

Frequência de diagnóstico de lesões do colo uterino por faixa etária em mulheres atendidas no Programa de Rastreamento Viva Mulher no período de 2004 a 2008

Review on the occurrence of uterine cervix lesions according to age group among women enrolled in the Viva Mulher – Prevention Program during the period from 2004 to 2008

RIALA6/1199

Luzia Setuko Umeda YAMAMOTO*¹, Sonia Maria Miranda PEREIRA¹, Daniela ETLINGER¹, Luciana Silva AGUIAR¹, Yuriko Ito SAKAI¹, Neuza Kasumi SHIRATA¹, Mariete dos Santos TEIXEIRA¹, Celso di LORETO¹

*Endereço para correspondência: Instituto Adolfo Lutz, Divisão de Patologia, Seção de Anatomia Patológica, Av. Dr. Arnaldo 355, 7º andar, CEP 01246-902, São Paulo, SP, Brasil, e-mail: lyamamot@ial.sp.gov.br

¹Seção de Anatomia Patológica, Divisão de Patologia, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, SP, Brasil.

Recebido: 01.04.2009 – Aceito para publicação: 28.04.2009

RESUMO

No presente estudo foi realizado o levantamento retrospectivo de diagnóstico citopatológico das lesões pré-neoplásicas e neoplásicas pela método de Papanicolaou e sua distribuição por faixa etária das mulheres atendidas no período de 2003 a 2008. Das 222.024 amostras analisadas, 3.674 (1,65%) foram classificadas como insatisfatórias, 206.439 (92,98%) foram negativas e 11.911 (5,36%) apresentaram algum tipo de atipias nucleares. Dentre as alterações epiteliais atípicas, 6.437 (54,04%) foram de ASC-US e 210 (1,76%) de ASC-H; 3.264 (27,40%) de LSIL; 1.279 (10,74%) de HSIL; 131 (1,10%) de SCC; 552 (4,63%) por AGC-US e 23 (0,19%) de AGC-H; 7 (0,06%) de AIS e 8 (0,07%) de ADENOCA. Quanto à ocorrência e distribuição dos diagnósticos de lesões intraepiteliais escamosas e glandulares, de acordo com a faixa etária em intervalos de 5 anos, foi observada maior frequência de diagnóstico de LSIL entre as mulheres mais jovens (15-25 anos) e os diagnósticos de ASC-US, ASC-H, AGC-US, HSIL, SCC e ADENOCA nas mulheres >50 anos de idade. As alterações glandulares, como AGC-H e AIS, ocorreram em mulheres na faixa etária entre 30-34 e 45-49 anos. Foram detectados dois (0,16%) casos de HSIL em pacientes <14 anos e em 51 (3,99%) pacientes na faixa entre 15-19 anos. Os dados da presente avaliação enfatiza a importância de campanhas orientativas, rastreamento e seguimento das pacientes para garantir a melhoria e a efetividade dos programas de prevenção.

Palavras-chave. rastreamento citológico, esfregaço cervical, método de Papanicolaou, faixa etária.

ABSTRACT

The retrospective study on cervico-vaginal smears analyzed by Papanicolaou (Pap) test at Instituto Adolfo Lutz – Division of Pathology, during the period from 2003 to 2008, was carried out. The diagnoses of pre-neoplastic and neoplastic lesions on Pap smears were analyzed, according to the age groups distribution. Of the 222,024 analysed samples, 3,674 (1.65%) were classified as unsatisfactory, 206,439 (92.98%) were negative and 11,911 (5.36%) presented abnormal cytology diagnoses. Of those with abnormal cytology, 6,437 (54.04%) were classified as ASC-US, 210 (1.76%) as ASC-H, 3,264 (27.40%) as LSIL, 1,279 (10.74%) as HSIL, 131 (1.10%) as SCC and 552 (4.63%) as AGC-US, 23 (0.19%) as AGC-H, 7 (0.06%) as AIS, and 8 (0.07%) were diagnosed as ADENOCA. The distribution of the squamous and glandular intraepithelial lesions diagnosis in the age group ranging at 5-year intervals, showed the major frequency of LSIL among younger women (15-25 years of age), and the diagnoses of ASC-US, ASC-H, AGC-US, HSIL, SCC and ADENOCA among >50 year- old women. The glandular variations as AGC-H and AIS occurred in women at of 30-34 and 45-49 age groups. Two (0.16%) women with HSIL were under 14 years of age, and 51 (3.99%) were from 15 to 19 years old. This study emphasizes the relevance in implementing the educational campaigns, the patients screening and follow-up protocols for assuring the improvement and the effectiveness of prevention programs.

Key words. cytology screening, cervical smears, Pap test, age group.

INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino é o segundo tipo de câncer mais comum entre as mulheres, sendo responsável pelo óbito de aproximadamente 230 mil mulheres por ano e sua incidência é cerca de duas vezes maior em países menos desenvolvidos comparado com os mais desenvolvidos¹. Aproximadamente 80% dessas mortes ocorreram nos países em desenvolvimento². Nos países desenvolvidos, onde os programas de rastreamento organizados foram implantados, a incidência de câncer cervical tem diminuído. Entretanto nos países em desenvolvimento ou subdesenvolvidos que não têm acesso a programas de rastreamento efetivos, o câncer cervical ainda é um dos maiores problema de saúde^{2,3}. Desde 1998, o Ministério da Saúde segue recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS) que propõe um exame citológico cervical (Papanicolaou) a cada três anos em mulheres de 25 a 59 anos de idade⁴.

O rastreamento populacional abrangente e constante pelo exame de Papanicolaou está associado a uma redução da mortalidade em mais de 70% em relação às populações fora da cobertura⁵. Provavelmente este efeito se deve ao grande número de mulheres nas quais foi detectada doença em estádios mais precoces, em que as chances de cura são maiores, como: lesão intra-epitelial de baixo grau (LSIL), lesão intra-epitelial de alto grau (HSIL), atípicas escamosas ou glandulares de significado indeterminado nas quais não se pode afastar lesão de alto grau (ASC-H e ASG-H, respectivamente) ou adenocarcinoma *in situ* (AIS)⁶.

O exame de Papanicolaou tem sido a principal ferramenta na prevenção de câncer cervical há mais de cinquenta anos, o que proporcionou quedas expressivas na incidência e mortalidade por esta doença em muitos países⁷. Essa tendência foi atribuída aos programas de rastreamento por este método difundido em muitos países. A acurácia deste exame em detectar anormalidades citológicas tem sido bastante questionada por apresentar sensibilidade bastante variável (30% a 87%) e especificidade entre 86% e 100%⁸, pelo método convencional. A real sensibilidade é de aproximadamente 60% em programas de rastreamento rotineiro⁹.

Para melhorar o desempenho dos exames citopatológicos é necessário implementar programas de controle de qualidade interno (CQI) e externo na rotina diagnóstica, com o objetivo de reduzir resultados falso-negativos^{10,11}. O CQI deve compor um conjunto de ações

sistematizadas e realizadas regularmente, que abrange o monitoramento da adequabilidade da amostra, revisão hierárquica dos esfregaços e revisão dos casos negativos. A revisão dos esfregaços pela metodologia do roteiro de critérios de risco (RCR) avalia as informações clínicas relevantes, antecedentes e sintomas que podem ser associados aos riscos para lesões cervicais^{12,13}. A técnica de revisão dos esfregaços prévios negativos é o método CQ recomendado pela Academia Internacional de Citologia¹⁴ e, no Brasil, o Monitoramento Externo de Qualidade (MEQ) foi elaborado a partir de recomendações do Instituto Nacional do Câncer (INCA), com intuito de oferecer aos laboratórios da Rede Pública uma avaliação de desempenho nos diagnósticos citológicos do colo uterino e fornecer fomentos para educação continuada¹⁵.

O Programa de Prevenção do câncer de colo uterino tem sido uma estratégia bastante eficaz para o rastreamento do câncer cervical. O objetivo deste estudo foi avaliar a distribuição dos diagnósticos citopatológicos das lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo uterino, por faixa etária, pertencentes à rotina do Setor de Citologia Oncótica do Instituto Adolfo Lutz.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado levantamento retrospectivo dos diagnósticos pelo método de Papanicolaou em esfregaços cérvicovaginais, provenientes de mulheres que realizaram exames pelo Sistema Único de Saúde (SUS), no período de novembro de 2003 a outubro de 2008 avaliados pelo Setor de Citologia Oncótica da Divisão de Patologia, no Instituto Adolfo Lutz. As amostras foram coletadas com espátula de Ayre e/ou *citobrush*, fixadas em polietilenoglicol (Carbowax), nas Unidades de Saúde, e coradas pelo Método de Papanicolaou em nosso laboratório. A classificação utilizada para o diagnóstico dos exames de Papanicolaou no período de 2004 a 2006, foi de acordo com o *Bethesda System*, 2001. A partir de 2007, por recomendação do Instituto INCA, passou-se a utilizar a Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e condutas preconizadas¹⁶. Com a nova nomenclatura, foram incluídas as subdivisões das atípicas escamosas/glandulares de significado indeterminado (ASC-US; AGC-US), não se podendo excluir lesão de alto grau (ASC-H/AGC-H) respectivamente.

Neste período de cinco anos, 222.024 amostras cérvicovaginais foram submetidas à avaliação pré-analítica sobre a adequabilidade da amostra para análise segundo

critérios recomendados pelo Ministério da Saúde (MS)¹² e pelos critérios estabelecidos no laboratório. A avaliação analítica inclui os diagnósticos descritivos como: dentro dos limites da normalidade/ alterações celulares benignas reativas ou reparativas; ou classificadas como atípicas em diferentes graus. Em todos os casos foi avaliada também a microbiologia.

Para garantia da qualidade dos diagnósticos citopatológicos, o Setor de Citologia Oncótica realiza revisão das amostras como rotina, há mais de 15 anos pelo CQI através da metodologia RCR com considerações clínicas relevantes e citológicas, segundo recomendação do INCA¹² e revisão de 10% (R10%) dos diagnósticos negativos selecionados aleatoriamente^{14,15}. Pela metodologia do RCR, foram selecionadas amostras com base nas considerações clínicas da requisição de solicitação do exame: amostras consideradas inadequadas para análise; amostras com diagnósticos suspeitos entre outras. Também foram realizadas revisões de esfregaços cervicais prévios negativos em mulheres com diagnóstico de ASC-H, HSIL, SCC, AGC-H, AIS, ADENOCA e SCC¹⁴. Os diagnósticos provenientes de mulheres com idade <14 anos a >50 anos e inclusive as sem idade (s/idade) do período de 2004 a 2006, foram compilados por faixa etária em intervalos de cinco anos, analisados conforme a distribuição e comparados ano/ano.

RESULTADOS

No total de 222.024 amostras analisadas no período de novembro de 2003 a outubro de 2008, a classificação das amostras foi: 3.674 (1,65%) insatisfatórias, com variação de 0,59% (2005) a 2,82% (2008); 206.439 (92,38%) negativas, com variação de 89,23% (2008) a 94,42% (2005) e 11.911 (5,37%) com algum grau de atipia nuclear (Tabela 1). Dentre os 11.911 casos com alterações epiteliais atípicas, 6.647 (54,04%) apresentaram atipias escamosas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas (ASC-US) e 210 (1,76%) mostraram atipias escamosas de significado indeterminado, nas quais não se pode afastar lesão de alto grau (ASC-H); 3.264 (27,40%) lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL), 1.279 (10,74%) lesão intraepitelial de alto grau (HSIL); 131 (1,10%) carcinoma de células escamosas (SCC); 552 (4,63%) atipias glandulares de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas ou (AGC-US), 23 (0,19%) atipias glandulares de significado indeterminado, nas quais não se pode afastar lesão de alto grau (AGC-H),

7 (0,06%) adenocarcinoma in situ (AIS) e 8 (0,07%) adenocarcinoma (ADENOCA) (Tabela 2).

A distribuição dos diagnósticos das lesões intraepiteliais escamosas e glandulares, por faixa etária com intervalos de 5 anos, apresentou maior frequência entre LSIL nas mulheres mais jovens (17,25%, 22,79% e 16,91%) no intervalo entre 15-29 anos de idade respectivamente e os casos de ASC-US, ASC-H, HSIL, SCC, AGC-US e ADENOCA nas mulheres > 50 anos. Já as alterações glandulares como AGC-H e AIS foram detectadas em mulheres na faixa etária entre 30-34 e 45-49 anos. Foram detectados 2 (0,16%) casos de HSIL em pacientes <14 anos e 51 (3,99%) casos na faixa etária entre 15-19 anos.

O CQI revisou neste período de cinco anos 21% das amostras citopatológicas, sendo que 9% foi pela técnica de R10% e 12% pelo RCR.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Nos países em desenvolvimento o câncer cervical ainda é um problema de saúde pública. Provavelmente isso se deve a limitações de recursos ou programas de rastreamentos deficientes, tornando difícil a identificação do grupo etário alvo para cobertura desses programas¹⁷. No Brasil, após a implantação do Programa “Viva Mulher” em 1998, o INCA exerce um importante papel na elaboração de normas e rotinas, bem como gera planejamento estratégico para o programa¹⁸.

Apesar das controvérsias nos últimos anos, sobre a sensibilidade e especificidade do método de Papanicolaou em programas de rastreamento⁸, este ainda tem demonstrado ser eficaz na prevenção do câncer de colo uterino. Para garantir a eficácia dos resultados dos exames citopatológicos, foi realizada a rejeição da amostra na fase pré-analítica segundo critérios recomendados pelo MS¹²; utilizamos também critérios estabelecidos pelo Setor de Citologia Oncótica¹⁹, implementados a partir do programa de controle de qualidade interno e externo, bem como a capacitação e treinamento de novas metodologias²⁰. O CQI realizado pela metodologia do RCR é considerado mais sensível do que a revisão aleatória de 10% na otimização em detectar lesões precoce do câncer do colo do útero^{10,13}.

No período analisado, amostras insatisfatórias foram detectadas em 1,65% dos casos. Em estudo anterior, os autores relatam 2,54% de amostras insatisfatórias no período de 2005 a 2007, nas quais as principais causas foram:

Tabela 1. Distribuição dos 222.024 diagnósticos citopatológicos cervicovaginais realizados no Setor de Citologia Oncótica do Instituto Adolfo Lutz - SP, no período de nov. 2003 a out. 2008

	2004		2005		2006		2007		2008		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Insatisfatório	724	1,129	352	0,592	1120	2,653	765	2,478	713	2,817	3674	1,655
Negativo	60254	93,949	56178	94,425	39168	92,782	28254	91,529	22585	89,234	206439	92,980
ASC-US	1505	2,347	1668	2,804	1086	2,573	973	3,152	1205	4,761	6437	2,899
ASC-H	0	0	0	0	0	0	72	0,233	138	0,545	210	0,095
LSIL	912	1,422	853	1,434	588	1,393	510	1,652	401	1,584	3264	1,470
HSIL	529	0,825	286	0,481	157	0,372	157	0,509	150	0,593	1279	0,576
SCC	65	0,101	32	0,054	14	0,033	9	0,029	11	0,043	131	0,059
AGC-US	141	0,220	121	0,203	79	0,187	114	0,369	97	0,383	552	0,249
AGC-H	0	0	0	0	0	0	14	0,045	9	0,036	23	0,010
AIS	2	0,003	2	0,003	1	0,002	1	0,003	1	0,004	7	0,003
ADENOCA	3	0,005	3	0,005	2	0,005	0	0	0	0	8	0,004
Total	64135	100	59495	100	42215	100	30869	100	25310	100	222024	100

Tabela 2. Distribuição dos 11.911 diagnósticos citopatológicos cervicais com alterações atípicas, realizados no Setor de Citologia Oncótica do Instituto Adolfo Lutz - SP, por faixa etária de intervalos de cinco anos

	ASC-US		ASC-H		LSIL		HSIL		SCC		AGC-US		AGC-H		AIS		ADENOCA			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
< 14	23	0,36	0	0	26	0,80	2	0,16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
15-19	523	8,12	8	3,81	563	17,25	51	3,99	0	0	15	2,72	1	4,35	0	0	0	0	0	
20-24	916	14,23	21	10,00	744	22,79	123	9,62	0	0	24	4,35	2	8,70	0	0	0	0	0	
25-29	878	13,64	27	12,86	552	16,91	193	15,09	5	3,82	47	8,51	2	8,70	0	0	0	0	0	
30-34	691	10,73	22	10,48	416	12,75	214	16,73	7	5,34	70	12,68	5	21,74	2	28,57	0	0	0	
35-39	680	10,56	23	10,95	316	9,68	179	14,00	16	12,21	79	14,31	2	8,70	1	14,29	0	0	0	
40-44	631	9,80	22	10,48	233	7,14	178	13,92	19	14,50	87	15,76	2	8,70	1	14,29	0	0	0	
45-49	570	8,86	13	6,19	180	5,51	88	6,88	15	11,45	81	14,67	6	26,09	2	28,57	0	0	0	
> 50	1505	23,38	74	35,24	222	6,80	243	19,00	67	51,15	146	26,45	3	13,04	1	14,29	7	87,50	0	
s/ idade	20	0,31	0	0	12	0,37	8	0,63	2	1,53	3	0,54	0	0	0	0	1	12,50	0	
Total	6437	100	210	100	3264	100	1279	100	131	100	552	100	23	100	7	100	8	100	8	100

artefato de dessecamento, presença de piócitos, material insuficiente, presença de sangue e superposição celular¹⁹.

Neste estudo, observou-se que a frequência de LSIL foi maior na faixa etária entre 20 a 24 anos (22,79%), que corrobora os dados da literatura em que as lesões de baixo grau se concentram nas faixas etárias entre 15 a 29 anos, com aumento significativo na faixa de 20 a 24 anos, não priorizada pelo Programa^{21,22,23}. A classificação ASC-H foi introduzida pelo Sistema de Informação do câncer do colo do útero (SISCOLO) a partir de 2006 e compilados a partir de 2007¹⁸; nestes dois anos foram detectadas estas alterações em 0,09% dos casos; estudos anteriores relatam taxa de 0,3% de ASC-H^{22,24}. Barret et al.²⁴ observaram que em 72% das pacientes com diagnóstico de ASC-H, apresentaram correlação cito-histológica de HSIL confirmando assim, a associação desta categoria diagnóstica com o risco para câncer cervical.

Alguns autores relatam que a taxa de exames com anormalidades é menor nas mulheres com maior idade^{25,26}. Em nosso estudo, os diagnósticos mais frequentes nas mulheres acima de 50 anos foram de ASC-US/H, AGC-US, HSIL, SCC e ADENOCA. Estes achados enfatizam a importância da realização do exame de Papanicolaou periódico em mulheres na perimenopausa, devido à proporção significativa de lesões precursoras desenvolvidas neste grupo de idade^{6,17}.

O conjunto dos achados diagnósticos através de lesões em fases iniciais, consideradas precursoras do câncer do colo de útero, desempenha importante papel no processo de evolução da doença¹⁷. Resultados indicam que tais lesões estão se apresentando mais frequentemente em mulheres mais jovens (25 anos)^{23,27}. Em nossa casuística são relatados dois casos de HSIL em pacientes <14 (0,16%) e 51 (3,99%) na faixa etária entre 15-19 anos. Em estudo anterior Yamamoto et al.²¹ relataram 0,25% e 3,62% respectivamente nestas mesmas faixas etárias. Os resultados do presente estudo mostram que a frequência dos diagnósticos atípicos vem aumentando progressivamente ao longo dos últimos anos, e em maior proporção na população mais jovem; as lesões escamosas de alto grau (ASC-H, HSIL, SCC) são mais frequentes nas mulheres > 50 anos. Já as lesões glandulares de alto grau (AGC-H e AIS) aparecem predominantemente nas mulheres da faixa etária entre 30-34 anos (Tabela 2). Os dados apontam que a realização periódica do exame de Papanicolaou ainda é o melhor meio para a detecção de lesões pré-neoplásicas, mesmo com as limitações de cobertura populacional de rastreamento^{20,21,22,23}. Por outro lado, estudiosos de países

desenvolvidos tecem críticas severas quanto à sensibilidade limitada do método citológico¹⁷.

Alguns tipos de Papilomavirus humano (HPV), nos últimos anos, têm sido responsabilizados pelo desenvolvimento de neoplasias nas regiões que comumente infectam, compreendendo na mulher, principalmente a região genital. Estudos recentes utilizando técnicas de biologia molecular demonstram presença do DNA-HPV (tipos 16 e 18) em mais de 99,7% dos casos de câncer cervical e atualmente já está bem estabelecido que a infecção pelo HPV é o fator central e causal do câncer do colo do útero²⁸. A transmissão do HPV ocorre através do contato sexual, sendo assim, é de extrema importância educar a população quanto ao modo de transmissão. Para isso é necessário enfatizar os métodos preventivos, bem como os comportamentos de risco. A educação visa tanto a prevenção quanto à detecção precoce da doença^{28,29}.

Concluimos que o método de Papanicolaou é importante ferramenta para a detecção do câncer de colo uterino, principalmente quando realizado sob rigoroso controle de qualidade interno e externo. Nossos dados reforçam a necessidade de campanhas orientativas, *follow-up* das pacientes e planejamento de futuras ações para a melhoria e efetividade dos programas de prevenção das doenças sexualmente transmissíveis.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativas da incidência e mortalidade do câncer no Brasil. 2008, Rio de Janeiro [acesso em 24/04/09]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativas/2008/>
2. Ferlay JFB, Pisaniand P, Parkin DM. GLOBOCON 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase N° 5, Version 2.0 Lyon: IARC Press, 2004.
3. WHO. Control of cancer of cervix uteri. A WHO meeting. Bull WHO 1986; 64: 761-9.
4. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Consenso de periodicidade e faixa etária no exame de prevenção do câncer cérvico-uterino, 1988. Rev Bras Cancerol. 1989; 35(1/2):77.
5. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. Lancet. 2004; 364(9430): 249-58.
6. Calazan C, Luis RR, Ferreira I. O diagnóstico do cancer do colo uterino invasor em um Centro de Referência Brasileiro: Tendência temporal e potenciais fatores relacionados. Rev Bras Cancerol. 2008; 54(4): 325-31.

7. Hankey BF, Ries LA, Edwards BK. The surveillance, epidemiology, and end results program. A National Resource. *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prev*. 1999; 8: 1117-21.
8. Nanda K, Mccrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, Matchar DB. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities. *Ann Intern Med*. 2000, 132(10): 810-9.
9. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol*. 1995; 141: 680-9.
10. Renshaw AA. Accurate and precise methodologies for routine determination of false-negative rate of Papanicolaou smear screening. *Cancer Cytopathol*. 2001; 93: 86-92.
11. Ferraz MGMC, Agnol MD, di Loreto C, Pirani WM, Utgawa ML, Pereira SMM, Sakai YI, Feres CL, Shih LWS, Yamamoto LSU, Rodrigues ROL, Shirata NK, Longatto-Filho A. 100% rapid rescreening for quality assurance in a quality control program in a public health cytology laboratory. *Acta Cytol*. 2005; 49(6): 639-43.
12. Ministério da Saúde. Prevenção do câncer do colo do útero. Manual Técnico para Laboratórios. Brasília (DF); 2002.
13. Tavares SBN, Amaral RG, Manrique EJC, Sousa NLA, Albuquerque ZBP, Zeferino LC. Controle de qualidade em citopatologia cervical: revisão de literatura. *Rev Bras Cancerol*. 2007; 53(3): 355-64.
14. CLIA 88: Centers for Disease Control: regulations for implementing clinical laboratory improvement of 1988: A summary. *J Am Med Assoc*. 1992; 267: 1725-34.
15. Pereira SMM, Ramos DEL, Yamamoto LSU, Shirata NK, di Loreto C, Ferraz MGMC, Longatto-Filho A e grupo de cols. Monitoramento externo de qualidade em citopatologia cervical e o reflexo na rotina dos laboratórios da rede pública. *DST – J bras Doenças Sex Transm* 2006; 18(3): 172-7.
16. Instituto Nacional do Câncer/Ministério da Saúde. Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde. *J Bras Patol Med Lab*. 2006; 42(5): 351-73.
17. Gupta S, Sodhani P, Halder K, Chachra KL, Singh V, Sehgal A. Age trends in pre-cancerous and cancerous lesions of the uterine cervix in a cytology screening program: what should be the target age group for a major thrust of screening in resource-limited settings. *Cytopathol* 2008; 19: 106-10.
18. Instituto Nacional de Câncer. Implantando o Viva Mulher – Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama. Rio de Janeiro (Brasil): Instituto Nacional de Cancer; 2001.
19. Ducatti C, Ramos DEL, Gomes LP, Aguiar LS. Não-conformidades em exames citopatológicos: um problema no diagnóstico precoce do câncer de colo uterino. *J Bras Patol Med Lab*. 2008; 44(2): 116.
20. Pereira SMM, Yamamoto LSU, di Loreto C, Silva LA, Makabe S, Marques JA, Maeda MYS, Santoro CL, Utgawa ML, Longatto-Filho A. O impacto do diagnóstico citológico de atipias indeterminadas no Sistema Público de Saúde. *DST – J bras Doenças Sex Transm* 2005; 17(4): 251-4.
21. Yamamoto LSU, Saito S, Pereira SMM, Utgawa ML, Longatto-Filho A. Uterine Cytopathology in a public health laboratory: impact from 20 years data (1984-2003). *Rev Inst Adolfo Lutz*. 2006; 65(2): 141-5.
22. Etlinger DLR, Pereira, SMM, Oikawa KF, Marin AC, Araujo RS, Souza CJ, Yamamoto LSU. Campanha de prevenção de câncer cervical: estudos no Instituto Adolfo Lutz mostram a necessidade de avaliação na faixa etária. *Rev Inst Adolfo Lutz*. 2008; 67(1): 64-8.
23. Cabral MDB, Feitosa TMP, Figueiredo RM, Almeida RT. Análise do rastreamento do câncer do colo do útero no Estado do Rio de Janeiro. 2008. 21º Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica.
24. Barret D, Schepansky A, Capstick V, Johnson G, Steed H, Faught W. Atypical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H): A result not to be ignored. *Gynecol*. 2006; 1095-8.
25. Rader AE, Rose PG, Rodriguez M, Mansbacher S, Pitlik D, Abdul-Karim FW. Atypical squamous cells of undetermined significance in women over 55. Comparison with the general population and implications for management. *Acta Cytol* 1999; 43(3): 357-62.
26. Kaminski PF, Stevens CWJ, Wheelock JB. Squamous atypia on cytology. The influence of age. *J Reprod Med*. 1989; 34: 617-20.
27. Longatto-Filho A, Etlinger D, Gomes NS, Cruz SV, Cavalieri MJ. Frequencia de esfregaços cervico-vaginais anormais em adolescentes e adultas: revisão de 308.630 casos. *Rev Inst Adolfo Lutz*. 2003; 62(1): 31-4.
28. Ault KA. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2006; 14: 40470.
29. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and role of human papillomavirus infection. *Can Med Assoc J*. 2001; 164(7): 1017-25.