

*Artigo original*

## **Comparação do desempenho da citologia em meio líquido versus convencional no Sistema Único de Saúde (SUS) do Vale do Ribeira, entre 2009 e 2012\***

### ***Comparison of performance of liquid-based versus conventional cytology in brazilian public health system of the Vale do Ribeira from 2009 to 2012***

**Daniela Etlinger-Colonelli; Sonia Maria Pereira de Oliveira; Monique Camila Basso; Silvia D'Andretta Iglezias; Luzia Setuko Umeda Yamamoto; Yuriko Ito Sakai; Julia de Carvalho, Camilo Lelis Feres; Rosemeire Oliveira Lima Rodrigues, Celso di Loreto**

Núcleo de Anatomia Patológica. Centro de Patologia. Instituto Adolfo Lutz. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo – Brasil.

---

#### **RESUMO**

O objetivo foi avaliar o desempenho da citologia em meio líquido (CML) *versus* a citologia convencional (CC), no SUS. Trata-se de um estudo comparativo entre dados históricos de CC (31.500) e amostras prospectivas de CML (9.764). Todas as amostras seguiram os critérios de controle de qualidade interno do LCO-IAL. O processamento das amostras de CML foi realizado de acordo com as recomendações do fabricante (BD Sure Path). Foi utilizado o teste-Z com 5% de significância para comparação entre as proporções ( $p < 0,05$ ). Foram diagnosticados como positivos 7,80% dos casos pela técnica de CC e 11,57% pela CML, com diferença significativa nos casos de atipia de células escamosas possivelmente não neoplásica - ASC-US (4,52% para 6,98%), lesão intra-epitelial de baixo grau - LSIL (1,82% para 3,48%) e atipia de células glandulares - AGC-US/H (0,54% para 0,26%). Houve diferença estatística no percentual de amostras insatisfatórias (3,50% para 0,25%). A técnica de CML reduz artefatos de confecção e fixação das amostras, ocasionando redução de amostras insatisfatórias e aumento do percentual de diagnósticos positivos. Concluímos que é viável a implantação da CML no SUS, devido à padronização e melhora da qualidade das amostras.

**PALAVRAS-CHAVE:** Citodiagnóstico. Esfregaço vaginal. Programas de rastreamento. Citologia convencional. Citologia em meio líquido.

---

\*Fapesp/PPSUS (nº 2009 - 53.133-2)

Dissertação de mestrado intitulada "Avaliação do desempenho da citologia em meio líquido versus citologia convencional no Sistema Único de Saúde", defendida em abril/2014, pelo Programa de Pós-Graduação da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Saúde. São Paulo.

## ABSTRACT

The main goal was to evaluate the performance of liquid-based cytology (LBC) *versus* conventional cytology (CC) of cervical smears tests performed in Unified Health System (SUS) of Vale do Ribeira, São Paulo, Brazil. It is a comparative study between CC historical data (31,500) and prospective samples of LBC (9,764). All samples followed the internal quality control criteria of the Cytology Laboratory at Adolfo Lutz Institute (CL-IAL). LBC was performed using BD Sure Path recommendations. The Z-test was used with a 5% significance for comparison of proportions ( $p < 0.05$ ). The smears were diagnosed as positive in 7.80% of cases by CC technique and 11.57% for LBC, with a significant difference in cases of atypical squamous cells of undetermined significance - ASC-US (4.52% to 6.98%), low-grade squamous intraepithelial lesion - LSIL (1.82% to 3.48%) and atypical glandular cells - AGC (0.54% to 0.26%). Statistical difference in the percentage of unsatisfactory samples (3.50% to 0.25%) was observed. LBC technique reduces artifacts of preparation and assessment of samples, resulting in reduction of unsatisfactory samples while increases the percentage of positives. We conclude that the implementation of LBC in the SUS is feasible due to the standardization and improvement of the quality of the samples.

**KEYWORDS:** Cytodiagnosis. Vaginal smear. Screening programs. Conventional cytology.

## INTRODUÇÃO

O câncer do colo uterino é um sério problema de saúde pública nos países em desenvolvimento devido à alta morbi/mortalidade.<sup>1</sup> O número de novos casos estimado no Brasil para o ano de 2012 foi de 17.540, com um risco estimado de 19 casos a cada 100 mil mulheres e 4.800 vítimas fatais por ano.<sup>2</sup>

Historicamente, as taxas de mortalidade diminuíram drasticamente após a implantação do rastreamento populacional através do exame citopatológico, sobretudo nos países com um sistema de saúde organizado.<sup>3</sup> Porém, a formação de profissionais não supre a grande demanda de exames e os artefatos de colheita

e fixação do material refletem em aumento das taxas de resultados falso-negativos, prejudicando a sensibilidade do teste.<sup>4</sup>

Em 1996, o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a utilização da citologia em meio líquido (CML), a qual permite a leitura automatizada dos exames, principalmente devido à redução de artefatos e sobreposição celular. Várias publicações relatam que a CML, devido à adequada fixação e preservação da morfologia celular para avaliação citológica, apresenta percentual baixo de amostras insatisfatórias ou limitadas para análise, podendo aumentar a detecção de lesões precursoras de câncer de colo de útero.<sup>5-8</sup>

Ainda que a maior parte dos estudos aponte para as vantagens da CML sobre o baixo percentual de amostras insatisfatórias, menor tempo de leitura e a possibilidade da utilização da amostra para detecção do Papilomavírus humano (HPV) por método molecular, importantes estudos de meta-análise não mostraram diferença significativa em relação à sensibilidade de ambos os métodos.<sup>9,10</sup>

Há mais de 20 anos o Laboratório de Citologia Oncótica do Instituto Adolfo Lutz (LCO-IAL) realiza os exames colpocitológicos pela técnica de citologia convencional, de mulheres provenientes da região do Vale do Ribeira. De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), trata-se da região mais pobre do Estado de São Paulo,<sup>11</sup> e vários estudos mostram que a baixa condição socioeconômica é um fator de risco para o câncer de colo uterino.

A literatura aponta diferentes metodologias para estudos de comparação entre as técnicas de CC e CML, sendo possível realizar a coleta simultânea (*split sample*), coleta por uma ou outra técnica em diferentes pacientes (*vial to vial*) ou comparação entre dados históricos;<sup>12</sup> devendo ser adequada à realidade do estudo as limitações e vantagens de cada uma.

Atualmente a CML não faz parte do conjunto de procedimentos aprovados para reembolso no Sistema Único de Saúde (SUS), impossibilitando a comparação com outras estratégias de rastreamento sob a perspectiva do sistema público de saúde brasileiro. Existe a necessidade de publicação de mais dados sobre a utilização da CML no âmbito do SUS, visto que a literatura aponta poucos estudos com casuística acima de 2.000 casos.<sup>13-15</sup> Frente a esta realidade, nosso grupo desenvolveu o estudo para avaliar o desempenho técnico da citologia em meio líquido

em relação à citologia convencional e comparar o percentual das categorias diagnósticas dos exames citopatológicos, em mulheres atendidas pelo SUS, na Região do Vale do Ribeira.

## MATERIAL E MÉTODO

Todas as amostras são provenientes de Unidades de Saúde (US) prestadoras de serviço ao SUS, da DRS XII, região do Vale do Ribeira, Estado de São Paulo dos municípios de: Pedro de Toledo, Itariri, Miracatu, Registro, Jacupiranga, Sete Barras e Pariquera-Açu.

As frequências de diagnósticos de CC foram obtidas retrospectivamente, a partir do banco de dados do SISCOLO (Sistema de Informação do Câncer de Colo do Útero), no período de 2009 e 2010.

As amostras de CML foram obtidas prospectivamente, em 2011. Todas as amostras foram colhidas em meio líquido por profissionais das mesmas US, previamente treinados de acordo com as instruções do fabricante BD SurePath (*Becton Dickinson Indústrias Cirúrgicas Ltda, do segmento Diagnostic Systems*)<sup>16</sup> e encaminhadas para o Instituto Adolfo Lutz (IAL).

Em ambas as técnicas (CC e CML), as amostras foram triadas, montadas, identificadas e diagnosticadas segundo as normas de controle de qualidade interno do LCO-IAL.

A leitura das lâminas foi realizada conforme o protocolo de rotina, que inclui a revisão por três observadores dos exames positivos, suspeitos ou que atendem os critérios de risco clínico/morfológico e biomolecular do controle de qualidade interno.<sup>17</sup> Os profissionais do IAL que realizaram o exame microscópico das amostras já tinham experiência prévia com a CML, ainda assim, todos foram submetidos a treinamento específico oferecido pelo fabricante.

Foi realizada uma estimativa média do tempo gasto para a leitura das amostras confeccionadas pela técnica de CC e CML. Um mesmo profissional realizou em condições iguais, a leitura de 48 lâminas, cronometrando o tempo de cada leitura.

A nomenclatura utilizada para laudos citopatológicos foi o Sistema de Bethesda modificado, proposta pelo Instituto Nacional do Câncer/Sociedade Brasileira de Citopatologia,<sup>18</sup> com as categorias: insatisfatório para avaliação (material acelular ou hipocelular: < 10% de células no esfregaço; leitura prejudicada pela presença de sangue, piócitos, artefatos de dessecação, contaminantes externos e/ou intensa sobreposição celular em mais de 75% do esfregaço), negativo (dentro dos limites da normalidade ou alterações celulares benignas), atípicas de significado indeterminado de células escamosas possivelmente não neoplásica (ASC-US), atípicas de significado indeterminado de células escamosas não excluir lesão de alto grau (ASC-H), lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL), lesão intra-epitelial de alto grau (HSIL), lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL micro), carcinoma, atípicas de significado indeterminado de células glandulares possivelmente não neoplásica (AGC-US), atípicas de significado indeterminado de células glandulares não excluir lesão de alto grau (AGC-H) e adenocarcinoma *in situ* (Adeno *in situ*) e adenocarcinoma invasor.

Para avaliar diferenças entre as proporções de cada variável entre os períodos de 2009/2010 e 2010/2012 foi utilizado o teste-Z com 5% de significância<sup>19</sup>. Dessa forma, um p-valor abaixo de 0,05 indica diferenças estatisticamente significativas entre as proporções. A análise estatística foi realizada utilizando software

STATISTICA-versão 10 (Statsoft TULSA, OK, EUA).

Todas as pacientes foram previamente informadas sobre a pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Adolfo Lutz (nº 068/2010) de acordo com os padrões exigidos pela Declaração de Helsinki. As pacientes que não concordaram em participar do estudo foram submetidas ao exame pela técnica convencional sem qualquer prejuízo ao atendimento de rotina.

## RESULTADOS

No LCO-IAL, em 2009 e 2010, foram realizados 15.127 e 16.373 exames pela técnica de CC respectivamente, e em 2011, foram realizados 9.764 exames pela técnica de CML. A distribuição das frequências de diagnóstico está descrita na Tabela 1. Todos os casos com alterações celulares atípicas foram considerados como positivos.

A Tabela 2 mostra a comparação das frequências absoluta e relativa da comparação entre a técnica de CC (2009/2010) e a técnica de CML (2011). Foi observada diferença estatisticamente significativa entre as técnicas de CC e CML para o diagnóstico insatisfatório (3,50% para 0,25%), ASC-US (4,52% para 6,98%), AGC-US/H (0,54% para 0,26%) e para LSIL (1,82% para 3,48%). No entanto, para os diagnósticos negativo (88,70% para 88,18%), ASC-H (0,49% para 0,48%), HSIL (0,36% para 0,33%) e para o grupo contendo as variáveis HSIL microinvasor, carcinoma e adenoCa *in situ* (0,06% para 0,04%) não foi observada diferença estatística entre as proporções nos anos analisados.

**Tabela 1.** Distribuição dos diagnósticos dos exames citopatológicos cérvico-vaginais pela técnica de CC e pela técnica de CML, realizados no LCO-IAL, entre 2009 e 2011

Diagnóstico	2009 (CC)		2010 (CC)		2011 (CML)	
	N	%	N	%	N	%
Negativos	13.388	88,50	14.554	88,89	8.610	88,18
Positivos*	1.173	7,75	1.283	7,84	1.130	11,57
Insatisfatórios	566	3,74	536	3,27	24	0,25
<b>Total</b>	<b>15.127</b>	<b>100</b>	<b>16.373</b>	<b>100</b>	<b>9.764</b>	<b>100</b>

CC – citologia convencional

CML – citologia em meio líquido

Positivos\* - todos os casos com alterações celulares atípicas

**Tabela 2.** Comparação das frequências absoluta e relativa observadas nos diagnósticos citopatológicos cérvico-vaginais obtidos pela técnica de CC em 2009 e 2010 e pela técnica de CML em 2011, no LCO-IAL.

Diagnóstico	CC – 2009 e 2010		CML – 2011		p-valor
	N	%	N	%	
Insatisfatório	1.102	3,50	24	0,25	< 0,001*
Negativo	27.942	88,70	8.610	88,18	0,16
ASC-US	1.424	4,52	682	6,98	< 0,001*
ASC-H	155	0,49	47	0,48	0,90
AGC-US + AGC-H	171	0,54	25	0,26	< 0,001*
LSIL	574	1,82	340	3,48	< 0,001*
HSIL	112	0,36	32	0,33	0,66
HSIL micro + Carcinoma + Adeno <i>in situ</i>	20	0,06	4	0,04	0,46
<b>Total</b>	<b>31.500</b>	<b>100</b>	<b>9.764</b>	<b>100</b>	-

\*p-valor estatisticamente significativo

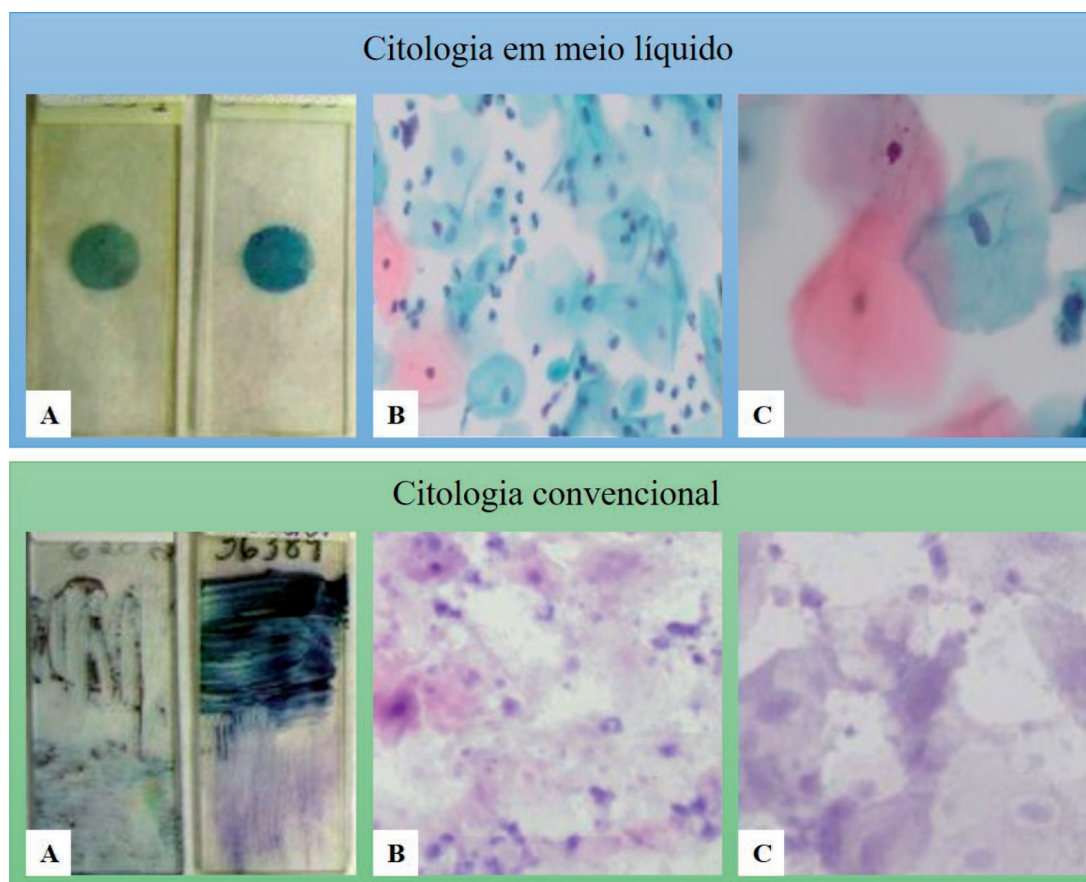
Com relação à avaliação técnica, o tempo médio de leitura para uma amostra confeccionada pela técnica de CC foi de 5 minutos e 4 segundos e para a CML foi de 3 minutos e 52 segundos; representando uma redução de 23,7% no tempo de leitura.

As causas de amostras insatisfatórias pela técnica de CC foram: 283 (28,2%) material hipocelular, 14 (1,4%) amostra hemorrágica, 230 (23,0%) numerosos piócitos, 443 (44,2%) artefatos de dessecação e 32 (3,2%) intensa

sobreposição celular. Pela técnica de CML, as causas distribuíram-se em: 21 (87,5%) material hipocelular, 1 (1,4%) amostra hemorrágica e 2 (8,3%) numerosos piócitos.

A Figura 1 mostra a comparação entre as técnicas, com relação ao aspecto macroscópico (comparação entre as áreas de concentração celular), aspecto microscópico com aumento de 100x e 400x (comparação entre a qualidade de coloração, fixação e definição das características morfológicas das células).





**Figura 1.** Comparação entre aspecto macroscópico (A) e microscópico em aumento de 100x (B) e 400x (C)

## DISCUSSÃO

Por reduzir os artefatos de confecção e fixação das amostras, nossos resultados demonstraram percentual significativamente menor de amostras insatisfatórias na técnica de CML quando comparado com a CC (0,25% *versus* 3,50%). Em meta-análise de Fontaine e cols. foi demonstrado percentual de insatisfatoriedade de 0,3% com o SurePath™ e 1,3% com o ThinPrep.®<sup>20</sup> Estudo prévio realizado no IAL em conjunto com pesquisadores do Hospital Pérola Byington demonstrou 1,3% de amostras insatisfatórias pela técnica de CML e 10,4% pela técnica de CC.<sup>8</sup> Harrison e cols. utilizando a mesma

metodologia de nosso estudo, demonstraram percentuais de amostras insatisfatórias de 1,3% e 11,8%, com as técnicas SurePath™ e convencional, respectivamente.<sup>21</sup> Ao analisarmos estes resultados, observa-se que o emprego da CML pode ser potencialmente vantajoso, principalmente nos locais em que o percentual de casos insatisfatórios com o método convencional é muito alto.

Nossos resultados demonstram que as etapas de fixação e confecção dos esfregaços foram responsáveis por mais de 70% das causas de amostras insatisfatórias na técnica de CC. Já com a CML, os raros casos de amostras

insatisfatórias foram relacionados, em sua maioria (87,5%), à hipocelularidade, que por muitas vezes, pode ser reflexo de condições fisiológicas à paciente (atrofia do epitélio) e não à falta de treinamento ou habilidade do profissional responsável pela coleta.

Em relação à detecção de alterações citológicas, observamos em nosso estudo um percentual significativamente maior com a CML dos diagnósticos de lesão intra-epitelial de baixo grau - LSIL (1,82% *versus* 3,48%) e atipia escamosa de significado indeterminado - ASC-US (4,52% *versus* 6,98%), sendo que para lesão intra-epitelial de alto grau – HSIL, não houve diferença significativa entre os dois métodos.

O estudo de Beerman e cols., no qual foram avaliados 86.469 exames sendo 35.315 em meio líquido, os autores sugerem haver maior sensibilidade da CML para detecção de lesões intra-epiteliais de alto grau no seguimento com biópsia, considerando como ponto de corte casos  $\geq$  ASC-US.<sup>22</sup> Em contra partida, outros estudos, como o de Siebers e cols. que avaliaram 89.784 exames, sendo 49.222 em CML e os restantes CC, não demonstrou diferença entre o desempenho de ambas as técnicas em relação ao valor preditivo positivo para as lesões precursoras do câncer do colo uterino em qualquer nível de estratificação<sup>23</sup>.

A avaliação do tempo médio gasto para a leitura de amostras de CC (5:04 minutos) e CML (3:52 minutos) mostrou redução de 23,7%. Tal fato corrobora dados de literatura, em que outros profissionais relatam preferência pela CML, pois permite o escrutínio mais rápido, aumentando a produtividade.<sup>24</sup>

Schiffman & Solomon afirmaram que as vantagens da CML não podem ser mensuráveis

pelo custo do teste apenas. Ainda que o custo desta técnica seja maior, há alguns benefícios que podem ser considerados como: a redução do tempo de coleta das amostras, redução no tempo de leitura do exame, maior identificação de alterações celulares, maior representatividade de células glandulares, melhor interpretação diagnóstica, redução de amostras insatisfatórias, e em casos de resultados equívocos ou discordantes com o exame histopatológico, possibilidade de realizar testes biomoleculares para detecção do HPV, sem precisar convocar a paciente.<sup>24</sup>

Ainda que, a exemplo de outros autores, não tenhamos encontrado diferença significativa na detecção precoce das HSIL entre os dois métodos, os demais benefícios observados, como a diminuição significativa das amostras insatisfatórias, aumento dos percentuais de LSIL e ASC-US e o menor tempo de leitura, representam vantagens que justificaram a implantação da CML para as mulheres atendidas pelo SUS, na região do Vale do Ribeira. Este estudo possibilitou a disponibilização de CML para a população do Vale do Ribeira a partir de 2013.

### Agradecimentos

Ao Emerson Ramos Nogueira e Fabíola Lorenzi Dergovics, pela participação nos procedimentos técnicos do estudo. Aos pesquisadores científicos do Instituto Adolfo Lutz (IAL) Camila Cardoso de Oliveira e Daniel Granato pela realização da análise estatística. À Teresa Hanai e Geni Lopes, da DRS XII do Vale do Ribeira, pelo apoio e colaboração no estudo. À Fundação de Apoio à Pesquisa (Fapesp) pelo financiamento do projeto.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Monsonego J, Bosch FX, Coursager P, Cox JT, Franco E, Frazer I. Cervical câncer control, priorities and new directions. *Int J Cancer*. 2004;108:329-33.
2. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2012. Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, RJ 2011. [2012 mai 16]. Disponível em: [http://www.inca.gov.br/estimativa/2012]
3. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence and mortality from cancer of the cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999;318:904-8.
4. Mattosinho de Castro Ferraz MG, Nicolaou MG, Stavale JN, Fochi J, Castelo A, Dores GB *et al*. Cervical biopsy-based comparisons of a new liquid-based thin-layer preparation with convencional Pap smear. *Diagn Cytopathol* 2004;30:220-6.
5. Hutchinson ML, Isenstein LM, Goodman A, Hurley AA, Douglass KL, Mui KK, *et al*. Homogeneous sampling accounts for the increased diagnostic accuracy using the ThinPrep® Processor. *Am J Clin Pathol* 1994;101:215-9.
6. Beerman H, van Dorst EB, Kuenen-Boumeester V, Hogendoorn PC. Superior performance of liquid-based versus conventional cytology in a population-based cervical cancer screening program. *Gynecol Oncol* 2009;112:572-6.
7. Ronco G, Cuzick J, Pierotti P, Cariaggi MP, Dalla Palma P, Naldoni C, Ghiringhello B, Giorgi-Rossi P, Minucci D, Parisio F, Pojer A, Schiboni ML, Sintoni C, Zorzi M, Segnan N, Confortini M. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial. *BMJ* 2007;335(7):1-7.
8. Longatto-Filho A, Pereira SMM, di Loreto C, Utagawa ML, Makabe S, Maeda MYS, Marques JA, Santoro CLF, Castelo A. DCD liquid-based system is more effective than conventional smears to diagnosis of cervical lesions: study in high-risk population with biopsy-based confirmation. *Gynecol Oncol* 2005;97:497-500.
9. Davey E, Barratt A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P, Saville AM. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(2):414-21.
10. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2008;111(1):167-77.
11. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. PNAD 2005: pesquisa nacional por amostra em domicílios. IBGE.
12. Stabile SAB, Evangelista DHR, Talamonte VH, Lippi UG, Lopes RGC. Estudo comparativo dos resultados obtidos pela citologia oncótica cérvico-vaginal convencional e pela citologia em meio líquido. *Einstein*. 2012; 10(4):466-72.
13. Alves VAF, Castelo A, Longatto-Filho A, Vianna MR, Namiyama G, Lorincz A *et al*. Performance of the DNA-Citoliq liquid-based cytology system compared with convencional smear. *Cytopathology* 2006;17:86-93.
14. Girianelli VR, Santos Thuler LC. Evaluation of agreement between conventional and liquid-based cytology in cervical cancer early detection based on analysis of 2,091 smears: experiences at the Brazilian National Cancer Institute. *Diagnostic Cytopathology* 2007;35:545-9.



15. Fregnani JHTG, Scapulatempo C, Haikel RL, Saccheto T, Campacci N, Mauad EC *et al.* Could alarmingly high rates of negative diagnoses in remote rural áreas be minimized with liquid-based cytology? Preliminar results from the RODEO study team. *Acta Cytologica* 2013;57(1):69-74.
  16. Protocolo do método manual BD SurePath™, Papanicolaou em meio líquido. *In:* BD Prepstain™ System: Guia resumido para treinamento técnico do usuário, 2008.
  17. Alves VAF, Lima MEN, Utagawa ML, Maeda MYS. Programa de controle de qualidade em citologia ginecológica do Instituto Adolfo Lutz: estratégias e análise crítica dos resultados de sua implantação-piloto. *Rev Ass Med Brasil* 1991;37(1):36-42.
  18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Nomenclatura Brasileira para laudos citopatológicos e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde. 3ª edição. Rio de Janeiro: INCA, 2012.
  19. Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research*. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC, 8ª ed., 611p.
  20. Fontaine D, Narine N, Naugler C. Unsatisfactory rates vary between cervical cytology samples prepared using ThinPrep and SurePath platforms: a review and meta-analysis. *BMJ Open* 2012;2(2).e000847. doi:10.1136/bmjopen-2012-000847
  21. Harrison WN, Teale AMJ, Jones SP, Mohammed MA. The impact of the introduction of liquid based cytology on the variation in the proportion of inadequate samples between GP practices. *BMC Public Health* 2007;7:191-5.
  22. Beerman H, van Dorst EB, Kuenen-Boumeester V, Hogendoorn PC. Superior performance of liquid-based versus conventional cytology in a population-based cervical cancer screening program. *Gynecol Oncol* 2009;112:572-6.
  23. Siebers AG, Klinkhamer PJ, Arbyn M, Raifu AO, Massuger LF, Bulten J. Cytologic detection of cervical abnormalities using liquid-based compared with conventional cytology: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008;112(6):1327-34.
  24. Schiffman M, Solomon D. Liquid-Based Cytology vs Conventional Cytology in Detecting Cervical Cancer-In reply. *JAMA*. 2010;303(11):1034-5.
- 
- 

**Correspondência/Correspondence to:**

Daniela Etlinger-Colonelli  
Avenida Dr. Arnaldo, 355 – 7º andar  
Cerqueira Cesar – São Paulo – Brasil  
CEP: 01246-902