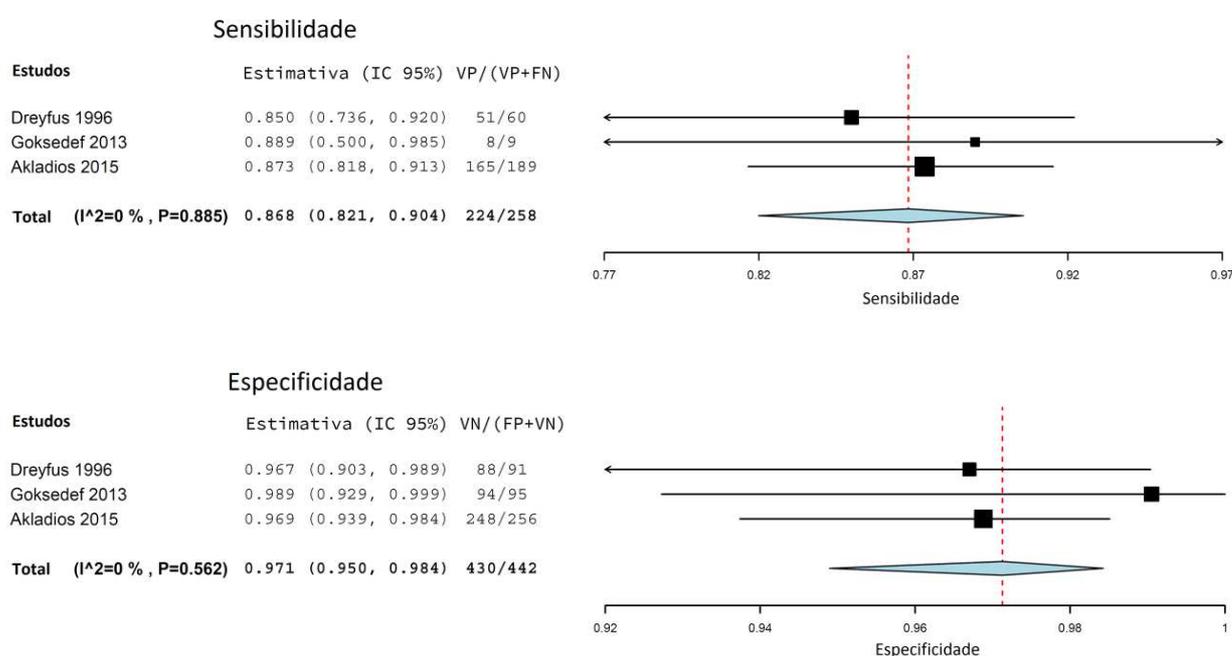


Figura 8. Forest-plot e estimativas de sensibilidade e especificidade sínteses da curetagem endocervical para diagnóstico de NIC2+.

Todos os estudos incluídos que avaliaram a curetagem endocervical tiveram baixo percentual de amostras insuficientes para análise histológica (Tabela 3).

Não foi possível uma estimativa síntese de acurácia do escovado e da

⁸ Esta medida estatística descreve a porcentagem de variabilidade do efeito que é devida à heterogeneidade e não por acaso. Quando I^2 apresenta valor acima de 50%, considera-se que há heterogeneidade substancial (49).

microcolpohisteroscopia devido ao número de estudos pertinentes à pergunta da revisão que pudessem contribuir com esta estimativa. Pelo mesmo motivo, não foi possível a estimativa comparativa dos desempenhos dos testes índice por meio da razão de sensibilidade e de especificidade.

Dos estudos incluídos, apenas o estudo de Goksedef e colaboradores avaliou o desempenho do escovado endocervical, que mostrou menor sensibilidade, 83,3% (19-99%) e menor especificidade, 96,5 (90,4-98,8%), quando comparado à curetagem na mesma população (Tabela 4). A sensibilidade apresentou amplo intervalo de confiança, sugerindo baixa precisão desta estimativa (47).

Da mesma forma, apenas o estudo de Bifulco e colaboradores avaliou o desempenho da microcolpohisteroscopia e mostrando alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de NIC2+: 80 e 100%, respectivamente.

10. DISCUSSÃO

A escolha da metanálise como metodologia para responder a pergunta do estudo aplica-se pela conhecida diversidade de informação nos estudos individuais, levando a dúvida quanto a melhor estratégia de abordagem diagnóstica das mulheres com possível doença precursora localizada no canal endocervical. Esta dúvida tornou-se mais relevante no contexto da elaboração de Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero, tendo em vista a necessidade de evidências objetivas de qualidade que embasem a recomendação do melhor teste diagnóstico nessas situações.

As metanálises, por outro lado, estão sujeitas aos efeitos decorrentes das variabilidades dos métodos aplicados nos estudos individuais. É, portanto, primordial a elaboração cuidadosa da pergunta de revisão que permita definir as características estritamente necessárias para inclusão dos estudos, assim como a análise de sua qualidade com o objetivo de alcançar a melhor evidência e definição de suas limitações. Os critérios estabelecidos para esta revisão visaram garantir a inclusão de estudos que utilizaram os testes no cenário específico em que nos interessa aplicá-los: mulheres com citologia de rastreio positiva, com risco de lesão precursora localizada no canal e que tinham diagnóstico definido por método adequado para esta avaliação.

A necessidade de condições específicas para inclusão pode levar à restrição do número de estudos na metanálise o que não deve ser entendido como uma desvantagem, uma vez que visa assegurar a aplicabilidade dos resultados no mesmo contexto na prática clínica.

10.1. Resultados encontrados

A metanálise realizada a partir dos três estudos que avaliaram a curetagem comprovou a alta sensibilidade e especificidade do teste vista nos estudos individuais, com significância estatística. Seu bom desempenho no diagnóstico de lesões precursoras do canal deve ser considerado quando é possível a obtenção de material adequado para análise histológica. A alta estimativa da especificidade com curto intervalo de confiança sugere que a curetagem é útil e precisa para excluir doença precursora e câncer localizados no canal.

O desempenho encontrado foi superior ao estimado por Andersen e colaboradores que avaliou a acurácia da curetagem endocervical estimando sensibilidade de 55% e especificidade de 75%, com 45% de falsos negativos e 25% de falsos positivos. Este desempenho limitado não deve ser considerado para o diagnóstico de lesões precursoras localizadas no canal, pois, neste estudo, a técnica da curetagem endocervical não foi descrita, o desfecho foi a presença de qualquer grau de displasia, incluindo lesões de baixo grau, e a curetagem foi realizada no mesmo momento da conização, podendo influenciar o diagnóstico definitivo (31).

A força desta metanálise está na inclusão de estudos que avaliaram a acurácia da curetagem num cenário específico: em mulheres com citologia alterada, para o diagnóstico de NIC2+ de canal e com padrão-ouro adequado para esta análise. Estudos que mostram pobres resultados de desempenho da curetagem aplicaram o teste a mulheres sem atipia (9), não tiveram desfecho definido como NIC2+ (31) ou não definiram o padrão ouro utilizado (50).

Apesar de não contemplado como critério de inclusão da revisão, três

dos quatro estudos incluídos aplicaram os testes diagnósticos em mulheres com citologia alterada e risco de lesão precursora endocervical definido pelos achados colposcópicos: ZT tipo 3, discordância cito-colposcópica ou células atípicas de origem glandular (36,46,48). O único estudo que aplicou o teste independente do achado colposcópico foi o de Goksedef e colaboradores (47). Os critérios para a investigação de canal apenas nas situações de risco de lesão endocervical poderiam ser interpretados como causadores de viés de seleção, todavia são concordantes com as situações nas quais desejamos aplicar o teste na prática clínica. Ou seja, utilizando os mesmos critérios de seleção de pacientes para investigação da endocérvice, devemos ter prevalência semelhante de doença e de desempenho diagnóstico dos testes estudados por esses autores. Este aspecto não foi inserido como critério de inclusão pelo receio de excluir estudos que poderiam se adequar a pergunta da revisão.

O estudo de Goksedef e colaboradores comparou a acurácia da curetagem endocervical a do escovado endocervical no diagnóstico de lesões endocervicais em mulheres com LSIL. Considerando o desfecho NIC2+, a curetagem apresentou maior sensibilidade e especificidade. O amplo intervalo de confiança das estimativas de sensibilidade, mais evidente para o escovado, mostra a baixa precisão desta estimativa, o que pode ser atribuído à amostra pequena e à baixa prevalência de doença precursora neste grupo de mulheres. Uma limitação deste estudo foi o baixo percentual de diagnósticos definitivos obtidos por espécime histológico (16,2%), sendo realizado na maioria dos casos por seguimento (47).

Apesar de não ser objetivo desta metanálise, o baixo percentual de

amostras insuficientes para análise histológica da curetagem endocervical nos estudos incluídos deve ser destacado, pois difere daquele descrito na literatura (31). Nesta metanálise os três estudos incluídos utilizaram o mesmo instrumento, cureta de Kervokian, e técnicas semelhantes para obtenção do espécime (curetagem vigorosa do orifício interno até o orifício externo). Todavia, não podemos afirmar que a frequência de amostras insuficientes é baixa em todos os estudos, pois esse não foi o objetivo que norteou a identificação e seleção dos estudos originais.

10.2. Qualidade da evidência dos estudos selecionados

A vantagem do instrumento QUADAS-2 na avaliação da qualidade dos estudos é sua capacidade de identificar possíveis fontes de viés em cada estudo individual e dentro de domínios específicos. A construção tabular e gráfica permite a visualização global da contribuição de cada estudo na construção da força da evidência. Este instrumento também permite a classificação da aplicabilidade dos estudos dentro de cada domínio. Optou-se por não utilizar esta classificação, pois os critérios de inclusão definidos para seleção dos estudos já contemplam o contexto em que o teste deverá ser aplicado.

Dos quatro estudos selecionados, dois apresentaram alto risco de viés para o padrão-ouro. No estudo de Akladios e colaboradores, as mulheres incluídas tinham diagnóstico final histológico definido por espécime cirúrgico, porém, não há descrição quanto ao tipo de procedimento cirúrgico realizado para obtenção de material histológico ou quanto à profundidade da excisão. Nesta revisão, considerando o critério de inclusão dos estudos, assumiu-se que o material obtido era adequado para diagnóstico de lesão de canal, porém isso pode representar fonte de viés (46). O estudo de Goksedef e colaboradores também tem risco de viés no domínio padrão-ouro por não definir a profundidade da excisão realizada (47).

No estudo de Goksedef e colaboradores observamos uma prevalência baixa (8,6%) de doentes na população estudada, todas com citologia LSIL. Esta característica acaba por limitar sua precisão na estimativa da sensibilidade dos testes analisados. Apesar disto, para a curetagem endocervical, o valor absoluto da sensibilidade neste estudo se aproxima dos

valores encontrados nos demais, fortalecendo a qualidade da sensibilidade agrupada da curetagem (47).

Apesar de apresentar duas possíveis fontes de viés, o estudo de Goksedef foi o único ensaio clínico randomizado de testes diagnósticos incluído na revisão.

Os estudos de Bifulco e Dreyfus e colaboradores são estudos com baixo risco de viés para todos os domínios.

10.3. Aplicabilidade dos achados

Os resultados de acurácia da curetagem endocervical nesta metanálise se aplicam e devem ser considerados para mulheres com citologia alterada, submetidas à colposcopia por qualquer grau de atipia, com indicação de investigação do canal endocervical quanto à presença de lesões precursoras ou mais graves e quando é possível a obtenção de material suficiente para análise histológica.

Os resultados referentes à acurácia do escovado endocervical somente são aplicáveis para mulheres citologia LSIL, considerando que o único estudo adequado à pergunta da metanálise avaliou esta população de mulheres. O estudo de Goksedef e colaboradores utilizou uma técnica alternativa de coleta de espécime do escovado disponibilizando o material da escova em formol, e não em lâmina para fixação em álcool, como é mais frequentemente realizado. Este método pode ter desempenho diferente da técnica usual de escovado e, desta forma, o resultado só pode ser extrapolado para coletas com a mesma técnica descrita.

A acurácia da microcolpohisteroscopia avaliada no estudo de Bifulco e colaboradores se aplica a mulheres com citologia HSIL e colposcopia sem achados ou ZT tipo 3.

11. CONCLUSÃO

11.1. Implicações para a prática clínica

As evidências disponíveis apontam bom desempenho da curetagem endocervical no diagnóstico de lesões precursoras localizadas no canal em mulheres com citologia alterada quando é possível a obtenção de material suficiente para análise histológica, com sensibilidade estimada em 86% e especificidade estimada em 97%.

A curetagem pode ser aplicada como teste diagnóstico intermediário para a escolha da conduta clínica em mulheres com risco de lesão precursora de canal: excisão tipo 3 ou seguimento. Para a obtenção de material adequado sugere-se a utilização de instrumento semelhante à cureta de Kervokian, utilizada nos três estudos incluídos e que a coleta seja vigorosa.

Não encontramos evidências que comprovem a superioridade de um dos testes, escovado endocervical, curetagem endocervical ou microcolpohisteroscopia em relação aos outros, no diagnóstico de lesões intraepiteliais de alto grau ou câncer localizados no canal endocervical.

11.2. Implicações para a pesquisa

Estudos adicionais que avaliem o desempenho do escovado endocervical, da microcolpohisteroscopia ou de outros testes que se apliquem ao diagnóstico de lesões precursoras localizadas no canal endocervical em mulheres com citologia alterada são necessários para estimativa mais precisa de seus desempenhos neste cenário e para a comparação da acurácia dos

métodos.

Referências

1. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva [Internet]. [citado 30 de março de 2016]. Recuperado de: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>
2. INCA - Instituto Nacional de Câncer - Estimativa 2014 [Internet]. [citado 13 de março de 2015]. Recuperado de: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/index.asp?ID=1>
3. Instituto Nacional de Câncer/Ministério da Saúde. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero [Internet]. 2011 [citado 12 de fevereiro de 2015]. Recuperado de: <http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Diretrizes.PDF>
4. World Health Organization. WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. [Internet]. 2013 [citado 12 de março de 2015]. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK195239/>
5. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* Abril de 1998;91(4):626–31.
6. Pretorius RG, Zhang W-H, Belinson JL, Huang M-N, Wu L-Y, Zhang X, Qiao YL. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. *Am J Obstet Gynecol.* Agosto de 2004;191(2):430–4.
7. Mogensen ST, Bak M, Dueholm M, Frost L, Knoblauch NO, Praest J, Svanholm H. Cytobrush and endocervical curettage in the diagnosis of dysplasia and malignancy of the uterine cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand.* Janeiro de 1997;76(1):69–73.

8. Klam S, Arseneau J, Mansour N, Franco E, Ferenczy A. Comparison of endocervical curettage and endocervical brushing. *Obstet Gynecol*. Julho de 2000;96(1):90–4.
9. Boardman L. A randomized trial of the sleeved cytobrush and the endocervical curette. *Obstet Gynecol*. Março de 2003;101(3):426–30.
10. Goksedef BPC, Akbayir O, Numanoglu C, Corbacioglu A, Guraslan H, Bakir LV, Kaya O, Yanik G, Cetin A. Evaluation of endocervical canal in women with minimal cervical cytological abnormalities. *J Low Genit Tract Dis*. Julho de 2013;17(3):261–266.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 140: management of abnormal cervical cancer screening test results and cervical cancer precursors. *Obstet Gynecol*. Dezembro de 2013;122(6):1338–67.
12. Luesley D, Leeson S, NHS Cervical Screening Programme. Colposcopy and programme management: guidelines for the NHS cervical screening programme. Sheffield: NHS Cancer Screening Programme; 2010. [citado 12 de março de 2015]. Recuperado de: <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/nhscsp20.pdf>
13. National Health and Medical Research Council (Australia), National Cervical Screening Program (Australia), Cancer Council Australia. Screening to prevent cervical cancer: guidelines for the management of asymptomatic women with screen detected abnormalities. [Internet]. [Canberra, A.C.T.]: National Health and Medical Research Council; 2005 [citado 12 de março de 2015]. Recuperado de: http://www.nhmrc.gov.au/publications/_files/wh39.pdf
14. Globocan. Fact Sheets by Cancer [Internet]. 2012 [citado 13 de março de 2015]. Recuperado de: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
15. IARC. Human Papillomaviruses. In: Review of Human Carcinogens Biological Agents [Internet]. World Health Organization; 2012 [citado 13 de

fevereiro de 2015]. Recuperado de:
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/index.php>

16. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, Adam DE, Lee S-K, Kuypers JM, Koutsky LA. Development and Duration of Human Papillomavirus Lesions, after Initial Infection. *J Infect Dis.* 3 de janeiro de 2005;191(5):731–8.

17. Vink MA, Bogaards JA, van Kemenade FJ, de Melker HE, Meijer CJLM, Berkhof J. Clinical progression of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: estimating the time to preclinical cervical cancer from doubly censored national registry data. *Am J Epidemiol.* 1 de outubro de 2013;178(7):1161–9.

18. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, Yates M, Rollason TP, Young LS. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet.* 9 de junho de 2001;357(9271):1831–6.

19. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, Skegg DC. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* Maio de 2008;9(5):425–434.

20. Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG Practice Bulletin Number 131: Screening for cervical cancer. *Obstet Gynecol.* Novembro de 2012;120(5):1222–38.

21. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M, Prendiville W, Russell P, Sideri M, Strander B, Tatti S, Torne A, Walker P. 2011 Colposcopic Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol.* Julho de 2012;120(1):166–72.

22. Tatti S, Bornstein J, Prendiville W. Colposcopy: a global perspective: introduction of the new IFCCPC colposcopy terminology. *Obstet Gynecol Clin North Am.* Junho de 2013;40(2):235–50.

23. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, Stasinou SM, Martin-Hirsch P, Bennett P,

Paraskevaïdis E. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 28 de outubro de 2014;349(oct28 1):g6192–g6192.

24. Kyrgiou M, Valasoulis G, Stasinou S-M, Founta C, Athanasiou A, Bennett P, Paraskevaïdis E. Proportion of cervical excision for cervical intraepithelial neoplasia as a predictor of pregnancy outcomes. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. Fevereiro de 2015;128(2):141–7.

25. Monteiro ACS, Russomano FB, Camargo MJ de, Silva KS da, Veiga FR, Oliveira RG. Cervical stenosis following electrosurgical conization. *São Paulo Med J Rev Paul Med*. Julho de 2008;126(4):209–14.

26. Ullal A, Roberts M, Bulmer JN, Mathers ME, Wadehra V. The role of cervical cytology and colposcopy in detecting cervical glandular neoplasia. *Cytopathology*. Dezembro de 2009;20(6):359–66.

27. Veiga FR da, Russomano FB, Camargo MJ de, Monteiro ACS, Tristão A, Silva GV. Prevalence of high-grade squamous intraepithelial lesions and cervical cancer among patients with unsatisfactory colposcopic examination, without visible lesion. *Sao Paulo Med J*. Setembro de 2009;127(5):266–269.

28. Weitzman GA, Korhonen MO, Reeves KO, Irwin JF, Carter TS, Kaufman RH. Endocervical brush cytology. An alternative to endocervical curettage? *J Reprod Med*. Agosto de 1988;33(8):677–83.

29. Frappart L, Fontanière B, Lucas E, Sankaranarayanan R. Histopatologia do colo uterino - atlas digital [Internet]. IARC Screening Group, WHO. [citado 27 de março de 2015]. Recuperado de: <http://screening.iarc.fr/atlashisto.php?lang=4>

30. Hatch KD, Shingleton HM, Orr JW, Gore H, Soong SJ. Role of endocervical curettage in colposcopy. *Obstet Gynecol*. Março de 1985;65(3):403–8.

31. Andersen W, Frierson H, Barber S, Tabbarah S, Taylor P, Underwood P.

Sensitivity and specificity of endocervical curettage and the endocervical brush for the evaluation of the endocervical canal. *Am J Obstet Gynecol*. Setembro de 1988;159(3):702–7.

32. Helmerhorst TJM. Clinical significance of endocervical curettage as part of colposcopic evaluation. A review. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. Setembro de 1992;2(5):256–62.

33. Driggers RW, Zahn CM. To ECC or Not to ECC: The Question Remains. *Obstet Gynecol Clin North Am*. Dezembro de 2008;35(4):583–97.

34. Hamou J, Salat-Baroux J, Coupeze F, De Brux J. Microhysteroscopy: a new approach to the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. Abril de 1984;63(4):567–74.

35. Valli E, Fabbri G, Centonze C, Bompiani A, Baiocco F, Larciprete G, Ghinassi A. Cervicoscopy and Microcolposcopy in the Evaluation of Squamo Columnar Junction and Cervical Canal in LSIL Patients with Inadequate or Negative Colposcopy. *Int J Biomed Sci IJBS*. Setembro de 2013;9(3):148–52.

36. Bifulco G, Piccoli R, Lavitola G, Di Spiezio Sardo A, Spinelli M, Cavallaro A, Nappi C. Endocervicoscopy: a new technique for the diagnostic work-up of cervical intraepithelial neoplasia allowing a tailored excisional therapy in young fertile women. *Fertil Steril*. Dezembro de 2010;94(7):2726–31.

37. Egger M, Smith GD. Bias in location and selection of studies. *BMJ*. 3 de janeiro de 1998;316(7124):61–6.

38. Whiting P, Westwood M, Burke M, Sterne J, Glanville J. Systematic reviews of test accuracy should search a range of databases to identify primary studies. *J Clin Epidemiol*. Abril de 2008;61(4):357–64.

39. Zimpel T, Windeler J. Publications of dissertations on unconventional medical therapy and diagnosis procedures--a contribution to "publication bias". *Forsch Komplementärmedizin Klass Naturheilkunde Res Complement Nat Class Med*. Abril de 2000;7(2):71–4.

40. de Vet HCW, Eisinga A, Riphagen II, Aertgeerts B, Pewsner D. Chapter 7: Searching for Studies. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 04* [updated September 2008] [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2008 [citado 27 de março de 2015]. Recuperado de: <http://srdta.cochrane.org/handbook-dta-reviews>
41. Moher D, Pham B, Lawson ML, Klassen TP. The inclusion of reports of randomised trials published in languages other than English in systematic reviews. *Health Technol Assess Winch Engl*. Dezembro de 2003;7(41):1–90.
42. Bachmann LM. Identifying Diagnostic Studies in MEDLINE: Reducing the Number Needed to Read. *J Am Med Inform Assoc*. 1 de novembro de 2002;9(6):653–8.
43. Leeflang MMG, Scholten RJPM, Rutjes AWS, Reitsma JB, Bossuyt PMM. Use of methodological search filters to identify diagnostic accuracy studies can lead to the omission of relevant studies. *J Clin Epidemiol*. Março de 2006;59(3):234–40.
44. Macaskill P, Gatsonis C, Deeks JJ, Harbord RM, Takwoingi Y. Chapter 10: Analysing and Presenting Results. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 10* [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2010 [citado 13 de fevereiro de 2015]. Recuperado de: <http://srdta.cochrane.org/>
45. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Med*. 21 de julho de 2009;6(7):e1000097.
46. Akladios C, Lecointre L, Baulon E, Thoma V, Averous G, Fender M, Lefebvre F, Baldauf JJ. Reliability of Endocervical Curettage in the Diagnosis of High-grade Cervical Neoplasia and Cervical Cancer in Selected Patients. *Anticancer Res*. Julho de 2015;35(7):4183–9.
47. Goksedef BPC, Api M, Kaya O, Gorgen H, Tarlaci A, Cetin A. Diagnostic accuracy of two endocervical sampling method: randomized controlled trial.

Arch Gynecol Obstet. Janeiro de 2013;287(1):117–22.

48. Dreyfus M, Baldauf JJ, Ritter J. Diagnostic value of endocervical curettage during colposcopy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. Janeiro de 1996;64(1):101–4.

49. Sousa MR de, Ribeiro ALP. Systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic studies: a tutorial. Arq Bras Cardiol. Março de 2009;92(3):241–51.

50. Solomon D, Stoler M, Jeronimo J, Khan M, Castle P, Schiffman M. Diagnostic utility of endocervical curettage in women undergoing colposcopy for equivocal or low-grade cytologic abnormalities. Obstet Gynecol. Agosto de 2007;110(2 Pt 1):288–95.

Apêndices

Apêndice 1: Formulário de seleção de estudos e avaliação de qualidade metodológica (adaptado de *QUADAS-2*)

Código do estudo:

Revisor:

O estudo inclui pacientes com citologia alterada?	SIM	NÃO
As pacientes foram submetidas a escovado endocervical, curetagem endocervical, microhisteroscopia ou outro teste para avaliação de canal?	SIM	NÃO
O desfecho de interesse foi a detecção de NIC 2/3, AIS ou câncer baseado em diagnóstico histológico?	SIM	NÃO
INCLUÍDO?	SIM	NÃO

Observações:

Pacientes			
Descrição:			
A alocação foi consecutiva ou aleatória?	SIM	NÃO	INDEFINIDO
Evitou-se o delineamento caso-controle?	SIM	NÃO	INDEFINIDO
Evitou-se exclusões inapropriadas?	SIM	NÃO	INDEFINIDO
A seleção pode introduzir viés?	ALTO	BAIXO	INDEFINIDO
Testes índice			
Descrição:			
Cegamento quanto ao padrão-ouro?	SIM	NÃO	INDEFINIDO
A interpretação pode introduzir viés?	ALTO	BAIXO	INDEFINIDO
Padrão-ouro			
Descrição:			
Cegamento quanto ao teste índice?	SIM	NÃO	INDEFINIDO
A interpretação pode introduzir viés?	ALTO	BAIXO	INDEFINIDO
Fluxo do estudo			
Descrição:			
Todos os pacientes receberam o padrão-ouro?	SIM	NÃO	INDEFINIDO
Todos os pacientes foram incluídos na análise?	SIM	NÃO	INDEFINIDO
O fluxo de pacientes pode introduzir viés?	ALTO	BAIXO	INDEFINIDO

Apêndice 2: Formulário para extração de dados de estudos primários

Código do estudo:

Revisor:

1. Tamanho da amostra:
2. Características das pacientes:
Faixa etária:
3. Padrão-ouro:

4. Testes índice:	Padrão-ouro POSITIVO	Padrão-ouro NEGATIVO
Escovado endocervical POSITIVO		
NEGATIVO		

Curetagem endocervical POSITIVA		
NEGATIVA		

Microhisteroscopia POSITIVA		
NEGATIVA		

Outro teste POSITIVO		
NEGATIVO		

Observações:

Apêndice 3: Estudos identificados potencialmente pertinentes ao tema

AUTOR	TÍTULO	REFERÊNCIA	FONTE	INCLUSÃO/EXCLUSÃO
Akladios C, Lecointre L, Baulon E, Thoma V, Averous G, Fender M, Lefebvre F, Baldauf JJ.	Reliability of Endocervical Curettage in the Diagnosis of High-grade Cervical Neoplasia and Cervical Cancer in Selected Patients	Anticancer Res. 2015 Jul;35(7):4183-9.	MEDLINE	INCLUÍDO
Poomtavorn Y, Suwannarurk K, Thaweekul Y, Maireang K.	Diagnostic value of endocervical curettage for detecting dysplastic lesions in women with atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) and low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) Papanicolaou smears	Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(8):3461-4.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: padrão-ouro inadequado – biópsia ectocervical
Shah AA, Jeffus SK, Zhao Z, Stoler MH, Stelow EB.	Adjunct p16(INK4a) immunohistochemistry aids the detection of high-grade squamous intraepithelial lesions in endocervical curettage specimens	Am J Clin Pathol. 2014 Mar;141(3):342-7.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: não compara curetagem a um padrão-ouro
Goksedef BP, Akbayir O, Numanoglu C, Corbacioglu A, Guraslan H, Bakir LV, Kaya O, Yanik G, Cetin A.	Evaluation of endocervical canal in women with minimal cervical cytological abnormalities	J Low Genit Tract Dis. 2013 Jul;17(3):261-6.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: não compara curetagem a um padrão-ouro.
Gage JC, Duggan MA, Nation JG, Gao S, Castle PE.	Comparative risk of high-grade histopathology diagnosis after a CIN 1 finding in endocervical curettage versus cervical biopsy	J Low Genit Tract Dis. 2013 Apr;17(2):137-41.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: inclui mulheres com curetagem ou biópsia NIC I, ou normal. Padrão-ouro não definido.

Howitt BE, Nucci MR, Drapkin R, Crum CP, Hirsch MS.	Stathmin-1 expression as a complement to p16 helps identify high-grade cervical intraepithelial neoplasia with increased specificity	Am J Surg Pathol. 2013 Jan;37(1):89-97.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: o teste não avalia canal.
Goksedef BP, Api M, Kaya O, Gorgen H, Tarlaci A, Cetin A.	Diagnostic accuracy of two endocervical sampling method: randomized controlled trial	Arch Gynecol Obstet. 2013 Jan;287(1):117-22.	MEDLINE	INCLUÍDO
Diedrich JT, Lonky NM, Tewari D, Wride PB, Felix JC, Shah JP.	Contribution of random biopsy, ECC, colposcopic appearance, and referral patterns in diagnosing occult high grade CIN	Journal of Lower Genital Tract Disease. Conference: 2012 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, ASCCP Biennial Scientific Meeting San Francisco, CA United States. Conference Publication: (var.pagings). 16 (pp S11-S12), 2012	EMBASE	EXCLUÍDO Motivo: não avalia acurácia
Puntachai P, Darojn D, Chumworathayi B, Chaousriku W.	Comparing visual inspection with acetic acid plus random cervical biopsy plus endocervical curettage to colposcopic directed biopsy plus endocervical curettage in detecting cervical lesions in low-resource settings	Asian Pac J Cancer Prev. 2011;12(10):2665-8.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: padrão-ouro inadequado.
Singh M, Mockler D, Akalin A, Burke S, Shroyer A, Shroyer KR.	Immunocytochemical colocalization of P16(INK4a) and Ki-67 predicts CIN2/3 and AIS/adenocarcinoma	Cancer Cytopathol. 2012 Feb 25;120(1):26-34.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: o teste não avalia canal.
Bifulco G, Piccoli R, Lavitola G, Di Spiezio Sardo A, Spinelli M, Cavallaro A, Nappi C.	Endocervicoscopy: a new technique for the diagnostic work-up of cervical intraepithelial neoplasia allowing a tailored excisional therapy in young fertile women	Fertil Steril. 2010 Dec;94(7):2726-31.	MEDLINE	INCLUÍDO
Tan J, Quinn MA, Pyman JM, Delaney PM, McLaren WJ.	Detection of cervical intraepithelial neoplasia in vivo using confocal endomicroscopy	BJOG. 2009 Nov;116(12):1663-70	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: o teste não avalia canal
Tempfer C, Polterauer S, Grimm C, Bentz EK, Reinthaller A, Hefler LA	Endocervical cytobrush for the detection of cervical dysplasia before large loop excision of the transformation zone	Anticancer Res. 2008 Sep-Oct;28(5B):3131-4.	MEDLINE	EXCLUÍDO Avaliou o desempenho de métodos associados

	(LLETZ)			
Kim HS, Park JS, Park JY, Hong SR, Seong SJ, Kim HS, Wilbur DC.	Comparison of two preparation methods for endocervical evaluation	Acta Cytol. 2007 Sep-Oct;51(5):742-8.	MEDLINE	EXCLUÍDO Padrão-ouro inadequado.
Solomon D, Stoler M, Jeronimo J, Khan M, Castle P, Schiffman M.	Diagnostic utility of endocervical curettage in women undergoing colposcopy for equivocal or low-grade cytologic abnormalities	Obstet Gynecol. 2007 Aug;110(2 Pt 1):288-95.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: não compara a curetagem a um padrão-ouro
Miranda AD, Rodriguez R, Novoa DM, Rojas A, Pachón A, DiazGranados CA.	The use of endocervical curettage in women with low-grade squamous intraepithelial lesions or atypical squamous cells of unknown significance on Pap smear	J Low Genit Tract Dis. 2006 Jul;10(3):146-50.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: não comparou a curetagem a um padrão-ouro histológico.
Maksem JÁ.	Endocervical curetting vs. endocervical brushing as case finding methods	Diagn Cytopathol. 2006 May;34(5):313-6.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: não comparou os testes-índice a um padrão-ouro.
Abu J, Davies Q.	Endocervical curettage at the time of colposcopic assessment of the uterine cervix	Obstet Gynecol Surv. 2005 May;60(5):315-20.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: artigo de revisão
Bidus MA, Elkas JC, Rodriguez M, Maxwell GL, Rose GS.	The clinical utility of the diagnostic endocervical curettage	Clin Obstet Gynecol. 2005 Mar;48(1):202-8.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: artigo de revisão
Li N, Zhang WH, Wu LY, Li AL, Qiao YL, Li L, Pan QJ.	Endocervical curettage: an analysis of results in 1997 women	Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2004 Jul;26(7):406-8.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: não compara a padrão-ouro histológico
Irvin W, Flora S, Andersen W, Stoler M, Taylor P, Rice L.	Endocervical curettage. Does it contribute to the management of patients with abnormal cervical cytology?	J Reprod Med. 2004 Jan;49(1):1-7.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: não avaliou acurácia.
Boardman LA, Meinz H, Steinhoff MM, Heber WW, Blume J.	A randomized trial of the sleeved cytobrush and the endocervical curette	Obstet Gynecol. 2003 Mar;101(3):426-30.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: aplicou o teste a mulheres sem atipia.
Massad LS, Collins YC.	Using history and colposcopy to select women for endocervical curettage.	J Reprod Med. 2003 Jan;48(1):1-6.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: não avaliou

	Results from 2,287 cases			acurácia
Klam S, Arseneau J, Mansour N, Franco E, Ferenczy A.	Comparison of endocervical curettage and endocervical brushing	Obstet Gynecol. 2000 Jul;96(1):90-4.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: Não utilizou NIC2+ como desfecho
Williams DL, Dietrich C, McBroom J.	Endocervical curettage when colposcopic examination is satisfactory and normal	Obstet Gynecol. 2000 Jun;95(6 Pt 1):801-3.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: não comparou a um padrão-ouro histológico
Moniak CW, Kutzner S, Adam E, Harden J, Kaufman RH.	Endocervical curettage in evaluating abnormal cervical cytology	J Reprod Med. 2000 Apr;45(4):285-92.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: não avaliou acurácia
Fine BA, Feinstein GI, Sabella V.	The pre- and postoperative value of endocervical curettage in the detection of cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer	Gynecol Oncol. 1998 Oct;71(1):46-9.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: não avaliou acurácia
Tate KM, Strickland JL.	A randomized controlled trial to evaluate the use of the endocervical brush after endocervical curettage	Obstet Gynecol. 1997 Nov;90(5):715-7	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: não avaliou acurácia
Mogensen ST, Bak M, Dueholm M, Frost L, Knoblauch NO, Praest J, Svanholm H.	Cytobrush and endocervical curettage in the diagnosis of dysplasia and malignancy of the uterine cervix	Acta Obstet Gynecol Scand. 1997 Jan;76(1):69-73.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: avaliou o desempenho de testes associados
Dreyfus M, Baldauf JJ, Ritter J.	Diagnostic value of endocervical curettage during colposcopy	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1996 Jan;64(1):101-4.	MEDLINE	INCLUÍDO
Sharma R, Mittal S, Kriplani A, Buckshee K.	Microcolpohysteroscopy compared with colposcopy in evaluation of abnormal cervical cytology	Indian J Cancer. 1995 Sep;32(3):131-4. PubMed PMID: 8772813	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: padrão-ouro inadequado - curetagem ou biópsia ectocervical
Vigada G, Malanetto C.	Role of microcolpohysteroscopy at an ambulatory center of level II preventive gynecologic oncology in the study of pre-neoplastic lesions of the uterine cervix	Minerva Ginecol. 1995 May;47(5):183-7.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: padrão-ouro inadequado - curetagem ou biópsia ectocervical

Puente R, Hoffmann P, Castro A.	Value of endocervical curettage in colposcopic diagnosis of cervix diseases	Rev Chil Obstet Ginecol. 1995;60(1):28-33. Spanish.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: incluiu mulheres com biópsia ecto positiva.
Hoffman MS, Sterghos S Jr, Gordy LW, Gunasekaran S, Cavanagh D..	Evaluation of the cervical canal with the endocervical brush	Obstet Gynecol. 1993 Oct;82(4 Pt 1):573-7.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: não usou desfecho NIC2+
Schettino F, Sideri M, Cangini L, Candiani M, Zannoni E, Maggi R, Ferrari	Endocervical detection of CIN. Cytobrush versus cotton.	Eur J Gynaecol Oncol. 1993;14(3):234-6.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: não avaliou acurácia.
Pace S, Labi GL, Figliolini M, Stentella P, De Falco V, Mastrone M, Villani C, Lotti G	Intraepithelial cervical lesions: colpo-microcolposcopic diagnosis	Minerva Ginecol. 1993 Jan-Feb;45(1-2):9-11.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: incluiu mulheres com NIC diagnosticada.
Anderson DJ, Strachan F, Parkin DE	Cone biopsy: has endocervical sampling a role?	Br J Obstet Gynaecol. 1992 Aug;99(8):668-70.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: não usou desfecho NIC2+
Pasetto N, Piccione E, Sesti F.	Role of microcolposcopy in the diagnostic evaluation of cervical pre-invasive lesions	Int J Gynaecol Obstet. 1991 Mar;34(3):249-52.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: não usou desfecho NIC2+
Borsch C, Lambrecht E. .	Microcolpohysteroscopy	Geburtshilfe Frauenheilkd 1991 Mar;51(3):171-7. German.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: o método não avaliou canal.
Sesti F, Farné C, Mattei M, Piccione E.	Role of endocervical curettage in the diagnostic workup of preinvasive cervical lesions	Int J Gynaecol Obstet. 1990 Feb;31(2):153-6.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: padrão-ouro inadequado - biópsia ectocervical.
Frost L	Cytobrush in evaluation of cervical dysplasia. Is cervical curettage necessary?	Acta Obstet Gynecol Scand. 1990;69(7-8):645-7.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: avaliou testes associados
Bergeron C..	Endocervical curettage. Its use in the colposcopic assessment of a patient who has an abnormal cervico-vaginal smear	J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 1990;19(8):989-94. French.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: não avaliou acurácia.
Lundvall L, Hojgaard LL,	Diagnostic value of an abnormal smear	Acta Obstet Gynecol Scand.	MEDLINE	EXCLUÍDO

Hojgaard K, Lundvall F	in non-pregnant women. Evaluation of positive smear from the surface of the portio obtained by the cottonswab method or by the dry wooden Ayre spatula and the relevance of positive smear from the endocervix and/or from the surface of the portio	1990;69(2):147-51.		Motivo: não avaliou acurácia
Husseinzadeh N, Carter V, Wesseler T.	Significance of positive endocervical curettage in predicting endocervical canal involvement in patients with cervical intraepithelial neoplasia	Gynecol Oncol. 1989 Dec;35(3):358-61.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: só incluiu mulheres submetidas à conização por curetagem positiva.
Hunter V, Tseng P.	Microcolposcopy vs. cone histology in evaluation of the endocervix in women with inadequate colposcopy or positive endocervical curettage	J Reprod Med. 1989 Sep;34(9):625-8.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: Incluiu mulheres com curetagem positiva
Dinh TA, Dinh TV, Hannigan EV, Yandell RB, Dillard EA Jr.	Necessity for endocervical curettage in elderly women undergoing colposcopy	J Reprod Med. 1989 Sep;34(9):621-4.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: não avaliou acurácia
Andersen W, Frierson H, Barber S, Tabbarah S, Taylor P, Underwood P.	Sensitivity and specificity of endocervical curettage and the endocervical brush for the evaluation of the endocervical canal	Am J Obstet Gynecol. 1988 Sep;159(3):702-7.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: não usou desfecho NIC2+
Weitzman GA, Korhonen MO, Reeves KO, Irwin JF, Carter TS, Kaufman RH.	Endocervical brush cytology. An alternative to endocervical curettage?	J Reprod Med. 1988 Aug;33(8):677-83.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: não avaliou acurácia
Soisson AP, Molina CY, Benson WL.	Endocervical curettage in the evaluation of cervical disease in patients with adequate colposcopy	Obstet Gynecol. 1988 Jan;71(1):109-11.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: incluiu pacientes com curetagem positiva
Tseng P, Hunter V, Reed TP 3rd, Wheelless CR Jr.	Microcolpohysteroscopy compared with colposcopy in the evaluation of abnormal cervical cytology	Obstet Gynecol. 1987 Apr;69(4):675-8.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: não comparou a um padrão-ouro
Hald F, Kristoffersen SE, Hairi J, Hansen MK	Diagnostic accuracy of outpatient endocervical curettage using conventional and Vabra curettage of the cervix	Acta Obstet Gynecol Scand. 1988;67(1):71-4.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: não comparou a um padrão-ouro

Glazer JD, Benrubi GI, Nuss RC.	Positive results of endocervical curettage as an indication for conization of the cervix	South Med J. 1987 Feb;80(2):185-6.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: incluiu mulheres com curetagem positiva
Spirtos NM, Schlaerth JB, d'Ablaing G 3rd, Morrow CP	A critical evaluation of the endocervical curettage.	Obstet Gynecol. 1987 Nov;70(5):729-33.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: incluiu somente mulheres com lesão colposcópica
Oyer R, Hanjani P.	Endocervical curettage: does it contribute to the management of patients with abnormal cervical cytology?	Gynecol Oncol. 1986 Oct;25(2):204-11.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: padrão-ouro inadequado
Kwikkel HJ, Bezemer PD, Helmerhorst TJ, Quaak MJ, Stolk JG.	Predictive value of a positive endocervical curettage in diagnosis and treatment of CIN	Gynecol Oncol. 1986 Jun;24(2):162-70.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: não usou desfecho NIC2+.
Khademol-Reza L, Magrina JF, Litton N.	The role of endocervical curettage in the management of patients with abnormal cervical cytology	Mo Med. 1986 Apr;83(4):219-22.	MEDLINE	EXCLUÍDO Não recuperado.
Hatch KD, Shingleton HM, Orr JW Jr, Gore H, Soong SJ	Role of endocervical curettage in colposcopy	Obstet Gynecol. 1985 Mar;65(3):403-8.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: padrão-ouro inadequado Não usou desfecho NIC2+
Takashima E.	Usefulness of hysteroscopy for detection of cancer in the endocervical canal	Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi. 1985 Nov;37(11):2401-9.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: não avaliou acurácia
Saltzman DH, Evans MI, Warsof SL, Friedman AJ	Endocervical curettage as a routine part of colposcopic examinations for abnormal cervical cytology	J Reprod Med. 1985 Nov;30(11):871-3.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: não avaliou acurácia
Katayama S.	The evaluation of uterine endocervical lesions by cervicoscopy of lateral view type (clinical advantages for reduction of traditional surgical management of uterine cervical cancer	Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi. 1984 Oct;36(10):1884-92.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: incluiu mulheres com NIC.
Drescher CW, Peters WA 3rd, Roberts JA	Contribution of endocervical curettage in evaluating abnormal cervical cytology	Obstet Gynecol. 1983 Sep;62(3):343-7.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: não avaliou acurácia

Baggish MS, Dorsey JH.	Contact hysteroscopic evaluation of the endocervix as an adjunct to colposcopy.	Obstet Gynecol. 1982 Jul;60(1):107-10.	MEDLINE	EXCLUÍDO: Motivo: só avaliou o método em mulheres com lesão endocervical
Ostergard DR	Endocervical strip biopsy instrument: an alternative to endocervical curettage	Obstet Gynecol. 1980 Nov;56(5):658-60.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: não avaliou acurácia
Jafari K, Sansguiri R..	Role of endocervical curettage in colposcopy	Am J Obstet Gynecol. 1978 May 1;131(1):83-6.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: não usou desfecho NIC2+
Urcuyo R, Rome RM, Nelson JH Jr.	Some observations on the value of endocervical curettage performed as an integral part of colposcopic examination of patients with abnormal cervical cytology	Am J Obstet Gynecol. 1977 Aug 1;128(7):787-92.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: não avaliou acurácia.
Shingleton HM, Gore H, Austin JM Jr.	Outpatient evaluation of patients with atypical Papanicolaou smears: contribution of endocervical curettage	Am J Obstet Gynecol. 1976 Sep 1;126(1):122-8.	MEDLINE	EXCLUÍDO Motivo: não avaliou acurácia
Ferenczy A	Endocervical curettage has no place in the routine management of women with cervical intraepithelial neoplasia: debate	Clin Obstet Gynecol. 1995 Sep;38(3):644-8	Referências	EXCLUÍDO Motivo: não avaliou acurácia
Rose JD, Byun SY, Sims SM, Davis JD	The utility of endocervical curettage: does routine ECC at the time of colposcopy for low-grade cytologic abnormalities improve diagnosis of high-grade disease?	Am J Obstet Gynecol. 2012 Jun;206(6):530.e1-3	Referências	EXCLUÍDO Motivo: não comparou a padrão-ouro
Granai CO, Jelen I, Louis F, Kawada CY, Curry SL..	The value of endocervical curettage as part of the standard colposcopic evaluation	J Reprod Med 1985;30:373-375	Referências	EXCLUÍDO Motivo: não comparou a um padrão-ouro
Dinh TA, Dinh TV, Hannigan EV, Yandell RB, Dillard EA, Jr.	Necessity for endocervical curettage in elderly women undergoing colposcopy	J Reprod Med 1989;34:621-624	Referências	EXCLUÍDO Motivo: padrão-ouro inadequado
Oliveira MM, Farias-Eisner RP, Pitkin RM.	Endocervical sampling by Kevorkian curette or Pipelle aspiration device: A randomized comparison	Am J Obstet Gynecol 1995;172:1889-94	Referências	EXCLUÍDO Motivo: não avaliou acurácia

Diaz C, Aragon M.	Valor del curetaje endocervical en el diagnostico de neoplasias cervicales: instituto Materno Infantil de Bogota. 1986-1988	Rev. colomb. obstet. ginecol;42(3):209-17, jul.-sept. 1991.	Lilacs	EXCLUÍDO Motivo: não utilizou desfecho NIC2+
-------------------	---	---	--------	---

Apêndice 4: Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

4.1. Akladios e colaboradores, 2015

Pacientes			
Descrição: Mulheres submetidas à curetagem durante colposcopia. Média de idade 45,3 e mediana de 45 anos.			
A alocação foi consecutiva ou aleatória?	SIM	NÃO	INDEFINIDO
Evitou-se o delineamento caso-controle?	SIM	NÃO	INDEFINIDO
Evitou-se exclusões inapropriadas?	SIM	NÃO	INDEFINIDO
A seleção pode introduzir viés?	ALTO	BAIXO	INDEFINIDO
Testes índice			
Descrição: Curetagem endocervical			
Cegamento quanto ao padrão-ouro?	SIM	NÃO	INDEFINIDO
A interpretação pode introduzir viés?	ALTO	BAIXO	INDEFINIDO
Padrão-ouro			
Descrição: Espécime cirúrgico (não define técnica ou tamanho)			
Cegamento quanto ao teste índice?	SIM	NÃO	INDEFINIDO
A interpretação pode introduzir viés?	ALTO	BAIXO	INDEFINIDO
Fluxo do estudo			
Descrição: Espécime histológico obtido em média 2,4 meses depois da curetagem. Follow-up com mediana de tempo de seguimento de 66 meses.			
Todos os pacientes receberam o padrão-ouro?	SIM	NÃO	INDEFINIDO
Todos os pacientes foram incluídos na análise?	SIM	NÃO	INDEFINIDO
O fluxo de pacientes pode introduzir viés?	ALTO	BAIXO	INDEFINIDO

4.2. Goksedef e colaboradores, 2013

Pacientes			
Descrição: Mulheres com citologia LSIL encaminhadas para colposcopia, maiores de 18 anos, sem antecedente de procedimento no colo. Média de idade de 38,3 e 38,5.			
A alocação foi consecutiva ou aleatória?	SIM	NÃO	INDEFINIDO
Evitou-se o delineamento caso-controlado?	SIM	NÃO	INDEFINIDO
Evitou-se exclusões inapropriadas?	SIM	NÃO	INDEFINIDO
A seleção pode introduzir viés?	ALTO	BAIXO	INDEFINIDO
Testes índice			
Descrição: Curetagem e escovado endocervical			
Cegamento quanto ao padrão-ouro?	SIM	NÃO	INDEFINIDO
A interpretação pode introduzir viés?	ALTO	BAIXO	INDEFINIDO
Padrão-ouro			
Descrição: Conização ou repetição de citologia, colposcopia e curetagem (33 pacientes submetidas a cone). Não define profundidade do cone.			
Cegamento quanto ao teste índice?	SIM	NÃO	INDEFINIDO
A interpretação pode introduzir viés?	ALTO	BAIXO	INDEFINIDO
Fluxo do estudo			
Descrição: Pacientes receberam padrão-ouro diferente. O resultado do teste índice influencia a escolha do padrão-ouro aplicado. A maior parte das pacientes não foi submetida padrão-ouro histológico.			
Todos os pacientes receberam o padrão-ouro?	SIM	NÃO	INDEFINIDO
Todos os pacientes foram incluídos na análise?	SIM	NÃO	INDEFINIDO
O fluxo de pacientes pode introduzir viés?	ALTO	BAIXO	INDEFINIDO

4.3. Bifulco e colaboradores, 2010

Pacientes			
Descrição: Mulheres com citologia HSIL e colposcopia sem achados ou ZT tipo 3. Média de idade: 32,7 anos.			
A alocação foi consecutiva ou aleatória?	SIM	NÃO	INDEFINIDO
Evitou-se o delineamento caso-controle?	SIM	NÃO	INDEFINIDO
Evitou-se exclusões inapropriadas?	SIM	NÃO	INDEFINIDO
A seleção pode introduzir viés?	ALTO	BAIXO	INDEFINIDO
Testes índice			
Descrição: Microcolpohisteroscopia			
Cegamento quanto ao padrão-ouro?	SIM	NÃO	INDEFINIDO
A interpretação pode introduzir viés?	ALTO	BAIXO	INDEFINIDO
Padrão-ouro			
Descrição: Conização			
Cegamento quanto ao teste índice?	SIM	NÃO	INDEFINIDO
A interpretação pode introduzir viés?	ALTO	BAIXO	INDEFINIDO
Fluxo do estudo			
Descrição: Sem referência do tempo transcorrido entre teste índice e padrão, porém todas as mulheres foram submetidas ao padrão-ouro.			
Todos os pacientes receberam o padrão-ouro?	SIM	NÃO	INDEFINIDO
Todos os pacientes foram incluídos na análise?	SIM	NÃO	INDEFINIDO
O fluxo de pacientes pode introduzir viés?	ALTO	BAIXO	INDEFINIDO

4.4. Dreyfus e colaboradores, 1998

Pacientes			
Descrição: Mulheres com indicação curetagem endocervical por discordância citocolposcópica ou lesão incompletamente visualizada. Para incluir uma paciente o diagnóstico final deveria ser definido por espécime histológico ou paciente deveria ter seguimento.			
A alocação foi consecutiva ou aleatória?	SIM	NÃO	INDEFINIDO
Evitou-se o delineamento caso-controle?	SIM	NÃO	INDEFINIDO
Evitou-se exclusões inapropriadas?	SIM	NÃO	INDEFINIDO
A seleção pode introduzir viés?	ALTO	BAIXO	INDEFINIDO
Testes índice			
Descrição: Curetagem endocervical			
Cegamento quanto ao padrão-ouro?	SIM	NÃO	INDEFINIDO
A interpretação pode introduzir viés?	ALTO	BAIXO	INDEFINIDO
Padrão-ouro			
Descrição: Histerectomia, conização ou seguimento colpocitológico por um ano.			
Cegamento quanto ao teste índice?	SIM	NÃO	INDEFINIDO
A interpretação pode introduzir viés?	ALTO	BAIXO	INDEFINIDO
Fluxo do estudo			
Descrição: Follow-up de um ano. Não descreve tempo entre teste índice e padrão-ouro.			
Todos os pacientes receberam o padrão-ouro?	SIM	NÃO	INDEFINIDO
Todos os pacientes foram incluídos na análise?	SIM	NÃO	INDEFINIDO
O fluxo de pacientes pode introduzir viés?	ALTO	BAIXO	INDEFINIDO