

PREVALÊNCIA E SEGUIMENTO DE EXAME CITOPATOLÓGICO DE COLO UTERINO COM ATIPIAS EM CÉLULAS ESCAMOSAS DE ORIGEM INDETERMINADA EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO

PREVALENCE AND FOLLOW-UP OF PAP SMEAR WITH ATYPICAL SQUAMOUS CELLS OF UNDETERMINED ORIGIN AT A TEACHING HOSPITAL IN BRAZIL

Adriani Oliveira Galão^{1,2}, Luís Francisco Ramos-Lima³,
Janete Vettorazzi^{1,2}, Jean Carlos de Mattos², Paulo Naud^{1,2}

RESUMO

Revista HCPA. 2012;32(3):296-302

¹ Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

² Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

³ Faculdade de Medicina, UFRGS.

Contato:

Adriani Oliveira Galão
adrianig@brturbo.com.br
Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: O câncer cervical é uma neoplasia maligna com possibilidade de prevenção. Rastreamento adequado pode reduzir morbimortalidade.

Objetivo: Verificar a evolução clínica em pacientes com citopatológico de colo uterino com atipias em células escamosas de origem indeterminada (ASC-US).

Método: Coorte retrospectiva em pacientes com ASC-US do Ambulatório de Ginecologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Acompanhamento por 3 anos e seguimento com citologia e/ou histologia. Análise: *Statistical Package for Social Sciences* (dados descritivos e associações). Variáveis quantitativas com distribuição simétrica: média e desvio-padrão. Variáveis qualitativas: percentuais; aprovação do Grupo de Pesquisa e Pós-graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (07-286).

Resultados: Amostra de 320 casos. Média de idade das pacientes: 41,3 anos. Não houve associação com tabagismo e ASC-US, lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) ou lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) (22,8 versus 20,5%; odds ratio = 0,87; intervalo de confiança de 95% 0,38-1,99; $p=0,751$). Das pacientes com ASC-US, 87,2% fizeram colposcopia imediata; 104 resultaram em alterações menores e quatro em maiores à colposcopia, embora 85 pacientes tenham realizado biópsias. A histologia mostrou: 7,5% de neoplasia intraepitelial 1; 2,1%, neoplasia intraepitelial 2/3; e 0,9%, carcinoma. Um total de 12,5% fez algum tipo de tratamento cirúrgico, sendo este excisão eletrocirúrgica com alça até histerectomia. Ao final do estudo, 77,5% tiveram citopatológico normal como desfecho; 20,3% tiveram ASC-US persistente ou LSIL; 1,3%, HSIL; e 0,9%, carcinoma.

Conclusões: O percentual de citopatológicos com ASC-US era esperado e foi adequado. A maioria dos exames teve um acompanhamento citológico normal, mas tivemos um número muito elevado de biópsias em pacientes com colposcopias com alterações menores. A taxa de evolução para lesões de alto grau e câncer não foi desprezível, alertando para necessidade de acompanhamento na presença de ASC-US.

Palavras-chave: Neoplasia do colo do útero; displasia do colo do útero; citologia cervical

ABSTRACT

Background: Cervical cancer is a preventable malignant neoplasia. Adequate screening may reduce mortality and morbidity.

Aims: To investigate the clinical outcome in patients with pap smears showing atypical squamous cells of undetermined origin (ASC-US).

Methods: Retrospective cohort study involving patients with ASC-US seen at the Gynecology Outpatient Clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Three-year follow-up and monitoring based on cytological or histological tests. **Analysis:** Statistical Package for the Social Sciences (descriptive data and associations). Quantitative variables with symmetric distribution: mean and standard deviation. Qualitative variables: percentage; approval of the Research and Graduate Study Program of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (07-286).

Results: Our sample included 320 cases. Patients' mean age: 41.3 years. There was no association with smoking and ASC-US, low squamous intraepithelial lesion (LSIL), or high squamous intraepithelial lesion (HSIL) (22.8 versus 20.5%, odds ratio = 0.87, 95% confidence interval 0.38-1.99, $p = 0.751$). Of the patients with ASC-US, 87.2% had immediate colposcopy, 104 had minor changes and four had major changes on colposcopy, although 85 patients underwent biopsies. Histology showed: 7.5% of intraepithelial neoplasia 1; 2.1% of intraepithelial neoplasia 2/3; and 0.9% of carcinoma. A total of 12.5% patients underwent surgical treatment consisting of loop electrosurgical excision procedure followed by hysterectomy. At the end of the study, 77.5% had normal pap smear; 20.3% had persistent ASC-US or LSIL; 1.3% had HSIL; and 0.9% had carcinoma.

Conclusions: The percentage of pap smears with ASC-US was expected and adequate. Most tests had normal results during the follow-up, but there was a very large number of biopsies in patients with minor changes on colposcopy. The rate of progression to high-grade lesions and cancer was not negligible, prompting the need for monitoring the presence of ASC-US.

Keywords: Cervical neoplasia; cervical dysplasia; cervical smears

Sabe-se que o câncer cervical é uma das neoplasias malignas com maior possibilidade de prevenção, onde programas de rastreamento precoce e acompanhamentos adequados podem ter impacto importante na morbimortalidade dessa doença. Em países onde o rastreamento com a utilização da citologia convencional foi adequadamente aplicado, a redução na incidência do câncer cervical chegou a 80% e a redução no número de mortes por essa neoplasia ficou em torno de 70% (1), ficando claro que seguimento e tratamento das lesões precursoras do câncer de colo do útero adequados são fundamentais para o controle dessa doença.

No mundo, anualmente, são diagnosticados 500 mil novos casos de câncer de colo uterino, com aproximadamente 240 mil mortes por ano (2). Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) é o segundo tumor mais frequente na população feminina, atrás apenas do câncer de mama, e a quarta causa de morte de mulheres por câncer no Brasil (3). Foram registradas 5.063 mortes por câncer de colo uterino no ano de 2009 e estima-se que, em 2012, 17.540 novos casos surjam na população brasileira (3).

Programas de rastreio de citologia cervical estão associados com uma redução na incidência de mortalidade

e de carcinoma escamoso invasivo (4). Embora a citologia convencional tenha uma sensibilidade de 30-87% para a displasia (5) e estudos de metanálise sugeriram uma sensibilidade de 58% na população para rastreamento de câncer de colo uterino (6), a realização periódica do exame citopatológico (CP) continua sendo uma das estratégias adotadas para o rastreamento do câncer do colo do útero; no Brasil, é a recomendada pelo Ministério da Saúde prioritariamente para mulheres de 25 a 64 anos de idade (7).

A descrição da citologia cervical atual é baseada no Sistema de Bethesda de 2001, que descreve anormalidades de células epiteliais escamosas (atypical squamous cells of undetermined significance – ASC-US), anormalidade intraepitelial de baixo ou alto grau (low-grade/high-grade squamous intraepithelial lesion – LSIL/HSIL), anormalidades celulares glandulares atípicas (atypical glandular cells) e adenocarcinoma in situ. Diagnósticos histológicos pré-malignos são classificados em neoplasia intraepitelial cervical (NIC) graus 1, 2 e 3, que podem ser agrupados em NIC de baixo grau (NIC 1) ou de alto grau (NIC 2 e 3) (8).

A prevalência de citologia alterada varia muito conforme a população estudada e a região geográfica, e inclusive dentro do mesmo país existem variações significativas. De uma forma geral, a literatura refere que 5

a 7% do total de exames citológicos coletados apresentam alguma alteração (9,10). Entre essas alterações, observa-se 1 a 2% de lesões intraepiteliais de baixo grau, 0,4 a 0,5% de lesões intraepiteliais de alto grau, 0,1% de carcinoma e 1 a 5% de ASC-US no Brasil e em outros países (11-13). Esse achado representa a alteração citológica mais comum nos EUA, correspondendo a 4,4% de todos os diagnósticos CP/ano (14).

Segundo o Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (2), o diagnóstico de ASC-US pode representar um achado cervical alterado (14). Entre as mulheres com esse diagnóstico citológico, foram observadas prevalências de NIC graus 2 e 3 (NIC 2 e 3) em 6,4 a 11,9% dos casos e de 0,1 a 0,2% de câncer, respectivamente, quando o diagnóstico histopatológico foi realizado (15).

A frequência de achados citológicos de ASC-US não deve exceder duas a três vezes a de LSIL ou 9% em centros de referência em patologia cervical ou oncológica (9). A prevalência do diagnóstico citológico de ASC-US no INCA em 2009 foi de 1,2% entre todos os exames realizados, sendo que o diagnóstico de ASC-US foi responsável por 46% dos resultados de CP alterados (16).

Assim, o objetivo principal do estudo foi verificar a evolução clínica entre mulheres cujo primeiro resultado do CP de colo uterino foi ASC-US, acompanhadas por período de 3 anos. É importante esse acompanhamento da evolução clínica, pois um pequeno percentual desses casos resultará em NIC de alto grau (NIC 2 e 3) ou carcinoma; esta, uma associação reconhecida e aceita como verdadeira (15).

MÉTODOS

Realizamos um estudo de coorte retrospectivo entre as pacientes com diagnóstico de ASC-US atendidas no Ambulatório de Ginecologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), hospital universitário de grande porte, no Estado do Rio Grande do Sul. As pacientes com ASC-US foram observadas ao longo de 3 anos, quando os resultados de seguimento dos exames de CP e/ou anatomopatológicos realizados foram registrados. As pacientes foram atendidas dentro da rotina do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do HCPA, por meio de exame ginecológico, repetição de CP e, se necessário, colposcopias e biópsias. Testes para a identificação do DNA do HPV (captura híbrida ou PCR) não foram realizados nesse grupo de pacientes por não fazerem parte da rotina preconizada pelo Ministério da Saúde do Brasil (7).

O percentual de exames de CP com diagnóstico de ASC-US varia de 1 a 9% na literatura (9,11-13,17-19). Em 2005, o Ambulatório de Ginecologia do HCPA coletou 9.514 amostras de esfregaços cervicovaginais, com um total de 8,6% de exames com ASC-US. A terminologia de

classificação citológica adotada foi baseada na classificação de Bethesda de 2001 (8). As evoluções possíveis após um primeiro exame com ASC-US foram: citologia normal, persistência de ASC-US, lesão intraepitelial de baixo ou alto grau e carcinoma de colo uterino.

Para o cálculo amostral, consideramos uma prevalência média de 6% de ASC-US em exames CP, uma margem de erro de 0,5% e intervalo de confiança de 95% (IC 95%), seriam necessários 8.667 exames CP. Decidimos, assim, realizar o estudo incluindo todos os exames CP procedentes do Ambulatório de Ginecologia no ano de 2005.

Foi desenvolvido um instrumento de pesquisa no qual se registrou os dados de identificação, fatores de risco para câncer de colo uterino, exame físico, laboratorial, colposcopia, biópsias e tratamentos realizados. As variáveis analisadas foram: idade, estado civil, cor de pele, grau de instrução, método anticoncepcional, contato prévio com doença sexualmente transmissível (DST) e tabagismo.

Os critérios de exclusão adotados foram: acompanhamento menor que 6 meses, cirurgia prévia no colo uterino por lesões cervicais e cauterizações, tratamento prévio para câncer do colo uterino, radioterapia pélvica prévia ou dados de prontuários incompletos. Exames com material insuficiente ou inadequado para análise e aqueles coletados somente de fundo de saco vaginal provenientes de pacientes sem colo uterino também foram excluídos do estudo.

Os dados obtidos foram analisados no programa Statistical Package for Social Sciences, versão 18.0, para dados descritivos e associações. As variáveis quantitativas com distribuição simétrica foram apresentadas em média e desvio padrão (DP), e as variáveis qualitativas serão apresentadas em percentuais.

O projeto teve aprovação do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA (07-286), com assinatura do termo de compromisso para utilização dos dados pelos pesquisadores.

RESULTADOS

No ano de 2005, foram realizados no HCPA 9.514 exames CP de colo uterino. Destes, 823 exames tiveram como resultado ASC-US (8,6%). Das pacientes com exame inicial mostrando ASC-US, 332 pacientes não retornaram a uma segunda consulta; 491 seguiram em acompanhamento no HCPA. Das que seguiram em acompanhamento, 171 foram excluídas por dados de prontuários inconclusivos, perda de seguimento *a posteriori*, história pregressa de carcinoma de colo ou histerectomia prévia, ficando com uma amostra de 320 casos.

As características demográficas são apresentadas na

Tabela 1. O tempo médio de seguimento das pacientes com CP com ASC-US foi de 18,4 meses. A média da idade dessas pacientes foi de 41,3 anos (DP = 13,6 anos). Houve registro de história prévia de DST em 35,9% dos casos, e somente 16% das pacientes utilizavam métodos de barreira. Não houve associação com tabagismo e ASC-US, LSIL ou HSIL (22,8 vs 20,5%; odds ratio=0,87; IC95% 0,38-1,99; p=0,751).

Os dados de acompanhamento das pacientes após um primeiro exame com ASC-US são apresentados na Tabela 2. Do total das amostras com citologia com ASC-US, 87,2% delas foram submetidas a uma colposcopia imediata. Como resultado dessa colposcopia, 104 pacientes apresentaram alterações menores e somente quatro tinham alterações maiores à colposcopia, embora 85 pacientes tenham realizado biópsias. Do total de

Tabela 1 - Características do grupo estudado.

Variável	Pacientes com primeiro CP com ASC-US (n = 320)
Idade (anos)	41,3 (13,6)
Tempo de seguimento em meses após citologia com ASC-US (média, DP)	18,4 (7,2)
Estado civil (n%)	
Solteira	143 (44,7%)
Casada/com companheiro	137 (42,8%)
Viúva	18 (5,6%)
Separada	22 (6,9%)
Grau de instrução (n%)	
Sem instrução formal	6 (1,9%)
Ensino fundamental incompleto	164 (51,3%)
Ensino médio incompleto	95 (29,7%)
Ensino superior	24 (7,5%)
Não informado	31(9,7%)
Método anticoncepcional	
Hormonal	79 (28,8%)
Barreira	31 (9,7%)
Hormonal + barreira	19 (5,9%)
Dispositivo intrauterino	11 (3,4%)
Ligadura tubária	36 (11,3%)
Vasectomia	7 (2,2%)
Nenhum	92 (28,8%)
Não informado	45 (14,1%)
História prévia de DST	
Não	13 (4,1%)
Sim	115 (35,9%)
Não informado	192 (60,0%)
Tabagismo	
Não	66 (20,6%)
Sim	39 (12,2%)
Não informado	215 (67,2%)

ASC-US = *atypical squamous cells of undetermined significance* (atipias em células escamosas de origem indeterminada);
DST = *doença sexualmente transmissível*; DP = *desvio padrão*; CP = *citopatológico*

biópsias realizadas no momento da primeira colposcopia, 7,5% mostraram NIC grau 1; 2,2%, NIC 2/3; e 0,9%, diagnóstico de carcinoma. Do total de pacientes, 12,5% delas fizeram, durante o tempo do estudo, algum tipo de tratamento cirúrgico, sendo este excisão eletrocirúrgica com alça (loop electrosurgical excision procedure) ou até hysterectomia.

No acompanhamento citológico ao longo de 3 anos (tabela 3), verificamos que 248 pacientes (77,5%) tiveram CP normal como desfecho; 65 pacientes (20,3%) tiveram ASC-US persistente ou LSIL; sete (2,2%) apresentaram CP de seguimento HSIL; e três pacientes, carcinoma (0,9%).

Tabela 2 - Evolução e acompanhamento das pacientes após um primeiro exame citopatológico com atipias em células escamosas de origem indeterminada.

Variável	Pacientes com ASC-US (n = 320)
Colposcopia após diagnóstico	
Insatisfatória	29 (9,1%)
Normal, atrofia, infecção fúngica ou bacteriana	142 (44,3%)
Alterações menores	104 (32,5%)
Alterações maiores	4 (1,3%)
Não realizada	41 (12,8%)
Biópsia (diagnóstico histológico)	
Normal, cervicite, metaplasia	51 (15,9%)
NIC 1	24 (7,5%)
NIC 2, 3	7 (2,1%)
Carcinoma	3 (0,9%)
Não realizada	235 (73,4%)
Tratamento cirúrgico durante o tempo de acompanhamento	
LEEP	9 (2,8%)
Conização	26 (8,1%)
Hysterectomia	5 (1,6%)
Nenhum	280 (87,5%)

ASC-US = atypical squamous cells of undetermined significance (atipias em células escamosas de origem indeterminada); NIC = neoplasia intraepitelial; LEEP = loop electrosurgical excision procedure (excisão eletrocirúrgica com alça)

Tabela 3 - Evolução citológica após 3 anos de seguimento das pacientes com atipias em células escamosas de origem indeterminada do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Evolução	Pacientes com ASC-US (n = 320)
Normal	248 (77,5%)
ASC-US/LSIL persistente	65 (20,3%)
HSIL	4 (1,3%)
Carcinoma	3 (0,9%)

ASC-US = atypical squamous cells of undetermined significance (atipias em células escamosas de origem indeterminada); LSIL = low grade squamous intraepithelial lesion (lesão intraepitelial escamosa de baixo grau); HSIL = high grade squamous intraepithelial lesion (lesão intraepitelial escamosa de alto grau).

DISCUSSÃO

Em nosso serviço, o percentual de CP de colo uterino com diagnóstico de ASC-US foi de 8,6% em todos os exames coletados no ano de 2005. Esse percentual está de acordo com a literatura, como no estudo de Hedges et al. (20), que encontraram uma taxa de ASC-US entre 5 e 10%, e no estudo de Solomon (14), que encontrou 4,4% de todos os diagnósticos citopatológicos (11-13,17-19). Como parâmetro de exame de boa qualidade, a frequência de achados citológicos de ASC-US não deve exceder duas a três vezes a de lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL) ou 9% em centros de referência em patologia cervical ou oncológica (9).

Não houve associação com tabagismo e ASC-US, LSIL ou HSIL, embora este também seja fator de risco para câncer cervical. Talvez possamos explicar pelo baixo índice de relato de tabagismo em prontuário médico, e esta

atividade de registro das informações completas deve ser trabalhada com toda a equipe para um adequado atendimento das pacientes.

Destacamos que, após um primeiro exame com ASC-US e um seguimento citológico semestral por 3 anos, 77,5% dos exames de CP ficaram normais. Esse fato é importante para tranquilizarmos as pacientes no momento do primeiro diagnóstico e evitarmos procedimentos invasivos em pacientes que terão provavelmente uma boa evolução. Tivemos um grande número de biópsias sendo realizadas em pacientes com CP com ASC-US e colposcopia com alterações menores. Talvez esse fato se deva a estarmos em um hospital universitário com médicos em formação e ainda com baixa experiência clínica e insegurança no acompanhamento desse grupo de pacientes.

Os resultados com relação à evolução favorável com remissão total das alterações citopatológicas estão dentro do esperado, assim como o número de LSIL, HSIL e carcinoma. Nossa taxa de resolução espontânea encontra respaldo com dados na literatura, que estabelece um risco pequeno, mas definitivo, de aproximadamente 10% para o surgimento de NIC 2/3 (19). Apesar de a grande maioria ter evolução favorável, em nosso centro, encontramos uma taxa de 3,1% de evolução para lesões de alto grau e câncer, alertando para necessidade de controle e acompanhamento na presença de achados citológicos de ASC-US. No estudo ALTS (21), o revisor de controle de qualidade no National Cancer Institute e o citopatologista no local do estudo concordaram com um resultado de ASC em 43% de 1.473 casos, LSIL em 68% de 1.335 casos e HSIL em 47% dos 433 casos, indicando um real risco de lesões precursoras do câncer de colo do útero em pacientes com resultado citológico de ASC, justificando, assim, o motivo de fazermos seguimento desses casos.

Importante constatação foi o grande percentual de perda de seguimento e/ou a ausência de registro de dados importantes, como fatores de risco para patologias cervicais: doenças sexualmente transmissíveis e tabagismo. Da amostra inicial de CP inicialmente diagnosticados

como ASC-US, somente 39% foram seguidos em 3 anos. Não temos, em nosso meio, um sistema de busca ativa dessas pacientes com alterações em CP, o que certamente traria maior vigilância dessas patologias e talvez fosse mais custo-efetivo em relação ao tratamento de câncer de colo. Devemos também considerar que um dos pilares na prevenção do câncer de colo do útero seja o acompanhamento citológico seriado e/ou realização de diagnóstico histológico e tratamento cirúrgico precoce. Podemos ter uma dimensão clara do problema quando consideramos que mesmo em uma população com um risco reconhecido, pois foram pacientes referidas a um hospital terciário, já com CP com ASC-US para realizarem o seguimento ou pacientes com outras patologias ginecológicas associadas, com risco considerável para o surgimento de lesões maiores, não conseguimos realizar o seguimento adequado dessas pacientes. Com os nossos resultados do estudo, temos condições de reforçar com as pacientes a necessidade de acompanhamento adequado do ASC-US e oferecimento de tratamento precoce, evitando um quadro grave de câncer de colo uterino e também redução de custos ao sistema de saúde.

CONCLUSÕES

O percentual de exames citológicos com ASC-US era esperado e foi adequado. A grande maioria dos exames teve um acompanhamento com citologia normal, mas tivemos um número muito elevado de biópsias em pacientes com colposcopias com alterações menores. Encontramos uma taxa de 3,1% de evolução para lesões de alto grau e câncer, alertando para necessidade de controle e acompanhamento na presença de achados citológicos de ASC-US. Pelo grande número de perda de seguimento ou dados incompletos nos registros, não conseguimos acompanhá-las adequadamente, atentando para a necessidade de reforçar a importância da vigilância sobre essas pacientes e com a equipe com o registro adequado dos dados em prontuários.

Fomento: Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

REFERÊNCIAS

- Centers for Disease Control and Prevention. 2007. Disponível em: <http://www.cdc.gov>.
- ACOG Practice Bulletin No. 109: Cervical cytology screening. *Obstet Gynecol.* 2009;114(6):1409-20.
- Brasil. Instituto Nacional de Câncer. 2012. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio.
- Kinney W, Sawaya GF, Sung HY, Kearney KA, Miller M, Hiatt RA. Stage at diagnosis and mortality in patients with adenocarcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix diagnosed as a consequence of cytologic screening. *Acta Cytol.* 2003;47(2):167-71.
- Smith AE, Sherman ME, Scott DR, Tabbara SO, Dworkin L, Olson J et al. Review of the Bethesda

- System atlas does not improve reproducibility or accuracy in the classification of atypical squamous cells of undetermined significance smears. *Cancer*. 2000;90(4):201-6.
6. Quddus MR, Sung CJ, Steinhoff MM, Lauchlan SC, Singer DB, Hutchinson ML. Atypical squamous metaplastic cells: reproducibility, outcome, and diagnostic features on ThinPrep Pap test. *Cancer*. 2001;93(1):16-22.
 7. Brasil. Instituto Nacional de Câncer. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Rio de Janeiro. 2011. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/inca/portal/home>.
 8. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. *JAMA*. 2002;287(16):2114-9. (Level III).
 9. Cox JT. Management of women with cervical cytology interpreted as ASC-US or as ASC-H. *Clin Obstet Gynecol*. 2005;48(1):160-77.
 10. WT., C., Preinvasive Disease of the cervix. 7th edition. ed. Vol. 1. 2007, In.: DiSaia PJ & Creasman WT. *Clinical gynecologic oncology*. : Mosby Elsevier.
 11. Sebastião APM, Noronha L, Scheffel DLH, Garcia MJ, Carvalho NS, Collaço LM, et al. Estudo das atipias indeterminadas em relação à prevalência e ao percentual de discordância nos casos do Programa de Prevenção do Câncer Uterino do Paraná. *J Bras Patol Med Lab*. 2004;40(6):431-8.
 12. Andrade JM. O diagnóstico de células atípicas em citologia oncológica cervical. *RBGO*. 2006;28(2):71-3.
 13. Eltoun IA, Chhieng DC, Roberson J, McMillon D, Partridge EE. Reflex human papilloma virus infection testing detects the same proportion of cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3 in young versus elderly women. *Cancer*. 2005;105(4):194-8.
 14. Solomon D, Castle PE. Findings from ALTS: Impact on cervical cytology screening, triage, and patient management. *Pathology Case Reviews*. 2005;10(3):128-37.
 15. ACOG Practice Bulletin No. 99: Management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstet Gynecol*. 2008;112(6):1419-44.
 16. Brasil. Instituto Nacional de Câncer. Neoplasias do colo do útero. Diretrizes para o planejamento em saúde. Programas de rastreamento. Rio de Janeiro. 2011. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/inca/portal/home>.
 17. Yarandi F, Mood NI, Mirashrafi F, Eftekhari Z. Colposcopic and histologic findings in women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2004;44(6):514-6.
 18. Lee SJ, Jung KL, Lee JW, Song SY, Kim BG, Lee JH, et al. Analyses of atypical squamous cells refined by the 2001 Bethesda System: the distribution and clinical significance of follow-up management. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16(2):664-9.
 19. Wright JD, Pinto AB, Powell MA, Lu DW, Gao F, Pinto KR. Atypical squamous cells of undetermined significance in girls and women. *Obstet Gynecol*. 2004;103(4):632-8.
 20. Hughes SA, Sun D, Gibson C, Bellerose B, Rushing L, Chen H, et al. Managing atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS): human papillomavirus testing, ASCUS subtyping, or follow-up cytology? *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(3):396-403.
 21. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA*. 2001. 285(11):1500-5.

Recebido: 03/07/2012

Aceito: 11/09/2012