

# *CITOPATOLOGIA CONVENCIONAL E CITOLOGIA EM MEIO LÍQUIDO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA*

## CONVENTIONAL CYTOPATHOLOGY AND LIQUID BASED CYTOLOGY: AN INTEGRATIVE REVIEW

**Amanda Heise**

Farmacêutica pelo Centro Universitário Autônomo do Brasil (UNIBRASIL).  
amandaheise01@gmail.com

**Ana Paula Weinfurter Lima**

Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Paraná (UFPR).

### **RESUMO**

A citologia convencional (CC) é uma técnica utilizada há mais de 50 anos, na prevenção e diagnóstico precoce do câncer do colo uterino. A citologia em meio líquido (CBL) foi introduzida na década de 90, como um método alternativo, visando à automação no preparo do material colhido e propondo melhorias para o profissional no momento da leitura da lâmina. Nesse contexto, este trabalho tem como objetivo realizar um levantamento bibliográfico atualizado das vantagens e desvantagens dos métodos de rastreamento para câncer do colo uterino baseados em CBL e CC, tendo em vista que a CBL ainda é pouco utilizada no Brasil. Esta revisão integrativa da literatura foi realizada a partir de buscas que abrangeram as publicações entre os anos de 2006 e 2015 em Bases eletrônicas de dados, como: CAPES, BVS, SCIELO utilizando como descritores: citologia, citopatologia convencional, citologia em meio líquido e citopatologia convencional e citologia em meio líquido. Se utilizou como critérios de inclusão, artigos publicados em português que abordassem a temática pretendida e como critérios de exclusão artigos publicados em outras línguas, além daqueles que não apresentavam dados relacionados ou correspondência com o assunto proposto. Há algumas vantagens da CBL em relação a CC. Atualmente uma das desvantagens é o maior custo. CC tem sido padrão ouro por 50 anos no controle do câncer cervical o que a torna claramente reconhecida, sendo assim, a técnica de escolha para o rastreamento desta neoplasia.

**Descritores:** Citopatologia convencional; citologia em meio líquido; citologia.

### **ABSTRACT**

Conventional cytology (CC) is a technique that has been used for more than 50 years in early cervix cancer prevention and diagnosis. Cytology in liquid medium (CBL) was introduced in the 1990s, as an alternative method in order to automate the preparation of the material collected and propose improvements to microscope slide reading. Thus, the following study aims to conduct an updated literature review of the advantages and disadvantages of screening methods for cervix cancer based on CBL and CC, given that the CBL is not widely used in Brazil. This integrative literature review was performed from a search covering publications from 2006 and 2015 in electronic data bases such as: CAPES, BVS, SCIELO: using cytology, conventional cytology, cytology in liquid medium and conventional cytology and cytology in liquid medium as descriptors. The criteria for choosing articles were the ones published in Portuguese that addressed the theme and for discarding the criteria were the ones published in languages other than Portuguese, as well as the ones that did not refer to the proposed subject. There are some CBL advantages over CC. One of the disadvantages is the higher cost. CC has been the prime standard for over 50 years in cervix cancer control, which makes it the best technique for screening such kind of cancer.

**Descriptors:** Conventional cytopathology; Cytology in liquid medium; Cytology.

## **INTRODUÇÃO**

No ano de 1928, George Papanicolaou e Aureli Babes iniciaram os estudos em citologia cérvico-vaginal e a partir de 1943, com pesquisas de Papanicolaou e Traut (MARTINS e RIBALTA, 2005; STABILE *et al.*, 2012), o método tornou-se o mais indicado para prevenção e diagnóstico precoce do câncer do colo uterino (STABILE *et al.*, 2012).

Na década de 90 foi desenvolvido o método da CBL que inicialmente seria utilizado para técnicas moleculares, mas apresentou algumas vantagens em relação à CC (STABILE *et al.*, 2012; ANDRADE e SILVA, 2013).

Nos últimos anos esse novo método tem sido uma importante alternativa para melhorar a observação das lâminas no exame de Papanicolaou, em especial melhorando a qualidade de fixação do material e a homogeneidade da distribuição celular no esfregaço, diminuindo a ocorrência de esfregaços insatisfatórios. Nessa técnica, 100% do material coletado está presente no líquido fixador possibilitando testes histoquímicos e de biologia molecular e novos exames se necessário com o mesmo material. A preservação celular com melhora da qualidade da amostra facilita a leitura e com isso tem-se a redução do tempo de duração dos exames em torno de 30%, aumentando assim a produtividade dos laboratórios (STABILE *et al.*, 2012; ANDRADE e SILVA, 2013).

Ao serem comparadas as técnicas de CC e CBL, foi possível concluir que a CBL tem um número menor de resultados insatisfatórios, porém a sensibilidade e a especificidade não apresentam diferenças significativas (DIAS *et al.*, 2008; SANTOS *et al.*, 2014).

Desta maneira, tem-se como objetivo realizar um levantamento bibliográfico atualizado das vantagens e desvantagens dos métodos de rastreamento para câncer do colo uterino baseados em CBL e CC, tendo em vista que a CBL ainda é pouco utilizada no Brasil.

## **METODOLOGIA**

Realizou-se uma revisão integrativa da literatura, que reúne e contempla o conhecimento científico produzido, por meio da análise dos resultados já obtidos por

estudos de pesquisadores da área.

As buscas abrangeram as publicações entre os anos de 2006 e 2015 em Bases eletrônicas de dados, como: CAPES, BVS, SCIELO na língua portuguesa, utilizando como descritores: citologia, citopatologia convencional, citologia em meio líquido e citopatologia convencional e citologia em meio líquido uma comparação. Surgiram 87 artigos que abordavam a temática, porém 14 foram selecionados de acordo com os seguintes critérios: critérios de inclusão: artigos publicados em português que abordassem a temática pretendida, critérios de exclusão: artigos publicados em outras línguas, além daqueles que não apresentavam dados relacionados ou correspondência com o assunto proposto.

Embora existam diversidades para o desenvolvimento dos métodos de revisões integrativas, existem padrões a serem seguidos. Na operacionalização dessa revisão, utilizaram-se cinco etapas: definição da questão norteadora para a revisão; seleção dos estudos que compuseram a amostra; definição das características dos estudos; análise e interpretação dos resultados e relato da revisão.

## **DESENVOLVIMENTO**

Um momento histórico importante no conhecimento do carcinoma do colo uterino foram as pesquisas de Papanicolaou e Traut (1943), que mostraram a possibilidade de detectar células neoplásicas por meio de esfregaço vaginal. Dessa maneira este exame passou a ser usado por diversos países para o rastreamento populacional, na detecção precoce do câncer do colo uterino. O método de CC tornou-se o início do controle, pois a prevenção é a medida mais eficaz para melhorar o prognóstico da neoplasia, essa doença tem uma evolução lenta e quando diagnosticada precocemente é curável (AQUINO *et al.*, 1986; MAKABE, 2007).

Portanto, quando se introduziu este exame, algumas regiões da Comunidade Europeia, como Islândia, Suécia, Finlândia, Dinamarca, Noruega, Holanda e Reino Unido, utilizaram esta técnica para o rastreamento citopatológico. E também desenvolveram programas de rastreamento com duração de vinte e trinta anos e, com isso, se observaram quedas significativas tanto na incidência quanto na mortalidade por câncer cervical (NAUD,

1998; NIEMINEN *et al.*, 1999; BRASIL, 2002).

Países como a Finlândia e a Islândia, tiveram coberturas variando de 75% a 80% da população feminina e apresentaram redução da mortalidade por câncer do colo do útero de 17% a 32%, dependendo da faixa etária. Já onde o rastreamento é feito de forma oportunista, como em outros países europeus e no Brasil, a cobertura é pequena. Nesses locais geralmente a população feminina de maior risco, como mulheres de grupos sociais de poder aquisitivo mais baixo, com vida sexual muito ativa e mais velhas, não fazem nenhum exame, enquanto mulheres de menor risco fazem testes anuais (NAUD, 1998; NIEMINEN *et al.*, 1999; BRASIL, 2002).

Atualmente o Instituto Nacional de Câncer (INCA) é o órgão responsável pela formulação da política nacional do câncer e este instituto tem programas para reduzir a mortalidade por câncer de colo do útero, como o Programa Nacional de Controle do Colo do Útero - Viva Mulher, Programa Nacional de Combate ao Câncer do Colo do Útero. Através do Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO) monitora-se e gerencia-se essas ações. Mesmo assim, diminuir a incidência de morte por câncer do colo do útero no Brasil ainda é um desafio a ser vencido (BRASIL, 2011).

Esta neoplasia tem sua origem de alterações que apresentam atipias progressivamente maiores e que evoluem de modo imperceptível até se tornar um carcinoma cervical invasor. As lesões invasoras são antecedidas por lesões precursoras que apresentam uma evolução desde lesões de baixo grau até as de alto grau (BURCHARD e HOLDER, 1977; MAKABE, 2007).

A técnica de Papanicolaou tem sensibilidade e especificidade de aproximadamente 80%, mesmo assim a quantidade de falsos-negativos varia de 2 a 62%. Sendo que, dentre esses, 62% constituem erros na coleta de material e 38% são devidos a erros de escrutínio ou de interpretação do diagnóstico (GAY *et al.*, 1985; RAMOS, AMORIM e LIMA, 2008). Estes dados mostram que a adequação da amostra cervical coletada influencia no resultado do laudo citopatológico. No caso de uma amostra ser considerada insatisfatória, deve ser realizada uma nova coleta, pois isso indica que não é adequada para avaliação oncológica (MCKEE, 2001; RAMOS, AMORIM e LIMA, 2008).

Conforme as recomendações do Sistema de Bethesda (2001) e a Nomenclatura Brasileira para laudos citopatológicos (2006), um esfregaço com mais de 75% de células

escamosas obscurecidas deve ser considerado insatisfatório para a interpretação, se não forem identificadas células anormais (SANTOS *et al.*, 2014; SOLOMON e NAYAR, 2005).

A citologia de Papanicolaou permite avaliar a intensidade da reação inflamatória, acompanhar sua evolução e, em certos casos determinar o agente causal (GOMPEL e KOSS, 1997; MARTINS *et al.*, 2007), sendo, portanto, também utilizada para o diagnóstico de algumas infecções cérvico-vaginais associadas à patógenos de transmissão sexual. Essa técnica é uma importante alternativa diagnóstica nestes casos, devido a ser sensível, barata e altamente reprodutível (AVILÉS *et al.*, 2001; MARTINS *et al.*, 2007).

A CC é muito eficiente e devido a isso este método tem sua importância claramente reconhecida no meio médico (MILLER *et al.*, 2000; MAKABE, 2007). Este exame é historicamente capaz de reduzir significativamente a morte por câncer do colo do útero (VISCAINO *et al.*, 1994; MAKABE, 2007), a taxa de incidência e mortalidade por essa doença vem apresentando declínio, devido a programas organizados de rastreamento que foram introduzidos (MAKABE, 2007).

O exame de Papanicolaou é essencial para fins preventivos, permitindo assim um diagnóstico precoce e um tratamento menos agressivo no caso do surgimento de uma alteração celular (SILVEIRA, CRUZ e FARIA, 2008). Esse exame, além de permitir detecções de lesões em colo do útero, também é útil para detecção de alterações compatíveis com a infecção pelo papilomavírus, um reconhecido fator de risco para o desenvolvimento do câncer cervical (PINTO, TULIO e CRUZ, 2002; SILVEIRA, CRUZ e FARIA, 2008).

A CBL foi desenvolvida em 1991 por Hutchinson como um método alternativo a CC (HUTCHINSON e CASSIN, 1991; ROCHA, 2006). A proposta era de otimizar o preparo das lâminas citológicas usando o princípio da centrifugação de células cervicais mantidas em solução de conservação (HARTMANN, NANDA e HALL, 2001; ROCHA, 2006). Essa técnica permitiria uma monocamada celular epitelial e a ausência de sangue, muco ou grumos celulares na lâmina (ABULAFIA, PEZZULLO e SHERER, 2003; ROCHA, 2006).

Conhecendo as dificuldades na caracterização de alterações citológicas, na variabilidade de interpretação inter-observadores, no intuito de padronizar os resultados das avaliações citológicas cérvico-vaginais e melhorar a utilização de dados estatísticos, foram elaborados rigorosos critérios de classificação citológica em um importante encontro de peritos, em Bethesda, Estados Unidos (1998) com revisão em 2001 (SOLOMON

e NAYAR, 2005; CARVALHO, 2009).

Martins *et al.* (2007) descrevem a técnica para CC nas seguintes etapas: coleta ectocervical com espátula de Ayre e coleta endocervical com auxílio de escova própria. O material obtido de cada região é colocado sobre uma lâmina de vidro para microscopia com extremidade fosca para identificação e fixada em álcool 95% (mínimo). Então é realizada a coloração dos esfregaços pelo método de Papanicolaou, após isso as lâminas são montadas com verniz e lamínulas para obtenção da laminoteca permanente. Os esfregaços corados são analisados por um profissional citopatologista, sob microscopia óptica comum, em objetivas de 10X e 40X, eventualmente de 100X (ocular de 10X) para confirmação da microbiota aparente, e utilizando o Sistema Bethesda ou a Nomenclatura Brasileira para a emissão dos resultados.

Na técnica de CBL a coleta e o transporte da amostra são realizados através de uma escova de cerdas macias, dispostas em forma cônica, que logo após, é mergulhada em um líquido preservador à base de metanol contido em tubo totalmente fechado. Então o líquido sofre um processo de centrifugação ou homogeneização, em seguida passa por filtro, e o material residual nos filtros, as células epiteliais, são colocadas em contato com a lâmina para serem analisadas (LUCENA *et al.*, 2013).

De acordo com a Portaria nº 3.388, de 30 de dezembro de 2013 que Redefine a Qualificação Nacional em Citopatologia na prevenção do câncer do colo do útero (QualiCito), no âmbito da Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas as lâminas devem ser arquivadas por, no mínimo, cinco anos nos casos de exames negativos e vinte anos nos casos de exames positivos (BRASIL, 2013).

Este exame preventivo do câncer do colo uterino deve ser realizado a partir do início da atividade sexual, ou pelo menos a partir dos 25 anos, uma vez por ano e após dois exames anuais consecutivos negativos esse prazo para análise pode ser estendido para cada três anos (BRASIL, 2006; ROCHA, 2012).

Algumas diferenças podem ser observadas na comparação da CC com a CBL. É o caso, por exemplo da transferência do material, que no caso da CC há necessidade de passagem do material da escova para a lâmina e na CBL o acondicionamento da escova impregnada é feito diretamente em frasco com substância fixadora. No caso da amostra, na CC a maior parte do material é descartada enquanto que na CBL grande quantidade de

material coletado encontra-se na substância fixadora para ser utilizado. Por último, com relação à fixação, na CC utiliza-se álcool ou spray fixador, porém na CBL há imersão imediata e homogênea em solução fixadora contendo metanol ou etanol. Desse modo na CC o material chega pronto para corar, mas na CBL há preparo semiautomático (HOELUND, 2003; DIAS *et al.*, 2008).

A CC e a CBL também se diferenciam na forma de coleta e confecção da lâmina e é nessa parte que a CBL consegue maior número de resultados satisfatórios, evitando assim erros de fixação e amostras obscurecidas por sobreposição celular, sangue ou muco. Na questão de sensibilidade e especificidade a CBL não mostra diferença estatisticamente significativa quando comparada a CC para detecção de lesão intraepitelial escamosa de alto grau. Mas têm-se maiores índices de exames positivos para lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau. A CBL tem um custo mais elevado e esse é um dos fatores que impedem o crescimento da metodologia no nosso país, quando se analisa o custo benefício (NASCIMENTO e ANDRADE, 2013).

Quando comparadas as técnicas de CC e CBL, a CBL tem sido referida como um método de desempenho superior em esfregaços cervicouterinos, por proporcionar melhor representação celular, com sensibilidade aumentada para detecção de lesões (PAYNE, 2000; ALVES *et al.*, 2003; BERGERON e FAGNANI, 2003; HOELUND, 2003; KLINKHAMER *et al.*, 2003; DIAS *et al.*, 2008).

Em um estudo em que se comparou a CC e a CBL teve-se uma redução de 54,6% no número de amostras insatisfatórias e um ganho de sensibilidade de 53% ao se utilizar a CBL. Isso se deu devido à técnica permitir a obtenção de esfregaços mais homogêneos e lâminas de melhor qualidade (CAMPAGNOLI *et al.*, 2011).

Na Tabela 1 são descritas vantagens e desvantagens da CC e CBL nos exames do colo uterino (ALVES *et al.*, 2003; PEREIRA *et al.*, 2003; HAYAMA *et al.*, 2005; SCHLEDERMANN *et al.*, 2005; DIAS *et al.*, 2008).

Tabela 1 – Vantagens e desvantagens da CC e CBL

	CC	CBL
<b>Vantagens</b>	Padrão ouro por 50 anos no controle de câncer cervical; Confortável em sua execução; O material estar pronto para corar assim que é recebido no laboratório.	Melhor preservação celular;  Melhor disposição das células; Maior facilidade de interpretação, com redução do tempo de leitura; Eliminação de muco e hemácias; Diminuição de amostras insatisfatórias; Redução dos casos falso-negativos; Lâminas extras para realização de testes moleculares e de captura híbrida.
<b>Desvantagens</b>	Aproximadamente 80% do material permanecem aderidos à escova, sendo descartados após a coleta; Aproximadamente 300 mil células para examinar; Distribuição irregular das células e artefato de técnica;	Maior custo;  Necessidade de adaptação profissional à nova técnica; Necessidade de equipamentos para obtenção da lâmina.

Tabela – Vantagens e desvantagens da CC e CBL

(conclusão)

CC	CBL
Lâminas com material insuficiente.	

**Fontes:** Dias et al. (2008); Alves et al. (2003); Pereira et al. (2003); Schledermann et al. (2004); Hayama, Motta e Silva (2005).

Segundo Campagnoli *et al.* (2011), as vantagens da CBL em relação à CC são:

- simplificação da técnica de amostragem
- diminuição dos artefatos celulares levando a uma menor quantidade de diagnósticos inadequados
- aplicabilidade de investigações adicionais

E as desvantagens são:

- alterações no aspecto morfológico de algumas lesões
- aumento da carga de trabalho da equipe técnica
- elevação dos custos

Apesar de suas vantagens a CBL é uma tecnologia cara, equipamentos, manutenção, treinamento, tempo de preparação técnica, além do transporte e da

disposição de meio líquido (HERBERT e JOHNSON, 2001; CAMPAGNOLI *et al.*, 2011). Custos que são em média duas vezes maiores em relação à CC (WEINTRAUB e MORABIA, 2000; CAMPAGNOLI *et al.*, 2011).

Tendo em vista que ainda não há estudos conclusivos que demonstrem superioridade diagnóstica, devido ao custo, a CBL não possui condições para sua aplicabilidade atualmente nas rotinas laboratoriais, principalmente em rotinas do Sistema Único de Saúde (SUS), o ideal é que se desenvolvam mais estudos práticos com o objetivo de propagar a CBL como uma técnica auxiliar a CC na prevenção e triagem do HPV e lesões no colo uterino (NASCIMENTO e ANDRADE, 2013). Além disso, como essa técnica foi desenvolvida para fins de diagnóstico de lesões utilizando material cervicouterino, ainda são necessárias adaptações para que possa ser utilizada visando outros fins (DIAS *et al.*, 2008).

No SUS apenas a CC faz parte da lista atual de procedimentos cobertos. Decisões sobre a cobertura e uso de procedimentos como a CBL podem ser auxiliadas por estudos voltados para a eficiência comparativa desses métodos, em relação custo-efetividade medida sob a perspectiva da sociedade (CAETANO *et al.*, 2006).

A realidade financeira de países em desenvolvimento encontra-se muito distante de países plenamente desenvolvidos. Devido a isso no Brasil ainda se encontra discussão entre o custo benefício da CBL para os laboratórios (NASCIMENTO e ANDRADE, 2013).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A CC é uma técnica utilizada há mais de 50 anos, na prevenção e diagnóstico precoce do câncer do colo uterino. A CBL foi introduzida na década de 90, como um método alternativo, visando à automação no preparo do material colhido e propondo melhoras para o profissional no momento da leitura da lâmina. Mesmo sendo descritas algumas vantagens da CBL em relação a CC, atualmente uma das desvantagens, o maior custo é o que impede sua aplicabilidade e uma de algumas das vantagens da CC, padrão ouro por 50 anos no controle do câncer cervical a torna claramente reconhecida, sendo assim, a técnica de escolha para o rastreamento desta neoplasia.

## REFERÊNCIAS

ABULAFIA, O., PEZZULLO, J.C., SHERER, D.M. Performance of ThinPrep liquid-based cervical cytology in comparison with conventionally prepared Papanicolaou smears: a quantitative survey. **Gynecol Oncol**, v. 90, n. 1, p. 137-144, 2003.

ALVES, A.V. *et al.* Comparison of manual and automated methods of liquid-based cytology: a morphologic study. **Acta Cytologica**, v. 48, n. 2, p. 187-93, 2003.

ANDRADE, R. B. L.; SILVA, J. B. **Citologia cervical convencional versus citologia em meio líquido**: comparação da sensibilidade e custo-benefício. 2013. 11f. Trabalho de Conclusão de Curso (Pós-graduação em Citopatologia Ginecológica) – Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 2013.

AQUINO, E. M. L.; CARVALHO, A. I.; FAERSTEIN, E.; RIBEIRO, D. C. S. Situação atual da detecção precoce do câncer cérvico-uterino no Brasil. **Cad. de saúde pública**. v. 2, p. 53 – 65, 1986.

AVILÉS, A. G. P.; ZARAGOZA, C. O.; BARRERA, L. T.; VÁSQUEZ, R. M.; ROSAS, R. P. Es útil la tinción de papanicolaou como auxiliar del diagnóstico de algunas infecciones de transmisión sexual? **Atenc. Prim.**, v. 27, n. 4, p. 222-226, 2001.

BERNSTEIN, S.J. *et al.* Liquid-based cervical cytology smear study and conventional pap: a meta-analysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. **Am J Obstet Gynecol**, v. 185, p. 308-17, 2001.

BERGERON, C.; FAGNANI, F. Performance of a new liquid-based cervical screening technique in the clinical setting of a large French laboratory. **Acta Cytologica**, v. 47, n. 5, p. 753-61, 2003.

BRASIL, Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer. **Falando sobre câncer do colo do útero**. Rio de Janeiro, 2002. 67 f.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Controle dos Cânceres do Colo do Útero e Mama. <http://bvsmms.saude.gov.br> [serial online] 2006; Caderno de Atenção Básica número 13.

BRASIL, Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer. **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero.** Rio de Janeiro, 2011. 106 f.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 3.388, de 30 de dezembro de 2013.** Acesso em agosto de 2014. Disponível em: <  
[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt3388\\_30\\_12\\_2013.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt3388_30_12_2013.html)>

BURCHARD, E.; HOLDER, R. Diagnosis and treatment of micro-invasive carcinoma of the uterine cervix. **Obstet. Gynecol**, v. 49, p. 641-653, 1977.

CAETANO, Rosângela et al. Custo-efetividade no diagnóstico precoce do câncer de colo uterino no Brasil. **PHYSIS: Rev. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 16, n. 1, p. 99-118, 2006.

CAMPAGNOLI, E. B. et al. Comparação entre a citologia em base líquida e a citologia esfoliativa convencional no diagnóstico de carcinomas da região de cabeça e pescoço. **Pesq Bras Odontoped Clin Integr**, v. 11, n. 1, p. 65-71, 2011.

CARVALHO, C. M. D. **O vírus do papiloma humano e o cancro do colo do útero:** um estudo observacional entre a citologia em meio líquido e o teste de detecção de HPV por PCR. 2009. 96 f. Dissertação (Mestrado em Oncologia) – Universidade do Porto, Porto, 2009.

DIAS, E. P. et al. Estudo comparativo de raspados orais submetidos à técnica de citologia em meio líquido e citopatologia convencional. **J Bras Patol Med Lab**, v. 44, n. 1, p. 25-29, fev. 2008.

GAY, J.D.; DONALDSON, L.D.; GOELLNER, J.R. False-negative results in cervical cytology studies. **Acta Cytol**, v. 29, p. 1043 – 1046, 1985.

GOMPEL, C.; KOSS, L. **Citologia ginecológica e suas anatomoclínicas.** São Paulo, Manole, 1997.

HARTMANN, K.E.; NANDA, K.; HALL, S.; MYERS, E. Technologic advances for evaluation of cervical cytology: is newer better? **Obstet Gynecol Surv**. v. 56, n. 12, p. 765 – 774, 2001.

HAYAMA, F.H.; MOTTA, A.C.; SILVA, A. P.; MIGLIARI, D.A. Liquid-based preparations versus conventional cytology: specimen adequacy and diagnostic agreement in oral lesions. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**.v, 10, n. 2, p. 115 – 122, 2005.

HERBERT, A.; JOHNSON, J. Personal view. Is it reality or an ilusion that liquid-based cytology is better than conventional cervical smears? **Cytopathology**. v. 12, n. 6, p. 383 – 389, 2001.

HOELUND, B. Implementation of liquid-based cytology in the screening programme against cervical cancer in the County of Funen, Denmark and status for the first year. **Cytopathology**, v. 14, n. 5, p. 269-74, 2003.

HUTCHINSON, M.L.; CASSIN, C.M.; BALL, H.G.. The efficacy of an automated preparation device for cervical cytology. **Am J Clin Pathol**. v. 96, n. 3, p. 300 – 305, 1991.

KLINKHAMER, P.J. et al. Liquid-based cervical cytology. **Cancer**, v. 99, n. 5, p. 259-62, 2003.

LUCENA, E. E. S. et al. Método de coleta e a qualidade do esfregaço de mucosa oral. **Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac**. v. 11, n. 2, p. 55-62, 2011.

MAKABE, S. **Introdução do Reflex Teste na Rede Pública de Saúde para as estratégias de controle das lesões neoplásicas e pré-neoplásicas do colo uterino**. 2007. 71 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Coordenadoria de Controle de Doenças, São Paulo, 2007.

MARTINS, N.V.; RIBALTA, J.C. **Patologia do trato genital inferior**. São Paulo: Roca; 2005.

MARTINS, M. C. L. et al. Avaliação do método de Papanicolaou para triagem de algumas infecções cérvico-vaginais. **RBAC**, Paraná, v. 39, n. 3, p. 217-221, 2007.

MCKEE, G.T. **Citopatologia**. São Paulo; Artes Médicas; 2001. p. 14, 36-38.

McGOOGAN, E. Liquid-based cytology the new screening test for cervical cancer control. **J Fam Pkann Reprod Health Care**, v. 30, n. 2, p. 123-125, 2004.

MILLER, A. B.; NAZEER, S.; FONN, S.; BRANDUP-LUKANOW, A.; REHMAN, R.; CRONJE, H.; *et al.* Report on consensus conference on cervical cancer screening and management. **Int J Cancer**. v. 86, n. 3, p. 440 – 447, 2000.

NASCIMENTO, M. A. G.; ANDRADE, F. A.. **Estudo comparativo entre citologia convencional e citologia em base líquida** – revisão bibliográfica. [2013?]. 10 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Citopatologia Ginecológica) – Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, [2013?].

NAUD, P. [1998], Detecção Precoce das lesões precursoras de câncer de colo uterino através de inspeção cervical. Tese de doutorado em Clínica Médica. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

NIEMINEN, P., KALLIO, M., ANTTILA, A, HAKAMA, M. Organised vs. Spontaneous Pap-smear screening for cervical cancer: a case control study. **Int J Cancer**. v. 83, n. 1, p. 55 – 58, 1999.

OBWEGSER, J.H.; BRACK, S. Does liquid-based technology really improve detection of cervical neoplasia? A prospective, randomized trial comparing the Thin Prep Pap test with conventional Pap test, including follow-up of HSIL cases. **Acta Cytologica**, v. 45, p. 709-14, 2001.

PAYNE, N., *et al.* Liquid-based cytology for cervical screening. **Cytopathology**, v. 11, p. 469-70, 2000.

PEREIRA, S.M.M. *et al.* Avaliação da celularidade citológica em preparados de base líquida. **Ver Inst Adolfo Lutz**, v. 62, n. 1, p. 35-9, 2003.

PINOTTI, J. A.; CARVALHO, J. P.; NISIDA, A. C. T. Controle do câncer cervical no Brasil. **Rev. Ginecol. Obstet.** v. 5, n. 1, p. 5-10, 1994.

PINTO, A. P.; TULIO, S.; CRUZ, O. R. Co-fatores do HPV na oncogênese cervical. **Revista da Associação Médica Brasileira**. v. 48, n. 1, p. 73-78, 2002.

RAMOS, N. P. D.; AMORIM, J. A.; LIMA, C. E. Q. Câncer do colo do útero: influência da adequação da amostra cervical no resultado do exame citopatológico. **RBAC**, Paraíba, v. 40, n. 3, p. 215-218, 2008.

ROCHA, A. S. **Expressão do anticorpo anti-p16ink<sup>4a</sup> em citologia cervical.** 2006. 118 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.

ROCHA, A. S. **Rastreo Citológico Cervical:** avaliação do dispositivo de autocoleta de Fournier. 2012. 153 f. Tese (Doutorado em Medicina) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.

SANTOS, L. A.; SILVÉRIO, A. S. D.; MESSORA, L. B. Comparação do desempenho da citopatologia convencional em meio líquido na detecção de lesões: uma revisão sistemática. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações**, v. 12, n. 1, p. 99-107, 2014.

SCHLEDERMANN, D. *et al.* Significance of atypia in conventional Papanicolaou smears and liquid-based cytology. **Cytopathology**, v. 15, p. 148-53, 2004.

SILVEIRA, L. M. S.; CRUZ, A. L. N.; FARIA, M. S. Atipias cervicais detectadas pela citologia em mulheres atendidas em dois hospitais da rede pública de São Luís – MA. **RBAC**, Maranhão, v. 40, n. 2, p. 115-119, 2008.

SOLOMON, D.; NAYAR, R. **Sistema Bethesda para citopatologia cervicovaginal.** 2 ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2005.

STABILE, S. A. B. *et al.* Estudo comparativo dos resultados obtidos pela citologia oncológica cérvico-vaginal convencional e pela citologia em meio líquido. **Einstein**, v. 10, n. 4, p. 466-472, 2012.

VISCAINO, A. P.; MORENO, V.; BOSCH, F. X. *et al.* International trends in incidence of cervical cancer: II. Squamous-cell carcinoma. **In J. Canc.** v. 86, n. 3, p. 429 – 435, 2000.

WEINTRAUB, J.; MORABIA, A. Efficacy of a Liquid-Based Thin Layer Method for cervical cancer screening in a population with a low incidence of cervical cancer. **Diagn Cytopathol.** v. 22, n. 1, p. 52-59, 2000.