

Resultados de uma estratégia de controle de qualidade em colpocitologia

Results of a control quality strategy in cervical cytology

Caio Eduardo Gullo¹, Anna Luiza Tannús Dami¹, Amanda Pires Barbosa¹, Aline Maria de Vita Marques^{1,2}, Marianna Angelo Palmejani¹, Luiz Guilherme Cernaglia Aureliano de Lima³, Jane Lopes Bonilha³

RESUMO

Objetivo: Determinar a eficácia de uma estratégia de controle de qualidade em colpocitologia na detecção da lesão intraepitelial escamosa de alto grau. **Métodos:** Foram selecionadas 42 pacientes que realizaram Papanicolaou e biópsia cervicouterina entre abril de 2008 e dezembro de 2009, com evidência de lesão intraepitelial escamosa de alto grau em um ou em ambos os exames. Os parâmetros estatísticos do esfregaço foram calculados antes e após reuniões sistematizadas de revisão dos exames arquivados (6 anos), nas quais se procedeu a: consensualização diagnóstica interobservadores; correlação cito-histológica, sendo a última padrão-ouro; e avaliação do *status* terapêutico de cada paciente. **Resultados:** Aplicados tais controles, observou-se que a sensibilidade e a *likelihood ratio* positiva do teste para lesão intraepitelial escamosa de alto grau aumentaram 9,5% (34,5 para 44%) e 0,45% (1,64 para 2,09%), respectivamente, enquanto sua especificidade se manteve em 79%. A redução da interferência dos falso-negativos associados a erros na fase analítica do processo produtivo citológico traz estimativa das falhas de coleta do material (fase pré-analítica). **Conclusão:** Além de melhorar o desempenho do diagnóstico colpocitológico de lesão intraepitelial escamosa de alto grau, a estratégia de controle de qualidade proposta permite refletir sobre as causas de escrutínio incorreto ou discordante.

Descritores: Eficácia; Controle de qualidade; Neoplasia intra-epitelial cervical; Colo do útero/patologia

ABSTRACT

Objective: To determine the efficacy of a quality control strategy in cervical cytology in the detection of high-grade squamous intraepithelial lesions. **Methods:** Forty-two patients were selected

who underwent a Pap smear and cervical uterine biopsy between April 2008 and December 2009, with evidence of a high-grade squamous intraepithelial lesion in one or both tests. The statistical parameters of the smear test were calculated before and after systematic meetings for review of the archived test results (6 years), in which the following was done: interobserver diagnostic consensus; cytohistological correlation, with the latter as gold standard; and evaluation of the therapeutic status of each patient. **Results:** Once these controls were applied, it was noted that sensitivity and positive likelihood ratio of the test for high-grade squamous intraepithelial lesion increased 9.5% (34.5 to 44%) and 0.45% (1.64 to 2.09%), respectively, while specificity remained at 79%. Reduction in interference of false-negative results associated with errors in the analytical phase of the cytological productive process gave an estimate of failures in collection of the specimens (pre-analytical phase). **Conclusion:** In addition to improving the performance of the cytological diagnosis of the high-grade squamous intraepithelial lesion, the proposed quality control strategy allows a reflection on the causes of incorrect or conflicting scrutiny.

Keywords: Efficacy; Quality control; Intraepithelial cervical neoplasia; Cervix uteri/pathology

INTRODUÇÃO

O carcinoma de colo do útero é o câncer mais frequente nas mulheres, sendo responsável por levar à morte grande contingente em idade social e economicamente ativa. Ocupa a segunda posição entre as causas de óbito por malignidade gênero-específica no mundo, ficando atrás da neoplasia de mama⁽¹⁾. No Brasil, apesar

Trabalho realizado no Hospital de Base de São José do Rio Preto - São José do Rio Preto (SP), Brasil.

¹ Curso Acadêmico de Medicina (2011), Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP, São José do Rio Preto (SP), Brasil.

² Programa de Pós-graduação (Mestrado) em Microbiologia, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP, São José do Rio Preto (SP), Brasil.

³ Departamento de Patologia e Medicina Legal, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP, São José do Rio Preto (SP), Brasil.

Autor correspondente: Jane Lopes Bonilha - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP) - Departamento de Patologia e Medicina Legal - Av. Brigadeiro Faria Lima, 5416 - Vila São Pedro - CEP 15090-000 - São José do Rio Preto (SP), Brasil - Fone: (17) 3210-5700 - E-mail: janebonilha@famerp.br

Data de submissão: 5/4/2011 - Data de aceite: 12/12/2011

Conflito de interesse: Não há

da existência de programas governamentais de controle da doença, houve aumento acentuado do número de casos, cuja estimativa para 2008 e 2009 foi de 19.000 novos/ano⁽²⁾.

A colpocitologia, ou exame de Papanicolaou, é a mais utilizada para rastreamento populacional das lesões assintomáticas e potencialmente curáveis do trato genital feminino inferior, por ser simples, segura e de baixo custo. Atualmente, entretanto, o impacto da citologia oncótica sobre a evolução natural do câncer de colo do útero, especificamente na prevenção secundária, tem sido questionado. Isso porque, mesmo em cidades com uma cobertura ginecológica assistencial adequada, mulheres que desenvolveram a forma invasora do carcinoma apresentaram porcentagem similar de citologias prévias em relação às saudáveis⁽³⁾.

Há variação considerável dos índices de falso-negativos (FN) para o teste, cujos valores vão de 5 a 70%⁽⁴⁾. Limitações de sua sensibilidade são atribuídas, em geral, a cuidados de preparo da paciente e técnicas de coleta do material⁽⁵⁾. Mais além, a existência de inúmeros casos com alterações citomorfológicas de resolução diagnóstica imprecisa⁽⁶⁾ e a variabilidade interobservadores⁽⁷⁾ são fatores que interferem na fase analítica do exame. Como exemplo, variações do padrão celular usual podem passar despercebidas e estão associadas a alterações morfológicas de significado indeterminado (ASC-US) e lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LIEBG). Perante a essas condições, o diagnóstico preciso pouco influencia o seguimento posterior, uma vez que evolui com alto percentual de regressão espontânea.

Por outro lado, a interpretação por diferentes observadores de desvios limítrofes entre menor e maior gravidade pode apresentar discordância devido à subjetividade de seus aspectos qualitativos e quantitativos⁽⁵⁾. Na presença de lesão intraepitelial escamosa de alto grau (LIEAG), a detecção pontual é de fundamental importância para impedir a progressão da mesma para carcinoma invasor⁽⁸⁾.

Assim, a adoção de programas de controle da qualidade faz-se necessária para qualquer laboratório que realiza análise citológica. Inúmeros trabalhos^(6,9,10) demonstram que a revisão crítica dos esfregaços constitui prática imprescindível para melhorar a acurácia do exame. Enfatiza-se, também, a importância da correlação cito-histológica nos casos discordantes como um método de detecção de erro e avaliação do desempenho do serviço^(8,11,12).

OBJETIVO

Determinar e avaliar os resultados de uma estratégia de controle de qualidade da fase analítica da colpocitologia no diagnóstico da LIEAG.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de abordagem quantitativa, descritivo e transversal, realizado no Serviço de Anatomia Patológica (SAP) do Hospital de Base de São José do Rio Preto (SP).

Participaram do estudo pacientes que realizaram acompanhamento no Ambulatório de Ginecologia do hospital no período entre abril de 2008 e dezembro de 2009. Foram critérios de inclusão: possuir colpocitologia e exame histopatológico do colo uterino durante esse período com presença, em pelo menos um, de LIEAG, neoplasia intraepitelial cervical (NIC) II ou III, ou carcinoma *in situ*. O diagnóstico de carcinoma invasor do colo do útero constituiu critério de exclusão.

Procedimentos

Por preservarmos a identidade das pacientes selecionadas e utilizarmos seus dados obtidos em prontuários e exames, este estudo teve dispensa do Termo de Consentimento Livre e Pós-Esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP) de acordo com o parecer 001-004414/2009, em 29 de julho de 2009.

Inicialmente, foi feita uma releitura dos exames selecionados com a finalidade de se excluírem possíveis diagnósticos falso-positivos (FP) quanto à cervicopatía estudada. Em seguida, desenvolvemos uma estratégia de controle de qualidade em colpocitologia estruturada em duas etapas: revisão crítica e sistemática dos esfregaços cervicovaginais prévios; e correlação cito-histológica e avaliação do tratamento adotado caso a caso.

Na primeira parte do estudo, analisamos as colpocitologias prévias (abril de 2003 a março de 2008) de cada paciente em reuniões semanais com a equipe de citopatologia do SAP, composta por uma médica citopatologista com mais de 30 anos de experiência; nove médicos residentes em Anatomia Patológica, igualmente distribuídos nos estágios de primeiro (R1), segundo (R2) e terceiro (R3) anos do Programa de Residência Médica; um médico residente na área de atuação em Citopatologia (R4); e uma citotécnica. Utilizamos um microscópio de luz conectado a recurso multimídia para projeção de imagem e outro do tipo multicabeças, que possibilitaram a investigação coletiva proposta e a determinação do diagnóstico colpocitológico por meio de consenso.

A classificação citológica das lesões do colo uterino obedeceu ao Sistema Bethesda de Nomenclatura para Colpocitologia, revisão de 2001⁽¹³⁾. Também reavaliamos as respectivas lâminas histológicas, quando exis-

tentes, cujas lesões detectadas em biópsias cervicais ou produtos de cirurgia foram classificadas segundo critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS)⁽¹⁴⁾.

Na segunda fase do estudo, todos os prontuários médicos foram revisados para obtenção de informações quanto à conduta seguida, seja ela expectante ou terapêutica, como a indicação de electrocauterização (ECT) ambulatorial e/ou conização de ecto e endocérvice por electrocautério de alta frequência (CAF). A opção por histerectomia também foi assinalada e determinou a desconsideração dos exames posteriores a esse procedimento.

Por fim, a correlação cito-histológica e o impacto das intervenções sofridas pelas pacientes foram ponderados para estabelecermos o significado de cada diagnóstico colpocitológico, de acordo com as possibilidades identificadas na figura 1. Em caso de discordância quanto ao resultado entre a citologia e a biópsia, mesmo após revisão das mesmas, a técnica histológica consistiu em padrão-ouro para a cervicopatía abordada.

Os dados foram tabulados no programa Microsoft Office Excel 2003 para Windows, agrupados em tabelas e analisados de acordo com os objetivos da pesquisa, sendo apresentados em frequência e porcentagem.

Análise estatística

Sensibilidade e especificidade foram avaliadas pelo cálculo dos valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN) do método no escrutínio (controle) e após a

revisão das lâminas (Quadro 1). Em ambas as situações, houve cálculo da *likelihood ratio* positiva.

Quadro 1. Possíveis resultados da técnica citológica (teste diagnóstico) na detecção de lesão intraepitelial escamosa de alto grau

	LIEAG (doença)	
	Presente	Ausente
Positivo	a	B
Negativo	c	D
Total	a + c	b + d

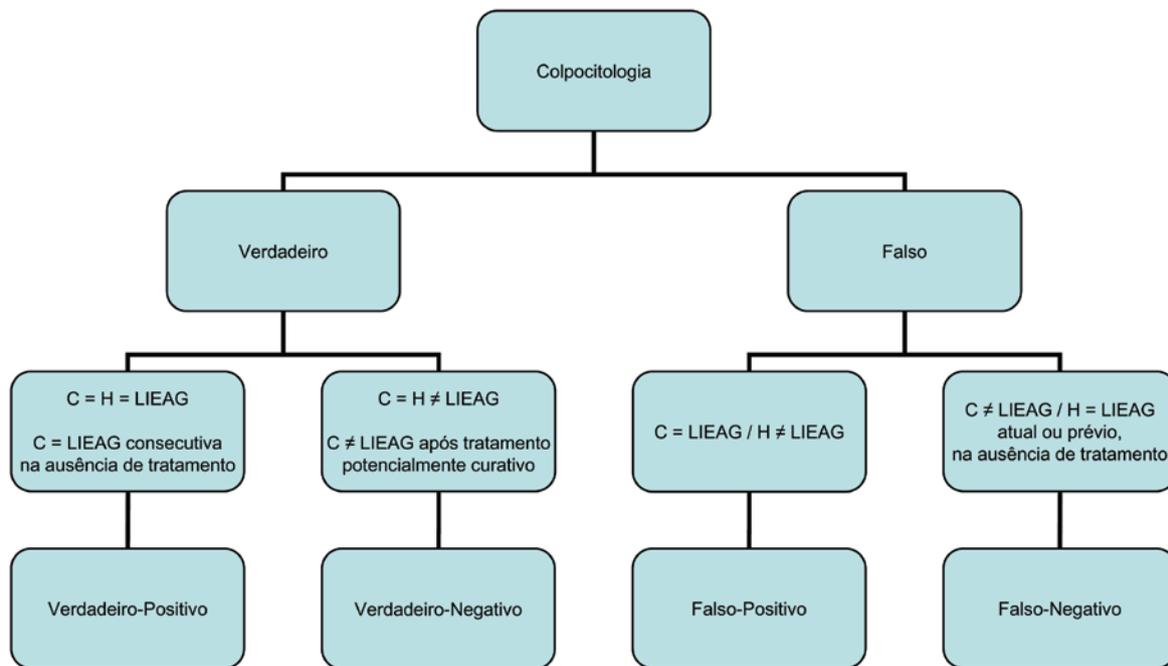
LIEAG: lesão intraepitelial escamosa de alto grau; a: verdadeiro-positivo; b: falso-positivo; c: falso-negativo; d: verdadeiro-negativo.

Fórmulas aplicáveis⁽¹⁵⁾:

- $S = a / (a + c)$;
 - $E = d / (b + d)$;
 - $VPP = a / (a + b)$;
 - $VPN = d / (c + d)$.
- Likelihood ratio* positiva quando $S / (100-E)$.

RESULTADOS

Foram selecionados 42 pacientes com Papanicolaou e biópsia cervicouterina positivos, um e/ou outro, para LIEAG entre abril de 2008 e dezembro de 2009. As informações necessárias à presente investigação estavam disponíveis em todos os casos, cuja mediana de idade ao primeiro exame colpocitológico durante o período assinalado foi de 34 anos (variação de 19 a 78 anos). Contabilizaram-se 141 esfregaços vaginais para análise,



C: método colpocitológico; H: exame histopatológico; LIEAG: lesão intraepitelial escamosa de alto grau.

Figura 1. Caracterização dos diagnósticos em esfregaços cervicovaginais

com adequabilidade satisfatória das amostras, coletados a partir de abril de 2003 nessa população de estudo; biópsias colpodirigidas e produtos de CAF da ecto e da endocérvice totalizaram 98 exames.

Inicialmente, foi realizada uma releitura crítica e sistemática de todas as lâminas obtidas em reuniões com médicos do SAP para definição de consenso quanto à classificação patológica das alterações microscópicas encontradas. Nesses encontros, oito citologias (3%) tiveram seu diagnóstico modificado para LIEAG e quatro delas (50%) haviam sido inicialmente documentadas como LIEBG ao escrutínio de rotina. Quanto ao material histológico, quatro (4%) biópsias também sofreram correção de seu laudo e foram, todas, compatíveis com LIEBG; em duas delas, a presença de LIEAG fora primeiramente considerada. Nenhum registro prévio de LIEAG, NIC II ou III foi reclassificado em outras partes.

Após, verificamos a correlação cito-histológica quanto o diagnóstico de LIEAG e, nos casos necessários, as intervenções sofridas pelas pacientes para estabelecer a validade do exame colpocitológico. Concordância ao menos pontual entre ambas as técnicas foi observada em 26 pacientes ao longo do seguimento efetuado. Das

Quadro 2. Resultados da técnica citológica (teste diagnóstico) na detecção de lesão intraepitelial escamosa de alto grau ao escrutínio de rotina

		LIEAG (doença)	
		Presente	Ausente
Colpocitologia (teste)	Positivo	29	12
	Negativo	55	45
	Total	84	57

LIEAG: lesão intraepitelial escamosa de alto grau.

Quadro 3. Resultados da técnica citológica (teste diagnóstico) na detecção de LIEAG após a revisão das lâminas

		LIEAG (doença)	
		Presente	Ausente
Colpocitologia (teste)	Positivo	37	12
	Negativo	47	45
	Total	84	57

LIEAG: lesão intraepitelial escamosa de alto grau.

Tabela 1. Parâmetros estatísticos da técnica citológica na detecção de lesão intraepitelial escamosa de alto grau antes e após a revisão das lâminas

	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	LRP
Escrutínio	34,5	79	71	45	1,64
Revisão	44	79	76	49	2,09

S: sensibilidade; E: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; LRP: *likelihood ratio* positiva.

16 restantes, 7 apresentaram citologia positiva para LIEAG sem achado correspondente em biópsia ou produto de CAF; nas outras 9, caracterizou-se situação inversa, ou seja, a detecção de displasia moderada ou grave do colo do útero foi possível apenas com o método histológico. Ainda, 28 pacientes foram submetidas a procedimento terapêutico, CAF e/ou ECT do colo uterino, e, na ausência tanto de alteração detectável à colposcopia quanto de biópsia com evidência de lesão residual posteriormente, foram tidas livres de doença.

Assim, conforme critérios estabelecidos na tabela 1 encontramos os seguintes valores de exames verdadeiro-positivos (VP) e negativos (VN), bem como de FP e FN, para a colpocitologia antes (Quadro 2) e depois (Quadro 3) da revisão das lâminas.

Por fim, calculamos os parâmetros estatísticos do exame em ambas as situações (Tabela 1).

DISCUSSÃO

O controle de qualidade em colpocitologia tem como objetivo melhorar a *performance* do teste, de modo a eliminar resultados FN. Estes são mais preocupantes em um exame de rotina que os FP, pois as mulheres não diagnosticadas poderão perder seguimento e permanecerão com risco de desenvolver lesões graves. Entretanto, falhas na situação oposta também não são isentas de agravos, uma vez que orientam procedimentos cirúrgicos desnecessários, os quais podem alterar a vida reprodutiva e sexual da mulher⁽¹¹⁾, acrescidos de evidente impacto psicológico.

Para o estabelecimento de metas de intervenção, é necessário avaliar todas as etapas nas quais podem ocorrer falhas, desde a coleta do material até o escrutínio de rotina e a interpretação dos achados microscópicos. Problemas no escrutínio acontecem quando as células neoplásicas não são reconhecidas, embora estejam presentes, por déficit de atenção, tempo insuficiente e pouca experiência do examinador. Já aqueles relacionados à interpretação diagnóstica são atribuídos ao julgamento dessas células neoplásicas como benignas, em casos de inexperiência do profissional e informações clínicas inadequadas⁽¹⁶⁾.

Devido à inviabilidade de revisão de todos os casos, estratégias de amostragem são adotadas em delineamentos diversos. No presente estudo, investigamos o efeito da revisão dos exames prévios de pacientes com LIEAG cito e/ou histológica por diferentes observadores, associada à correlação de ambos os métodos e à avaliação do *status* terapêutico das mesmas. Isso porque há redução significativa da acurácia da técnica citológica em mulheres sabidamente portadoras da referida lesão^(8,17).

Verificamos que, em relação ao diagnóstico de LIE-AG, a sensibilidade do exame passou de 34,5 para 44%, acompanhando o aumento em 0,45 da *likelihood ratio* positiva, enquanto a especificidade manteve-se em 79%. A *likelihood ratio* positiva, ou razão de possibilidades positiva, relaciona a sensibilidade com o complemento da especificidade, ou seja, a probabilidade do teste dar positivo em quem tem a doença contra a probabilidade de o teste dar negativo em quem tem doença. Quanto maior for a *likelihood* positiva, melhor será o teste diagnóstico, de modo que nossos resultados permitem estabelecer um maior desempenho da revisão proposta em relação ao escrutínio.

Entretanto, pouco pode ser feito no laboratório, em termos de redução de resultados FN, quando o colo uterino não está adequadamente representado⁽⁵⁾. Nesse sentido, sofremos a limitação de os materiais terem sido coletados por graduandos em Medicina e residentes em Ginecologia de diferentes níveis de experiência. Tal fato permite inferir que os erros de coleta tenham importante repercussão sobre os índices de detecção de LIEAG em nosso serviço.

Pinho e Mattos⁽¹⁷⁾ encontraram sensibilidade elevada (96%) para o teste; eles consideraram, porém resultado positivo a presença de quaisquer alterações no epitélio cervical. A especificidade, contudo, foi de 51,5%; assim, muitas mulheres com diagnóstico suspeito prosseguiriam a investigação de modo desnecessário, gerando custos excedentes, além da potencial iatrogenia que essa ação pode causar em muitas delas. Vale ressaltar que o ponto de corte estabelecido para delimitar os resultados positivos dos negativos tem grande influência nos valores de sensibilidade e especificidade⁽¹⁵⁾.

No estudo de Santos et al.⁽¹⁸⁾, a sensibilidade e a especificidade encontradas para LIEAG foram de 79 e 84%, respectivamente. Ainda, evidenciou-se que a revisão das lâminas por um segundo observador do mesmo laboratório não aumentou o desempenho da citologia, um dado que, embora se contraponha aos nossos resultados, justifica-se pela menor influência que a má técnica de coleta exerceu sobre a qualidade de seus esfregaços. Os pesquisadores concluíram que a repetição do exame e sua avaliação com o conhecimento de dados clínicos mostraram ser suficientes para melhorar o diagnóstico de LIEAG em mulheres com citologia prévia alterada.

De fato, a revisão de casos negativos no escrutínio selecionados por critérios clínicos de risco, como hemorragia genital pós-menopausa, doenças sexualmente transmissíveis, alterações macroscópicas ao exame especular e exame citopatológico anterior alterado, poderia detectar maior número de resultados FN nessa população⁽¹⁶⁾. Diante dessas informações e consideran-

do o histórico terapêutico correlato, as reuniões sistematizadas de revisão de lâminas garantem que um maior número de observadores reflita sobre os campos citológicos marcados e as possíveis causas de diagnósticos incorretos ou discordantes, e não geram custos adicionais.

Por fim, sugerimos que os laboratórios de citopatologia emitam periodicamente relatório consolidado dos exames de cada profissional ou entidade, descrevendo aspectos relacionados à adequabilidade das amostras que coletaram. Indicadores de qualidade deveriam ser estabelecidos para orientar e indicar quando a técnica de coleta adotada precisar de revisão.

CONCLUSÕES

A estratégia de detecção de LIEAG, com multiplicidade de casos e examinadores associada à correlação citohistológica e clínica, possibilita avaliar o desempenho da colpocitologia e da equipe em relação aos achados limítrofes. A padronização de procedimentos, com aprimoramento técnico e de interpretação diagnóstica, é uma importante ferramenta que eleva a qualidade de todo o processo produtivo citológico.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo auxílio financeiro (Processo 119.407/2009-4).

REFERÊNCIAS

1. Uchimura NS, Nakano K, Nakano LC, Uchimura TT. [Quality and performance of pap smears in the cervical cancer screening program in a city of southern Brazil]. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55(5):569-74. Portuguese.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativas 2008: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2007; 2008 [citado 2010 Ago 18]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/versaofinal.pdf>
3. Murillo R, Cendales R, Wiesner C, Piñeros M, Tovar S. [Effectiveness of cytology-based cervical cancer screening in the Colombian health system]. *Biomedica*. 2009;29(3):354-61. Spanish.
4. Rama CH. Idade e prevalência da infecção genital por papilomavírus humano de alto risco em mulheres submetidas a rastreamento para o câncer cervical [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2006.
5. Franco R, Amaral RG, Montemor EB, Montis DM, Morais SS, Zeferino LC. Fatores associados a resultados falso-negativos de exames citopatológicos do colo uterino. *Rev Bras Ginecol Obst*. 2006;28(8):479-85.
6. Maeda MY, di Loreto C, Barreto E, Cavaliere MJ, Utagawa ML, Sakai YI, et al. Estudo preliminar do SISCOLO-Qualidade na rede de saúde pública de São Paulo. *J Bras Patol Med Lab*. 2004;40(6):425-9.
7. Amaral RG, Souza NL, Tavares SB, Manrique EJ, Assem DZ, Azevedo LL, et al. Controle externo da qualidade dos diagnósticos citológicos no rastreamento do câncer cervical: estudo piloto. *Rev Bras Anal Clin*. 2006;38(2):79-81.
8. Tuon FF, Bittencourt MS, Panichi MA, Pinto AP. Avaliação da sensibilidade e especificidade dos exames citopatológico e colposcópico em relação ao

- exame histológico na identificação de lesões intra-epiteliais cervicais. *Rev Assoc Med Bras.* 2002;48:140-4.
9. Jones B. Rescreening in gynecologic cytology: rescreening of 3762 previous cases for current high-grade squamous intraepithelial lesions and carcinoma: a College of American Pathologists Q-Probes study of 312 institutions. *Arch Pathol Lab Med.* 1995;119(12):1097-103.
 10. Collaço LM. Monitoramento externo da qualidade em citopatologia cérvico-vaginal [tese]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2002.
 11. Adad SJ, Souza MA, Etchebehere RM, Saldanha JC, Falco VAA, Murta EF. Cytological-histological correlation of 219 patients submitted to surgical treatment due to diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *São Paulo Med J.* 1999;117(2):81-4.
 12. Raab SS, Jones BA, Souers R, Tworek JA. The effect of continuous monitoring of cytologic-histologic correlation data on cervical cancer screening performance. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132(1):16-22.
 13. Solomon D, Nayar R. Sistema Bethesda para citopatologia cervicovaginal: definições, critérios e notas explicativas. Rio de Janeiro: Revinter; 2005.
 14. Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs: World Health Organization; 2003.
 15. Medronho RA, Perez MA. Testes diagnósticos. In: Medronho RA, Carvalho DM, Block KV, Luiz RR, Werneck GL, organizadores. *Epidemiologia.* São Paulo: Atheneu; 2003. p. 259-70.
 16. Tavares SB, Amaral RG, Manrique EJ, Sousa NL, Albuquerque ZB, Zeferino LC. Controle de qualidade em citopatologia cervical: revisão de literatura. *Rev Bras Cancerol.* 2007;53(3):355-64.
 17. Pinho AA, Mattos MC. Validade da citologia cervicovaginal na detecção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de colo de útero; Validity of cervicovaginal cytology for detection of cancerous and precancerous lesions of the cervix. *J Bras Patol Med Lab.* 2002;38(3):225-31.
 18. Santos AL, Derchain SF, Calvert EB, Martins MR, Duffloth RM, Martinez EZ. [Performance of cervical cytology with review by different observers and hybrid capture II in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3]. *Cad Saúde Pública.* 2003;19(4):1029-37. Portuguese.