

RITA GORETI AMARAL¹
EDNA JOANA CLÁUDIO MANRIQUE²
JANAÍNA VALADARES GUIMARÃES³
PAULA JOSÉ DE SOUSA⁴
JOÃO RICARDO QUEIROZ MIGNOLI⁴
APARECIDA DE FÁTIMA XAVIER⁴
ANALINA OLIVEIRA⁴

Influência da adequabilidade da amostra sobre a detecção das lesões precursoras do câncer cervical

Influence of adequacy of the sample on detection of the precursor lesions of the cervical cancer

Artigos originais

Palavras-chave

Neoplasias do colo do útero/diagnóstico
Citodiagnóstico
Programas de rastreamento
Controle de qualidade

Keywords

Uterine cervical neoplasms/diagnosis
Cytodiagnosis
Mass screening
Quality control

Resumo

OBJETIVO: avaliar se a adequabilidade da amostra influencia na detecção das lesões precursoras do câncer do colo do útero. **MÉTODOS:** este foi um estudo de corte transversal, realizado no período de Janeiro de 2004 a Dezembro de 2005. Foram incluídos 10.951 resultados de exames citopatológicos cervicais, tendo como base usuárias do Sistema Único de Saúde de Goiânia, Goiás. Essas mulheres procuraram, espontaneamente, os serviços do Programa Saúde da Família ou Unidades Básicas de Saúde. A coleta foi feita por médicos e enfermeiros por meio da técnica convencional para rastreamento de câncer do colo do útero. Os esfregaços analisados foram classificados de acordo com o Sistema Bethesda, sendo a adequabilidade da amostra definida durante o escrutínio de rotina e categorizada como: satisfatória; satisfatória, porém apresentando fatores que prejudicam parcialmente a análise; e insatisfatória. Os resultados obtidos foram armazenados no programa Epi-Info 3.3.2. Para a comparação entre os resultados alterados e a adequabilidade da amostra dos esfregaços citopatológicos utilizou-se o teste do χ^2 . Foram consideradas significantes as diferenças em que a probabilidade de rejeição da hipótese de nulidade foi menor que 5% ($p < 0,05$). **RESULTADOS:** do total de 10.951 esfregaços, 51,1% foram classificados com adequabilidade satisfatória para análise, 46,6% como satisfatórios, mas apresentando algum fator limitante, e 2,3% como insatisfatórios. Os principais fatores que prejudicaram parcialmente a análise foram: ausência de células endocervicais (52,2%), esfregaços dessecados (22,8%), purulentos (14,9%) ou com áreas espessas (9,5%). Observou-se uma maior frequência de esfregaços alterados quando a amostra foi classificada como satisfatória para análise e com representação de células endocervicais, ASC-US (2,3%), ASC-H (0,6%), LSIL (3,2%), HSIL (1,7%) e 0,3% de AGC; as diferenças foram significativas com $p = 0,001$. A frequência de lesões de baixo e alto grau foi maior quando os esfregaços apresentaram-se satisfatórios para análise. **CONCLUSÕES:** a frequência de lesões precursoras do câncer do colo do útero varia com a adequabilidade da amostra. Observou-se também que as principais limitações da adequabilidade da amostra estão diretamente relacionadas com a qualidade da coleta.

Abstract

PURPOSE: to evaluate whether the sample adequacy influences the detection of precursor cervical cancer lesions. **METHODS:** a transversal study from January 2004 to December 2005. A number of 10,951 results of cervical cytopathological exams from users of the National Health System (Sistema Único de Saúde, SUS) in Goiânia, Goiás, Brazil, was studied. These women had spontaneously looked for the services from the Family Health Program or from the Basic Units of Health. Samples were collected by medical doctors and nurses, through the conventional technique to detect cervical cancer. The analyzed smears were classified by the Bethesda System, the sample adequacy being defined along the routine screening and categorized as: satisfactory, satisfactory but presenting factors that might partially jeopardize the analysis, and unsatisfactory. Results were stored in the Epi-Info 3.3.2 program. The χ^2 test was used to compare altered results with the adequacy of the samples from cytopathological smears. Differences with probability of rejection of the null hypothesis lower than 5% ($p < 0.05$) were considered as significant. **RESULTS:** From 10,951 smears, 51.1% were classified as having satisfactory adequacy for analysis, 46.6% as satisfactory, but presenting some limiting factors, and 2.3% as unsatisfactory. The main factors which have partially jeopardized the analysis were: lack of endocervical cells (52.2%), dried smears (22.8%), purulence (14.9%), or smears with some thick areas (9.5%).

Correspondência:

Rita Goreti Amaral
Avenida Belo Horizonte Qd 39 Lt 04, Setor João
CEP 74673-020 – Goiânia/GO
Fone: (62) 3521-1155/Fax: (62) 3209-6037
E-mail: ritagoreti26@gmail.com

Recebido

26/8/08

Aceito com modificações

7/11/08

Laboratório de Análises Clínicas Rômulo Rocha da Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás - Goiânia (GO), Brasil.

¹ Doutora, Professora Adjunta da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás – UFG – Goiânia (GO), Brasil.

² Pós-graduanda em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Goiás – UFG – Goiânia (GO), Brasil.

³ Doutora, Professora Adjunta da Faculdade de Enfermagem da Universidade Federal de Goiás – UFG – Goiânia (GO), Brasil.

⁴ Alunos do curso de Especialização em Citologia Clínica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás – Goiânia (GO), Brasil.

There was a higher rate of altered smears when the sample had been classified as satisfactory for analysis and with representation of endocervical cells ASC-US (2.3%), ASC-H (0.6%), LSIL (3.2%), HSIL (1.7%) and 0.3% of AGC. Differences were significant when $p=0.001$. The rate of low and high grade lesions was higher when the smears were satisfactory for analysis. **CONCLUSIONS:** the rate of precursor uterine cervix cancer lesions varies according to the sample adequacy, and the main adequacy limitations of the sample are mainly related to the collection condition.

Introdução

O câncer do colo do útero é uma das mais frequentes causas de óbito na população feminina da América Latina, onde as taxas de incidência permanecem altas. O exame citopatológico tem sido um dos instrumentos mais eficientes para a detecção de lesões precursoras, por seu baixo custo e desempenho diagnóstico¹⁻³. No Brasil, as taxas de prevalência e incidência ainda não diminuíram de maneira consistente, caracterizando um importante problema de Saúde Pública⁴⁻⁶.

O câncer do colo do útero é uma doença com história natural longa, sendo possível identificar sua forma precursora, que, nessa fase de evolução, pode ser tratável e curável ou regredir espontaneamente, impedindo que a lesão se torne invasiva^{1,6}. O principal fator relacionado a esse tipo de câncer é a infecção pelo papilomavírus humano (HPV), associada principalmente à multiplicidade de parceiros sexuais, ao coito em idade precoce, à história de doença sexualmente transmissível, à síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids), às carências nutricionais por vitamina e/ou betacaroteno, às causas genéticas, ao estado imunológico e ao tabagismo⁵.

No Brasil, o Ministério da Saúde preconiza a realização anual do exame citopatológico em mulheres na faixa etária entre 25 e 60 anos ou nas sexualmente ativas, e, após dois exames anuais consecutivos negativos, a cada três anos⁶. Apesar do uso difundido do exame citopatológico como uma estratégia segura e eficiente para a detecção precoce do câncer do colo do útero, desde a década 1980, uma série de críticas relacionadas à alta taxa de resultados falsos-negativos (2 a 62%) trouxe questionamentos sobre a validade de sua manutenção pelos serviços dos laboratórios clínicos de prevenção e detecção precoce da doença^{2,7-10}.

Os fatores associados aos resultados falsos-negativos têm sido investigados, porém persiste o desafio de superá-los ou atenuar seus efeitos^{11,12}. As principais causas dos resultados falsos-negativos foram relacionadas a erros na coleta de material (62%), no escrutínio do esfregaço (16%) e na interpretação dos diagnósticos citopatológicos (22%)⁷. Outros autores destacam que os esfregaços espessos, obscurecidos por sangue, dessecado e purulentos ou infiltrado leucocitário devem ser avaliados nos laboratórios como indicadores de qualidade^{2,13,14}.

A alta taxa de resultados falsos-negativos é um dos maiores problemas que os laboratórios de citopatologia enfrentam em sua rotina. No entanto, a investigação das

principais causas de erros ocorridos na fase pré-analítica (coleta) pela avaliação da adequabilidade da amostra, identificando presença ou ausência de células endocervicais e/ou metaplásicas e dos fatores obscurecedores, pode contribuir para que um maior número de lesões pré-malignas seja diagnosticado, auxiliando, dessa maneira, na redução da incidência do câncer do colo do útero¹⁵⁻¹⁷.

Dessa maneira, esse estudo visa identificar os principais fatores relacionados à adequabilidade da amostra que limitam ou tornam os esfregaços insatisfatórios para a análise, bem como verificar se a adequabilidade da amostra exerce influência sobre a detecção das lesões precursoras do câncer do colo do útero.

Métodos

Este foi um estudo de corte transversal realizado no Laboratório Rômulo Rocha da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás (UFG), no período de Janeiro de 2004 a Dezembro de 2005. Foram incluídos 10.951 resultados de exames citopatológicos cervicais, tendo como base usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS) de Goiânia, Goiás. Essas mulheres procuraram espontaneamente os serviços do Programa Saúde da Família (PSF) ou das Unidades Básicas de Saúde (UBS). A coleta foi feita por médicos e enfermeiros por meio da técnica convencional para rastreamento de câncer do colo do útero.

Os esfregaços foram analisados e classificados de acordo com o Sistema Bethesda¹⁴. Após a análise do primeiro escrutínio, todos os esfregaços negativos e insatisfatórios foram submetidos à revisão rápida de 100%. Os casos suspeitos a partir dessa revisão bem como os classificados como positivos no primeiro escrutínio foram encaminhados para revisão detalhada para definição do diagnóstico final.

A adequabilidade da amostra foi classificada e categorizada como definido a seguir:

- satisfatória: número adequado de células epiteliais escamosas bem visualizadas e preservadas (estimativa mínima de 8.000 a 12.000 células escamosas, aproximadamente); presença de células endocervicais e/ou metaplásicas (mínimo de dez células endocervicais ou metaplásicas), bem preservadas, isoladas ou em agrupamento;
- satisfatória, porém apresentando fatores que prejudicam parcialmente a análise: fatores de obscurecimento (sangue, infiltrado leucocitário, áreas

espessas, dessecamento, artefatos de estiramento, citólise e contaminação), que prejudicam a interpretação de aproximadamente 50 a 75% das células epiteliais e/ou celularidade (ausência ou menos de dez células endocervicais ou metaplásicas);
 • insatisfatória: fatores de obscurecimento, como discriminado anteriormente, que prejudicam a avaliação de mais de 75% das células epiteliais, se não identificar células anormais, e/ou celularidade (ausência de células endocervicais ou metaplásicas e menos de 10% da superfície da lâmina recoberta por células escamosas).

Os resultados obtidos foram armazenados no programa Epi-Info 3.3.2 a partir de informações contidas na ficha de requisição e resultado citopatológico (colo do útero) preconizada pelo Ministério da Saúde. Para a análise dos dados, usou-se o programa SAS versão 8.2¹⁸. Para a comparação entre os resultados alterados e a adequabilidade da amostra dos esfregaços citopatológicos utilizou-se o teste do χ^2 . Foram consideradas significantes as diferenças em que a probabilidade de rejeição da hipótese de nulidade foi menor que 5% ($p < 0,05$).

Resultados

Dos 10.951 esfregaços analisados, observou-se que, quanto à adequabilidade da amostra, 5.595 (51,1%) foram classificados como satisfatórios, 5.104 (46,6%) como satisfatórios, mas apresentando fatores que comprometem a análise e 252 (2,3%) foram insatisfatórios para análise (Tabela 1).

Dos 5.104 esfregaços apresentando fatores que comprometem a análise, 2.672 não tinham representação da junção escamo-colunar; observou-se também um número significativo de esfregaços com dessecamento, purulentos

e com áreas espessas (1.168, 764 e 488, respectivamente), conforme Tabela 2.

Dos 252 esfregaços apresentando fatores obscurecedores, que os tornaram insatisfatórios para análise, 213 estavam com dessecamento, 14 estavam purulentos e 8 hemorrágicos (Tabela 2).

Dos 5.595 esfregaços satisfatórios para análise, 454 (8,1%) foram classificados como alterados, enquanto que, dos 5.104 esfregaços apresentando algum fator que prejudicava parcialmente a análise, apenas 198 (3,9%) foram classificados como alterados. A frequência de resultados com alterações foi aproximadamente duas vezes maior quando a adequabilidade da amostra foi satisfatória para a análise se comparada com aquela que apresentou algum fator limitante, evidenciando diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$), conforme a Tabela 3.

Tabela 1 - Distribuição dos esfregaços citopatológicos de acordo com a adequabilidade da amostra

Adequabilidade da amostra	n	%
Satisfatória	5.595	51,1
Satisfatória, porém limitada	5.104	46,6
Insatisfatória	252	2,3
Total	10.951	100,0

Tabela 2 - Frequência dos fatores que comprometem parcialmente a análise dos esfregaços limitados ou tornando-os insatisfatórios para análise

Fatores	Limitado		Insatisfatório	
	n	%	n	%
Sangue	154	3,0	8	3,2
Purulento	764	14,9	14	5,5
Espesso	488	9,5	6	2,3
Dessecamento	1.168	22,8	213	83,9
Ausência de células endocervicais	2.672	52,2	-	-
Outras causas	33	0,6	13	5,1

Obs.: o mesmo esfregaço pode apresentar mais de um evento.

Tabela 3 - Distribuição dos resultados citopatológicos de acordo com a adequabilidade da amostra.

Resultados citopatológicos	Adequabilidade da amostra					
	Satisfatória		Limitada		Total	
	n	%	n	%	n	%
Negativo	5.141	91,9	4.906	96,1	10.047	93,9
ASC-US	129	2,3	68	1,3	197	1,8
ASC-H	34	0,6	11	0,2	45	0,4
LSIL	177	3,2	97	1,9	274	2,6
HSIL	96	1,7	18	0,4	114	1,1
Ca escamoso	2	0,03	-	-	2	0,03
AGC	16	0,3	4	0,07	20	0,2
Total	5.595	100,0	5.104	100,0	10.699	100,0

$\chi^2=64.715,9$; $p=0,001$, análise estatística para comparar a frequência de resultados citopatológicos alterados com a adequabilidade da amostra satisfatória e adequabilidade da amostra apresentando algum fator limitante.

χ^2 =qui-quadrado; p =nível descritivo de probabilidade do teste do χ^2 ; ASC-US=células escamosas atípicas de significado indeterminado; ASC-H=células escamosas atípicas, não é possível excluir uma lesão intra-epitelial escamosa de alto grau; LSIL=lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau; HSIL=lesão intra-epitelial escamosa de alto grau; Ca escamoso=carcinoma escamoso; AGC=células glandulares atípicas.

A frequência de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) e lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL) foi aproximadamente 1,6 vezes maior quando a adequabilidade da amostra foi satisfatória para análise. A frequência de células escamosas atípicas, não sendo possível excluir uma lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (ASC-H) e lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL), foi três e quatro vezes mais elevada respectivamente quando a adequabilidade da amostra foi satisfatória para análise se comparada à adequabilidade da amostra apresentando algum fator limitante. A frequência de células glandulares atípicas foi quatro vezes maior nos esfregaços em que a adequabilidade da amostra foi classificada como satisfatória para análise quando comparada à adequabilidade da amostra apresentando algum fator limitante (Tabela 3).

Uma associação significativa foi observada entre resultados citopatológicos com alterações atípicas e a ausência de fatores limitantes, como esfregaços com sangue ou espessos. Verificou-se, ainda, uma associação significativa entre resultados citopatológicos com alterações e a presença de células endocervicais ($p=0,006$) de acordo com a Tabela 4.

Discussão

Os resultados deste estudo mostraram que a ausência da representação da junção escamo-colunar foi o fator limitante mais freqüente encontrado nos esfregaços citopatológicos cervicais. Observou-se ainda uma associação significativa entre resultados alterados e a presença de células endocervicais. Esses resultados foram condizentes com os encontrados em estudos nacionais^{19,20}. Coerente com estas evidências, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Sistema Bethesda sugerem a utilização do percentual de esfregaços com células endocervicais como um dos indicadores para avaliação de qualidade do esfregaço citopatológico^{14,21}. Esta correlação se deve, em parte, ao fato de essa região ser a principal sede de lesões pré-neoplásicas na cérvix uterina, e de ser a representação dessas células nos esfregaços que permite o diagnóstico^{2,22}.

A ausência da representação da junção escamo-colunar pode ser justificada pela não visualização da mesma, principalmente em colo atrófico em mulheres parcialmente hysterectomizadas sem reposição hormonal, ou mesmo por deficiência na coleta²³.

No presente estudo, as freqüências de lesões mais graves como HSIL, ASC-H e AGC foram três a quatro vezes maiores quando a adequabilidade da amostra foi satisfatória para análise comparada aos esfregaços com adequabilidade da amostra apresentando algum fator limitante e ausência de células endocervicais e ou metaplásicas. As freqüências das lesões limítrofes, como

Tabela 4 - Análise dos fatores limitantes relacionados à adequabilidade da amostra de acordo com o resultado citopatológico

Fatores limitantes	Resultado citopatológico		χ^2	p
	Negativos	Alterados		
Sangue				
Presente	141	13	7,6	0,006
Ausente	4.765	185		
Purulento				
Presente	726	38	2,5	0,1
Ausente	4.180	160		
Espesso				
Presente	452	34	13,1	<0,001
Ausente	4.454	164		
Dessecamento				
Presente	1.111	50	0,6	0,4
Ausente	3.795	148		
Células endocervicais				
Presente	2.305	135	33,4	0,006
Ausente	2.601	63		

ASC-US e LSIL, foram aproximadamente duas vezes mais elevadas em amostras satisfatórias para análise. Esses resultados foram consistentes com os descritos na literatura¹⁹. Esses resultados são esperados, já que a amostra do canal cervical aumenta o percentual de diagnóstico das lesões com maior potencial de progredir, as quais, se diagnosticadas e tratadas adequadamente, podem reduzir a incidência do câncer do colo do útero e, conseqüentemente, a morbidade e a mortalidade causadas por esta doença.

Em relação aos demais fatores obscurecedores, que podem comprometer a análise dos esfregaços cervicais, observou-se que, nos esfregaços apresentando alteração citopatológica, não havia presença de sangue nem dessecamento. Vale ressaltar que a presença desses fatores pode prejudicar a identificação de alguma lesão. Esse fato foi demonstrado em um estudo que avaliou se os fatores relacionados com a adequabilidade da amostra estão associados a resultados falsos-negativos dos exames citopatológicos; foi concluído que os esfregaços apresentando fatores obscurecedores, como secreção purulenta ou presença de sangue, mostraram risco maior para resultados falsos-negativos¹⁶. Assim, é muito importante que se faça uma coleta de boa qualidade, pois a maioria dos fatores obscurecedores que podem prejudicar a análise dos esfregaços citopatológicos depende das condições da coleta²⁴.

Ainda nesse estudo, observou-se que aproximadamente metade dos esfregaços apresentou algum fator que prejudicava parcialmente a análise ou fatores que tornavam as amostras insatisfatórias para análise. Dentre esses fatores, observou-se uma maior freqüência de esfregaços com dessecamento, purulentos e com sangue. Resultados semelhantes foram apresentados por um estudo²⁵ no qual

esfregaços dessecados e purulentos foram as principais causas que levaram à classificação de amostras insatisfatórias para análise. Essas não-conformidades ocorridas durante a coleta podem ser evitadas com a fixação adequada do material na lâmina e limpeza do colo antes da coleta. Um meio de minimizar esses problemas é a implementação de programas de educação continuada e atualização dos profissionais responsáveis pela coleta, com o objetivo de melhorar a qualidade dos exames citopatológicos cervicais^{15,26}.

Em resumo, concluiu-se, neste estudo, que a frequência de lesões precursoras do câncer do colo do útero varia com a adequabilidade da amostra. Observamos também que as principais limitações da adequabilidade da amostra estão relacionadas diretamente à qualidade da coleta, e que o conhecimento das principais causas que obscurecem ou tornam as amostras insatisfatórias para análise poderá colaborar em uma mudança de conduta e comportamento dos profissionais responsáveis pela coleta do exame citopatológico cervical.

Referências

- Mendonça VG, Lorenzato FRB, Mendonça JG, Menezes TC, Guimarães MJB. Mortalidade por câncer do colo do útero: características sociodemográficas das mulheres residentes na cidade do Recife, Pernambuco. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008;30(5):248-55.
- Shirata NK, Pereira SMM, Cavaliere MJ, Longatto Filho A, Utagawa ML, Shih LWS, et al. Celularidade dos esfregaços cervicovaginais: importância em programas de garantia de qualidade em citopatologia. *J Bras Ginecol.* 1998;108(3):63-6.
- Feitosa TMP, Almeida RT. Perfil de produção do exame citopatológico para controle do câncer do colo do útero em Minas Gerais, Brasil, em 2002. *Cad Saúde Pública.* 2007;23(4):907-17.
- 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.
- Derchain SFM, Longatto Filho A, Syrjanen KJ. Neoplasia intraepitelial cervical: diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005;27(7):425-33.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2008: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2007.
- Gay JD, Donaldson LD, Goellner JR. False-negative results in cervical cytologic studies. *Acta Cytol.* 1985;29(6):1043-6.
- Guimarães EM, Silva AM. Erros em citopatologia ginecológica: por que ocorrem? *J Bras Ginecol.* 1995;105(9):397-404.
- Michalas SP. The Pap test: George N. Papanicolaou (1883-1962). A screening test for the prevention of cancer of uterine cervix. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;90(2):135-8.
- Gill GW. Blinded review of Papanicolaou smears. *Cancer.* 2005;105(2):53-5.
- Baker A, Melcher DH. Rapid cervical cytology screening. *Cytopathology.* 1991;2(6):299-301.
- Phadnis SV, Doshi JS, Ogunnaike OO, Padwick ML, Sanusi FA. Inadequate cervical smear: what do we do? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84(5):486-8.
- Davey DD, Austin RM, Birdsong G, Buck HW, Cox JT, Darragh TM, et al. ASCCP patient management guidelines: Pap test specimen adequacy and quality indicators. *J Low Genit Tract Dis.* 2002;6(3):195-9.
- Solomon D, Nayar R. Sistema Bethesda para citopatologia cervicovaginal: definições, critérios e notas explicativas. 2a ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2005.
- Amaral RG, Ribeiro AA, Miranda FA, Tavares S, Souza LNA, Manrique EJC, et al. Fatores que podem comprometer a qualidade dos exames citopatológicos no rastreamento do câncer do colo do útero. *Rev Bras Anal Clin.* 2006;38(1):3-6.
- Franco R, Amaral RG, Montemor EBL, Montis DM, Morais SS, Zeferino LC. Fatores associados a resultados falso-negativos de exames citopatológico do colo uterino. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006;28(8):479-85.
- Manrique EJC, Tavares SBN, Souza NLA, Albuquerque ZBP, Zeferino LC, Amaral RG. A revisão rápida de 100% é eficiente na detecção de resultados falso-negativos dos exames citopatológicos cervicais e varia com a adequabilidade da amostra: uma experiência no Brasil. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29(8):402-7.
- SAS Institute. SAS/STAT software changes and enhancements through release 8.2. Cary: SAS Institute; 1999-2001.
- Zeferino LC, Catharino JMR, Araújo MAS, Silva LCB, Vedoato SR, Tambascia JK, et al. Desempenho das amostras do canal cervical e do fundo de saco no diagnóstico da neoplasia do colo uterino. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2000;22(3):129-34.
- Silva PR, Gouveia DDS, Cardoso AC, Araújo LV, Manrique EJC, Souza NLA, et al. Principais causas que limitam ou tornam as amostras insatisfatórias que podem comprometer a análise dos exames citopatológicos no rastreamento do câncer do colo do útero. *Rev Eletrônica Farm.* 2005;2(2 Supl):190-3.
- World Health Organization. Cytological screening in the control of cervical cancer: technical guidelines. Geneva: Who; 1988.
- Carvalho NS, Callaço LM. O tocoginecologista, o patologista e o exame de Papanicolaou. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29(8):383-6.
- Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Periodicidade de realização do exame preventivo do câncer do colo do útero: normas e recomendações do INCA. *Rev Bras Cancerol.* 2002;48(1):13-5.
- Mintzer M, Curtis P, Resnick JC, Morrell D. The effect of the quality of Papanicolaou smears on the detection of cytologic abnormalities. *Cancer.* 1999;87(3):113-7.
- Fagundes MCS, Hardt LL, Saito S, Yamamoto LSU, Longatto Filho A, Utagawa ML. Amostra inadequada em screening de esfregaços cervico-vaginais: as principais causas. *Laes Haes.* 2000;22(128):94-100.
- Vincent SP. Educação permanente: componente estratégico para a implementação da política nacional de atenção oncológica. *Rev Bras Cancerol.* 2007;53(1):79-85.