

Estudo retrospectivo dos diagnósticos cito-histopatológicos nas atipias de significado indeterminado

Retrospective study on cyto-histological diagnoses in the atypical squamous cells of undetermined significance

RIALA6/1200

Neuza Kasumi SHIRATA^{1*}, Carla DUCATTI¹, Luzia Setuko Umeda YAMAMOTO¹, Sonia Maria Miranda PEREIRA¹, Daniela ETLINGER¹, Luciana Silva AGUIAR¹, Yuriko Ito SAKAI¹, Celso di LORETO¹

*Endereço para correspondência: Seção de Anatomia Patológica, Divisão de Patologia, Instituto Adolfo Lutz, Av. Dr. Arnaldo, 355, 7º andar, CEP 012246-902, São Paulo, SP, Brasil, e-mail: shirata86@hotmail.com

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

Recebido: 01.04.2009 – Aceito para publicação: 30.04.2009

RESUMO

No presente estudo foi avaliada a história de realização dos exames citológicos (EC) prévios e posteriores com diagnóstico citológico de células escamosas atípicas (ASC) e sua correlação com os resultados de exames de biópsias. Para tanto, foi realizado o estudo retrospectivo, de 60 casos de EC cérvico-vaginais com diagnóstico de ASC e biópsias correlatas, os exames prévios e posteriores de ASC e a periodicidade de exames realizados. Das 60 análises selecionadas, 57 apresentaram diagnóstico citológico anterior de ASC-US (possivelmente não neoplásico), 30 (52,6%) foram negativos no exame de biópsia, 16 (28,1%) de NIC 1, 11 (19,3%) com diagnósticos discrepantes acima de 2 graus; 3 (100%) casos de ASC-H (não se pode afastar lesão de alto grau) foram NIC 1 na biópsia. Dentre os 60 casos, 44 (73,3%) que tiveram exames anteriores, 14 (23,3%) eram positivos; 53 (88,3%) que fizeram EC posteriores à biópsia, 10 (16,7%) eram positivos. Quanto à periodicidade dos exames, 26 (43,3%) realizaram o exame com intervalo de até 1 ano, 29 (48,3%) de 1 a 3 anos, 1 (1,7%) em intervalo maior que 3 anos. De acordo com os achados observados neste estudo, os diagnósticos citológicos de ASC, quando comparado com os exames da biópsia, estavam mais frequentemente associados às alterações morfológicas reacionais. Estes dados mostram o valioso papel da correlação cito-histológica, uma vez que a execução apenas do seguimento citológico pode ser insuficiente para obter o diagnóstico morfológico. É salientada, ainda, a necessidade de efetuar o exame de acompanhamento de seis em seis meses, para realizar o controle evolutivo dessas atipias, bem como para auxiliar na conduta terapêutica das pacientes.

Palavras-chave. ASC, diagnóstico citológico, exame de Papanicolaou, neoplasia intraepitelial cervical, correlação cito-histológica

ABSTRACT

The history of the previous and the later Papanicolaou smears results with diagnosis of atypical squamous cells (ASC) and its correlation with respective biopsies was retrospectively analyzed. The previous and the later exams which resulted as diagnoses of ASC by cytologic test were investigated, and also the examinations periodicity. Of 60 selected cases of ASC with correlated biopsy results, 57 had the first cytologic diagnosis of ASC-US (undetermined significance) and 3 had ASC-H (cannot exclude high grade lesion) diagnosis. Of 57 cases, 30 (52.6%) were negative on biopsy, 16 (28.1%) had a diagnosis of NIC 1, and 11 (19.3%) presented diagnose discrepancies above 2 degrees. Among ASC-H (100%) all the cases were diagnosed as NIC 1 on biopsy. Of 60 cases, 44 (73.3%) cases who had previous examinations results, 14 (23.3%) were positive. Among patients who had the later cytology exams, 53 (88.3%) had cytologic examinations after being biopsied, and 10 (16.7%) were positive. Concerning the examinations periodicity, 26 (43.3%) were examined 1- year interval, 29 (48.3%) at 1 to 3-year interval, and one (1.7%) at a period longer than three years. According to the observed findings the ASC diagnoses were frequently associated with reactional morphologic changes, showing the relevance in carrying out the cyto-histological correlation, since performing cytological follow up only it should be insufficient for adequately managing the patients. It is emphasized the importance in conducting ASC patients follow up every 6 months for assessing the evolutionary control of these atypias and for guiding the introduction of an adequate treatment protocol.

Key words. ASC, cytologic diagnoses, Pap test, cervical intraepithelial neoplasia, cyto-histological correlation

INTRODUÇÃO

O câncer de colo do útero é uma neoplasia com alta prevalência e incidência, apresentando um dos mais altos potenciais de prevenção e cura, quando diagnosticado e tratado precocemente. Sua incidência é maior em países menos desenvolvidos, quando comparado aos mais desenvolvidos, sendo evidente na faixa etária de 20 a 29 anos, e o risco aumenta na faixa etária de 45 a 49 anos^{1,2,3}.

O câncer de colo uterino é o terceiro câncer mais comum no mundo, estimando-se a detecção de mais de 471.000 casos novos anuais. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), no Brasil, estimou-se 18.680 novos casos de câncer de colo do útero em 2008, com um risco estimado de 19 casos a cada 100 mil mulheres¹.

A relação entre o câncer cervical e a infecção por Papilomavírus humano (HPV) já está bem estabelecida. Sabe-se hoje que para o surgimento do câncer do colo de útero, é necessária a presença da infecção por um dos 15 tipos existentes de HPV de alto risco, sendo os tipos 16 e 18 os mais prevalentes. O DNA do HPV de alto risco é detectado na maioria dos espécimes (92,9% a 99,7%) de câncer cervical invasivo^{4,5,6}.

O exame citopatológico convencional (Papanicolaou) foi introduzido no Brasil na década de 1950, sendo a principal estratégia utilizada em programas de rastreamento voltados ao controle do câncer do colo do útero. Segundo a Organização Mundial da Saúde, estudos demonstram que, em mulheres entre 35 e 64 anos, depois de um exame citopatológico negativo, o exame subsequente pode ser realizado a cada três anos, com a mesma eficácia da realização anual. No Brasil, o INCA, em 1998, definiu que o exame citológico deverá ser realizado em mulheres de 25 a 60 anos, ou mesmo antes dessa faixa etária, nas mulheres com vida sexual ativa, uma vez por ano e, após dois exames anuais consecutivos negativos, a cada três anos. Para as mulheres que compreendem outra faixa etária, é feito o agendamento do exame quando indicado^{5,6}.

Apesar do sucesso na prevenção do câncer cervical nos países onde há eficientes programas de rastreamento, um dos maiores problemas que os laboratórios de citopatologia enfrentam em sua rotina são as altas taxas de resultados falso-negativos. Estudos têm demonstrado que resultados falso-negativos variam de 6% a 56% e as principais causas de erros estão relacionadas à coleta, erros de escrutínio e de interpretação dos diagnósticos. O câncer cervical ocorre com maior frequência em mulheres que

nunca fizeram o rastreamento, mas, um estudo realizado no Reino Unido detectou que 47% dos casos de câncer cervical invasivo ocorreram em mulheres que apresentaram resultados negativos em citologias recentes e com uma história de *screening* aparentemente adequada^{7,8}.

Em 2005, segundo o INCA, apenas seis estados brasileiros e o Distrito Federal apresentaram 100% dos seus municípios com taxas de exames insatisfatórios menores que 5%, padrão mínimo de qualidade estabelecido pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). Outro indicador é o índice de atipias em células escamosas de significado indeterminado (ASC), que vem crescendo nos últimos anos, chegando, em 2005, a 46,9% dos exames positivos^{9,10}.

O ASC encontra-se nos novos termos criados pelo Sistema Bethesda para melhoria de comunicação entre o serviço de citopatologia e o clínico. São definidas como alterações morfológicas mais marcantes que as esperadas para alterações reativas, mas que quantitativamente e qualitativamente não são suficientes para o diagnóstico de lesão intraepitelial escamosa^{6,11,12}.

O diagnóstico de ASC é de difícil interpretação, e na histologia é traduzida em várias possibilidades, desde o achado de normalidade até carcinoma escamoso invasor, não havendo, portanto, uma correlação direta entre o diagnóstico citológico e uma lesão histológica. Sua correlação com lesões histológicas graves é muito baixa: cerca de 5% a 15% das mulheres com ASC apresentam neoplasia intraepitelial cervical grau 3 (NIC 3), e cerca de 0,1% pode estar associado à presença de uma neoplasia. É importante salientar que 20 a 40% das pacientes com diagnóstico de ASC terão NIC associado^{11,12,13,14, 15}.

Devido a subjetividade envolvida na interpretação das ASC, o seguimento das pacientes e a correlação cito-histológica é de suma importância para a garantia de qualidade dos exames citopatológicos^{13,16}. O exame histológico, realizado em biópsia cervical obtida na colposcopia, é aceito como o “padrão-ouro” para o diagnóstico do câncer cervical^{7,17,18}.

Novos métodos de rastreamento, como testes biomoleculares para detecção do DNA do HPV e exames citológicos em meio líquido são apontados, em vários estudos, como eficazes na redução das taxas de mortalidade por câncer do colo do útero, mas no Brasil, ainda é preconizado como teste primário a citologia convencional^{7,14,19,20,21}.

O presente estudo teve como objetivo analisar a história de realização de exames citológicos prévios

e posteriores com diagnóstico citológico de ASC e sua correlação com as biópsias.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados retrospectivamente 60 casos de exames citopatológicos cérvico-vaginais provenientes do SUS (Sistema Único de Saúde), com diagnóstico citopatológico de ASC (ASC-US e ASC-H), no período de 2002 e 2008, pertencentes ao Setor de Citologia Oncótica do Instituto Adolfo Lutz (SCO-IAL).

As amostras cérvico-vaginais foram coradas pelo método de Papanicolaou e classificadas segundo nomenclatura do Sistema de Bethesda. A partir de 2007, por recomendação do Instituto INCA passou-se a utilizar a Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e condutas preconizadas²². Todos os 60 casos apresentavam biópsias correlatas. Os cortes histopatológicos foram corados pelo método de Hematoxilina & Eosina e classificados de acordo com os critérios definidos pela Organização Mundial de Saúde²³.

Os casos foram selecionados do banco de dados do Sistema de Informação do Controle de Câncer de Colo Uterino – Ministério da Saúde (SISCOLO).

Foram coletados do SISCOLO informações como a idade das pacientes, periodicidade da realização de exames, resultados histopatológicos, bem como os resultados citológicos anteriores e posteriores ao diagnóstico citológico de ASC e biópsia.

Para este estudo, os diagnósticos histopatológicos foram utilizados como padrão-ouro.

RESULTADOS

A média de idade das pacientes pertencentes a este estudo foi de 33 anos, variando de 18 a 73 anos.

A Tabela 1 demonstra a correlação cito-histológica dos casos de ASC. Dos 60 casos selecionados com biópsia correlata, 57 tiveram diagnóstico citológico de ASC-US e 3 de ASC-H. Foram observados que dos 57 casos de ASC-US, 30 (52,6%) foram negativos na biópsia, 16 (28,1%) tiveram diagnóstico de NIC 1 e 11 (19,3%) tiveram diagnósticos discrepantes acima de 2 graus. Nos casos de ASC-H, todos os 3 (100%) casos foram diagnosticados como NIC 1 na biópsia.

A Tabela 2 demonstra os exames citológicos anteriores ao diagnóstico citológico de ASC. Dos 60 casos, 44 (73,3%) tinham exames anteriores no SCO-IAL, e em 16 (28,1%) não foi encontrada nenhuma informação. Destes 57 ASC-US, 29 (50,9%) tinham citologia anterior negativos, 7 (12,3%) foram ASC, 1 (1,7%) ASC-H, 3 (5,3%) LSIL, 1 (1,7%) HSIL e em 16 (28,1%) não foi encontrada nenhuma informação. Nos 3 casos de ASC-H, 1 (33,3%) foi negativo e 2 (66,7%) ASC-US.

Na Tabela 3, dos 60 casos, 53 (88,3%) tinham exames citológicos posteriores à biópsia, e em 7 (11,7%) não foi encontrada nenhuma informação. Dos 30 casos onde a biópsia foi negativa, 22 (73,3%) eram negativos, 1 (3,3%) ASC-US, 2 (6,7%) ASC-H, 1 (3,3%) LSIL e em 4 (13,3%) não foi encontrada nenhuma informação. Dos 30 casos onde a biópsia foi positiva, 21 (70,0%) eram negativos, 4 (13,3%) foram ASC, 1 (3,3%) LSIL, 1 (3,3%) CA invasor e em 3 (100%) não foi encontrada nenhuma informação.

Tabela 1. Correlação cito-histológica das mulheres com diagnóstico citológico de ASC, selecionadas no período entre 2002 e 2008, realizados no Setor de Citologia Oncótica do Instituto Adolfo Lutz

Diagnóstico citológico	Resultado da biópsia						Total
	Cervicite	NIC 1	NIC 2	NIC 3	CA <i>in situ</i>	CA invasor	
ASC-US	30 (52,6%)	16 (28,1%)	6 (10,5%)	1 (1,8%)	4 (7,0%)	-	57
ASC-H	-	3 (100%)	-	-	-	-	3
Total	30	19	6	1	4	-	60

* NIC1 – neoplasia intraepitelial cervical grau 1; NIC2 – neoplasia intraepitelial cervical grau 2; NIC3 – neoplasia intraepitelial cervical grau 3; CA – carcinoma invasor; ASC-US – atipias escamosas de significado indeterminado – possivelmente não neoplásicas; ASC-H – atipias escamosas de significado indeterminado – não podendo afastar lesão de alto grau.

O intervalo de tempo entre a realização de exames, como demonstrado na Tabela 4, observamos que, dos 60 casos, 26 (43,3%) realizaram o exame com intervalo de até um ano, 29 (48,33%) fizeram no período de um a três anos, 1 (1,7%) em um período maior que três anos. Em 4 (6,7%) não foi encontrada nenhuma informação.

DISCUSSÃO

A correlação cito-histológica tem sido apontada como um dos indicadores para medir e garantir a qualidade dos diagnósticos citológicos dos laboratórios de citopatologia envolvidos com programas de prevenção de câncer do colo uterino^{17,18}. Em nosso estudo, a correlação cito-

Tabela 2. Levantamento de exames citológicos anteriores aos casos de ASC, selecionadas no período entre 2002 e 2008 no Setor de Citologia Oncótica do Instituto Adolfo Lutz

Diagnóstico citológico	Citologia anterior							Total
	NEG.	ASC-US	ASC-H	LSIL	HSIL	CA Invasor	S/I *	
ASC-US	29 (50,9%)	7 (12,3%)	1 (1,7%)	3 (5,3%)	1 (1,7%)	-	16 (28,7%)	57
ASC-H	1 (33,3%)	2 (66,7%)	-	-	-	-	-	3
Total	30	9	1	3	1	-	16	60

* S/I: sem informação; * NIC1 – neoplasia intraepitelial cervical grau 1; NIC2 – neoplasia intraepitelial cervical grau 2; NIC3 – neoplasia intraepitelial cervical grau 3; CA – carcinoma invasor; ASC-US – atipias escamosas de significado indeterminado – possivelmente não neoplásicas; ASC-H – atipias escamosas de significado indeterminado – não podendo afastar lesão de alto grau.

Tabela 3. Levantamento de exames com citologia posterior à biópsia, que na citologia anterior tinham diagnóstico de ASC, selecionadas no período entre 2002 e 2008, no Setor de Citologia Oncótica do Instituto Adolfo Lutz

Biópsia	Citologia posterior							Total
	Negativo	ASC-US	ASC-H	LSIL	HSIL	CA Invasor	S/I *	
Negativa	22 (73,3%)	1 (3,3%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)	-	-	4 (13,3%)	30
NIC 1	16 (84,2%)	3 (15,8%)	-	-	-	-	-	19
NIC 2	2 (33,3%)	1 (16,7%)	-	1 (16,7%)	-	1 (16,7%)	1 (16,7%)	6
NIC 3	-	-	-	-	-	-	1 (100%)	1
CA <i>in situ</i>	3 (75,0%)	-	-	-	-	-	1 (25,0%)	4
CA Invasor	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	43	5	2	2	-	1	7	60

* S/I: sem informação; * NIC1 – neoplasia intraepitelial cervical grau 1; NIC2 – neoplasia intraepitelial cervical grau 2; NIC3 – neoplasia intraepitelial cervical grau 3; CA – carcinoma invasor; ASC-US – atipias escamosas de significado indeterminado – possivelmente não neoplásicas; ASC-H – atipias escamosas de significado indeterminado – não podendo afastar lesão de alto grau.

Tabela 4. Intervalo de tempo de realização de exame

Tempo	Nº	%
Até um ano	26	43,33
Um a três anos	29	48,33
Mais de três anos	1	1,67
Sem informação	4	6,67
Total	60	100,00

histológica das pacientes com diagnóstico citológico dos 60 casos de ASC mostrou que 52,6% dos casos tiveram diagnóstico negativo na biópsia. Sebastião e col¹⁶ também encontraram porcentagem semelhante quando comparado com a biópsia, 57,3% de citologias com ASC foram reclassificados como negativos, mostrando a importância da realização de programas de controle de qualidade diagnóstica, principalmente para casos de atipias indeterminadas.

Em relação às lesões de baixo grau encontramos 28,1% quando comparado com o diagnóstico da biópsia e 19,3% de lesões de alto grau, sendo 10,53 % de NIC 2, 1,8% de NIC 3 e 7,0% de Ca *in situ*. Já em relação aos diagnósticos citológicos de ASC-H, três casos foram diagnosticados como NIC 1, quando comparado ao diagnóstico das biópsias, mostrando uma supervalorização dos diagnósticos citológicos. A dificuldade em graduar esta categoria diagnóstica pode levar muitas vezes a uma grande variação interobservador, como notamos em nosso estudo Pereira e col.²¹ encontraram em sua pesquisa uma variabilidade interobservador significativa, pois de 96 casos diagnosticados como ASCUS, apenas 13 foram classificados como atipias de significado indeterminado. Corte et al²⁴ constataram também fraca concordância nos diagnósticos de ASC-US e ASC-H, com índices Kappa de 0,321 e 0,135, respectivamente.

Neste estudo encontramos 73,3% casos de citologias que tinham exames anteriores, sendo que nos 26,7% não foi encontrada nenhuma informação. Nos casos sem informação no nosso banco de dados, suspeitamos que estas pacientes possam ter feito o exame em outra Unidade de Saúde ou em outro laboratório não conveniado ao Sistema Único de Saúde (SUS). O mesmo pode ter acontecido aos 11,7% de mulheres que não foram achados

exames posteriores ao resultado histológico positivo neste levantamento.

Os resultados dos exames citológicos anteriores ao ASC apontam que em 50% dos casos os diagnósticos anteriores foram negativos, sendo que os demais 50% foram positivos. Já os resultados dos exames posteriores à biópsia mostraram que em 30 casos onde a biópsia foi negativa, as citologias posteriores foram negativas (73,34%), e em 26,7% dos casos onde a biópsia foi negativa, as citologias posteriores foram positivas. De acordo com Corte et al.²⁴, as taxas de resultados falso-negativos que podem variar em torno de 5% a 70%, e os falso-positivos, de 10% a 30%, devem-se a certas limitações como amostra celular insuficiente, preparações inadequadas dos esfregaços, ausência de controle de qualidade dos laboratórios de citopatologia, interpretação inadequada dos achados citológicos e seguimento inadequado das mulheres com esfregaços alterados. Vários autores^{25,26,27,28} apontam que 2/3 dos resultados falso-negativos são causados por erros de coleta e os outros são causados devido a erros de escrutínio e interpretação do resultado citológico.

As pacientes (48,3%) deste estudo realizaram exames de Papanicolaou com frequência de um a três anos mostrando que o rastreamento continua eficaz nessa faixa, se aproximando da porcentagem preconizada pelo INCA¹⁵. A recomendação de *screening* no Brasil segundo trabalho de Martins LFL e col.²⁹ e em países como o Canadá³⁰ também segue esta recomendação em intervalos de três anos, após dois exames anuais consecutivos negativos.

Concluimos neste trabalho que os diagnósticos citológicos de ASC, quando comparados com a biópsia, estavam mais frequentemente associados às alterações morfológicas reacionais (52,6%), e 19,3% às lesões intraepiteliais de alto grau, mostrando o valioso papel da correlação cito-histológica, uma vez que apenas o segmento citológico pode ser insuficiente para o diagnóstico morfológico. Salientamos também a necessidade de repetição do exame citológico em 6 meses; se negativo repetir após 6 meses; se positivo encaminhar para colposcopia; para casos de ASC não podendo afastar lesão de alto grau encaminhar para biópsia e colposcopia³¹. A realização de testes de biologia molecular para estudar o comportamento biológico do papilomavírus humano, assim como acompanhar periodicamente os exames anteriores para controle evolutivo dos casos diagnosticados como ASC, é de fundamental importância nestes casos de diagnósticos limítrofes, podendo assim auxiliar na conduta terapêutica destas pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional do Câncer/Ministério da Saúde. http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/versao_final.pdf. Acesso em 26/03/2009.
2. Guerra MR, Gallo CVM, Azevedo G, Mendonça S. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. *Rev Bras Cancerol* 2005; 51(3): 227-34.
3. Mendonça VG, Lorenzato FRB, Mendonça JG, Menezes TC, Guimarães MJB. Mortalidade por câncer do colo do útero: características sócio-demográficas das mulheres residentes na cidade de Recife, Pernambuco. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2008; 30(5): 248-55.
4. Rama CH, Roteli-Martins CM, Derchain SFM, Longatto-Filho A, Gontijo RC, Sarian LOZ et al. Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para o câncer cervical. *Rev Saúde Pública* 2008; 42(1): 123-30.
5. Ministério da Saúde. (Brasília, DF). Prevenção do câncer do colo uterino, manual técnico para profissionais de saúde: manual técnico. Ministério da Saúde (Brasília); 2002. 8-14. Manual técnico.
6. Fundação Oncocentro de São Paulo. (São Paulo, SP). Condutas clínicas frente aos resultados do exame de Papanicolaou: catálogo. Fundação Oncocentro de São Paulo (São Paulo); 2006. 14-15. Catálogo de distribuição gratuita.
7. Rama CH, Roteli-Martins CM, Derchain SFM, Longatto-Filho A, Gontijo RC, Sarian LOZ et al. Rastreamento anterior para câncer de colo uterino em mulheres com alterações citológicas ou histológicas. *Rev Saúde Pública* 2008; 42(3): 411-9.
8. Amaral RG, Ribeiro AA, Miranda FA, Tavares SBN, Souza NLA, Manrique EJC et al. Fatores que podem comprometer a qualidade dos exames citopatológicos no rastreamento do câncer do colo do útero. *RBAC* 2006; 38(1): 3-6.
9. Thuler LCS. Mortalidade por câncer do colo do útero no Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2008; 30(5): 216-18.
10. Arcuri RA, Cunha KCF, Alves EC, Castro AA, Maciel RA, Rosmanino AC et al. Controle interno da qualidade em citopatologia ginecológica: um estudo de 48.355 casos. *J Bras Patol Med Lab* 2002; 38(2): 141-7.
11. Junior JE, Cavalcante DIM, Dias MTMP, Alves RM, Queiroz GC, Proença AR. Atipias de Células Escamosas de Significado Indeterminado (ASCUS) – estudo de 208 casos. *RBGO* 2000; 22(3): 135-9.
12. Souza JHAS, Kalil IV, Leite JM, Geber S. Avaliação de lâminas de colpocitologia oncótica previamente diagnosticadas como ASCUS: comparação interensaio e interobservadores. *RBGO* 2004; 26(3): 233-40.
13. Silveira LMS, Mendes JC, Pereira IP. *NewsLab* 2007; 82: 170-82.
14. Cox JT, Lorincz AT, Schiffman MH, Sherman ME, Cullen A, Kurman RJ. Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 946-54.
15. Slawson DC, Bennett JH, Herman JM. Follow-up Papanicolaou smear for cervical atypia: are we missing significant disease? *J Fam Pract* 1993; 36: 289-93.
16. Sebastião APM, Noronha L, Scheffel DLH, Garcia MJ, Carvalho NS, Collaço LM, Bleggi-Torres LF. Estudo das atipias indeterminadas em relação à prevalência e ao percentual de discordância nos casos do Programa de Prevenção do Câncer Uterino do Paraná. *Bras Patol Med Lab* 2004; 40(6): 431-8.
17. Di Loreto C, Maeda MYS, Utogawa ML, Longatto Filho A, Alves VAF. Garantia de qualidade em citopatologia: aspectos da correlação cito-histológica. *Rev Ass Med Brasil* 1997; 43(3):195-8.
18. Joste NE, Crum CP, Cibas ES. Cytology/histologic correlation for quality control in cervico-vaginal: cytology experience with 1.582 paired cases. *Am J Pathol* 1995; 103:32-4.
19. Strander B, Andersson-Ellstro A, Milsom I, Radberg T, Ryd W. Liquid-based cytology versus conventional Papanicolaou smear in an organized screening program. *Cancer Cytopathol* 2007;111(5): 285-91.
20. Wong AK, Chan RCK, Nichols WS, Bose S. Human Papillomavirus (HPV) in atypical squamous cervical cytology: the invader HPV Test as a new screening assay. *J Clin Microbiol* 2008; 46(3) 869-75.
21. Pereira SMM, Yamamoto LSU, Aguiar LS, Makabe S, Marques JÁ, Maeda MYS, Santoto CL, Utogawa ML, Longatto Filho A. O impacto do diagnóstico citológico de atipias indeterminadas no Sistema Único de Saúde. *DST – J Bras. Doenças Sex Transm* 2005; 17(4):251-4.
22. 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.
23. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, Silverberg SG, Wilkins EJ. Histological typing of female genital tract tumors. *World Health Organization International Histological Classification of Tumors*. 2th ed. Berlin: Springer-Verlag;1994.
24. Corte LMDC, Gonsalves JC, Silva CS, Dutra MF, Rocha DB, Urtiz CB et al. Análise da concordância interobservadores em exames de Papanicolaou. *News Lab* 2007; 80: 98-106.
25. Lapin GA, Derchain SFM, Tambascia J. Comparação entre a colpocitologia oncológica de encaminhamento e a da gravidade das lesões cervicais intra-epiteliais. *Rev Saúde Pública* 2000; 34(2): 120-5.
26. 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: a systematic review. *Ann Int Med* 2000; 132(10): 810-9.
27. Pinho AA, Mattos MCFI. Validade da citologia cérvico-vaginal na detecção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de colo de útero. *J Bras de Patol e Med Lab* 2002; 38(3): 225-31.
28. Santos ALE, Derchain SFM, Calvert EB, Martins MR, Duflath RM, Martinez EZ. Desempenho do exame colpocitológico com revisão por diferentes observadores e da captura híbrida II no diagnóstico da neoplasia intra-epitelial cervical graus 2 e 3. *Cad Saúde Pública* 2003; 19(4): 1029-37.
29. Martins LFL, Thuler LCS, Valente JG. Cobertura do exame de Papanicolaou no Brasil e seus fatores determinantes: uma revisão sistemática da literatura – *Rev Bras Ginecol Obstet* 2005;27(8):485-92.
30. Duarte-Franco E, Franco EL. Cancer of the uterine cervix. *BMC Women's Health*.2004;4(Suppl 1):S13.
31. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Nomenclatura Brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde. *Rev Bras Ginecol* 2006;28(8):486-504.