Alterações citológicas: uma revisão sobre a importância da Citologia Oncótica

Guilherme Cerutti Müller*
Camila Maziero**

Resumo

A citologia oncótica é o método de rastreamento para o câncer cervical, pois o diagnóstico precoce garante sucesso do tratamento, reduzindo os casos de mortalidade por esse câncer. É utilizada na prevenção do câncer do colo uterino, adotada como metodologia para rastreamento em diversos países ainda na década de 1950, na busca por alterações cervicais em mulheres sexualmente ativas. Identificando as lesões pré-cancerosas é possível tratá-las, diminuindo a incidência de carcinoma invasor e, conseqüentemente, a mortalidade por esse câncer. É visível a necessidade de programas de rastreamento de alta qualidade para redução do câncer cervical, como a divulgação do Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama para informar e sensibilizar a população da importância da realização do exame; e a disponibilização de terapias para inflamações.

Palavras-chave: Citologia oncótica. Alterações citológicas. Câncer do colo do útero. Programas de rastreamento.

1 PROGRAMA VIVA MULHER

O Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama – Viva Mulher – consiste no desenvolvimento e na prática de estratégias que reduzam a mortalidade e as repercussões físicas, psicológicas e sociais do câncer do colo do útero e de mama; por ação conjunta do Ministério da Saúde e todos os estados, oferecendo serviços de prevenção e detecção precoce das doenças, assim como tratamento e reabilitação em todo o território nacional (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, [2007]).

O exame de citologia oncótica possui alta sensibilidade, porém baixa especificidade; assim, praticamente todas as alterações poderiam ser detectadas, apesar de alguns falsos-positivos. Devido à sua alta sensibilidade, é o teste de escolha para programas de rastreamento do câncer do colo uterino. Com a implementação de programas de rastreamento, pode-se reduzir a mortalidade e a incidência de câncer do colo do útero, pela promoção da saúde e detecção precoce das lesões precursoras com potencial maligno ou carcinoma *in situ*. O exame possui baixo custo, simples realização e é muito eficaz; são necessárias medidas para controlar as infecções pelo papiloma vírus humano (HPV), já que este está diretamente relacionado com o câncer, reduzindo, assim, sua incidência (MANOS; KINNEY; HURLEY, 1999; BRASIL, 1999, 2002a).

2 SISTEMA BETHESDA

O sistema Bethesda é a nomenclatura mais utilizada, classificando as anormalidades do epitélio escamoso cervical em lesão de baixo grau (LSIL ou LIE-BG), lesão de alto grau (HSIL ou LIE-AG), atipias celulares de significado indeterminado (ASCUS) e carcinoma invasor. Foi criado em 1988 para uniformizar as terminologias,

* Mestre em Biologia Celular e Molecular; Especialista em Genética e Biologia Farense; Graduado em Biomedicina; Coordenador do Curso de Biomedicina da Unoesc *Campus* de São Miguel do Oeste.

** Acadêmica do Curso de Biomedicina.

objetivando um sistema representativo claro e com significado relevante para o clínico; com informações clinicamente relevantes, uniformes e reprodutíveis entre diferentes patologistas, refletindo a compreensão mais atual da neoplasia cervical (NATIONAL CANCER INSTITUTE WORKSHOP, 1989; SOLOMON; NAYAR, 2005).

Para diminuir confusões entre alterações celulares benignas e realmente atípicas, foram feitas substituições; a de grande impacto foi a eliminação da categoria de displasia moderada (NIC 2). Foram introduzidos os termos: lesão intraepitelial de baixo grau (*low grade intraepithelial lesion* – LSIL ou LIE-BG), que são sugestivas de infecção pelo HPV e neoplasias intraepiteliais de grau I (NIC I); e a lesão intraepitelial de alto grau (*high-grade intraepithelial lesion* – HSIL ou LIE-AG), como expressão de NIC II e III, e atipias escamosas de significado indeterminado (*atypical squamous cells of undetermined significance* – ASCUS). Mas devido às limitações dessa nova categoria, essa classificação de ASCUS foi revista em 2001, reclassificada em "ASC-US" – "células escamosas atípicas, de significado indeterminado" – e "ASC-H" – "células escamosas atípicas sem excluir lesão intraepitelial de alto grau"; para distinguir os casos em que há maior probabilidade de existir lesão precursora, as quais devem ser encaminhadas à colposcopia. A diminuição de categorias diagnósticas proporcionou melhor diagnóstico entre diferentes observadores e a reprodutibilidade (BRASIL, 2006; NATIONAL CANCER INSTITUTE WORKSHOP, 1989; PEDROSA, 2003; SOLOMON et al., 2002; SOLOMON; NAYAR, 2005).

3 LESÕES INTRAEPITELIAIS DO COLO UTERINO

Histologicamente, apresentam desorganização do epitélio escamoso, atipias nucleares e mitoses anômalas. As lesões bem diferenciadas são lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau, e as com menor diferenciação são lesões intraepiteliais escamosas de alto grau. As LSIL correspondem ao NIC I, displasia leve e alterações associadas ao HPV; já as HSIL incluem as displasias moderada e grave, o carcinoma *in situ* e as lesões previamente denominadas NIC II e NIC III (KOSS; GOMPEL, 2006; SOLOMON; NAYAR, 2005).

A maioria das neoplasias inicia na junção entre o epitélio escamoso da porção intravaginal do colo e o epitélio colunar endocervical, a zona de transformação; é onde ocorre a metaplasia escamosa. Da zona de transformação, as neoplasias podem direcionar-se ao epitélio escamoso da ectocérvice ou ao epitélio endocervical. As lesões do epitélio escamoso são distintas das do epitélio endocervical, facilitando o diagnóstico (KOSS; GOMPEL, 2006).

As lesões do epitélio escamoso mantêm as características do epitélio e as do epitélio endocervical possuem células semelhantes às da metaplasia escamosa. Os carcinomas de células pequenas têm origem nas células de reserva do epitélio colunar, as quais podem desencadear adenocarcinomas. A maioria das lesões de baixo grau e dos carcinomas *in situ* queratinizantes (30% dessas lesões), são observados no epitélio escamoso da ectocérvice, podendo estender-se para o epitélio escamoso adjacente da vagina. Os carcinomas *in situ* com células semelhantes as metaplásicas (50% dessas lesões), na sua maioria inicia na junção escamocolunar e pode progredir para a ectocérvice e a endocérvice. Os carcinomas de células pequenas (10% dessas lesões) estão no canal cervical (KOSS; GOMPEL, 2006; SOLOMON; NAYAR, 2005).

3.1 LESÃO INTRAEPITELIAL DE BAIXO GRAU (LSIL OU LIE-BG)

Tem origem no epitélio escamoso maduro da cérvice. Devido ao contato com o meio externo, é possível entender a alta taxa de regressão espontânea das LSIL. A estrutura do epitélio escamoso é bem conservada; no esfregaço predominam células escamosas discarióticas de superfície e intermediárias, com núcleos aumentados e hiper cromáticos, e podem ser encontradas isoladas ou agrupadas. Os condilomas planos ocasionam espessamento do epitélio escamoso, com algumas células achatadas na superfície. Nessas lesões estão pre-

sententes nas camadas superiores do epitélio vários coilócitos que estão relacionados com a infecção pelo HPV (KOSS; GOMPEL, 2006; SOLOMON; NAYAR, 2005).

As lesões de baixo grau podem ser controladas clinicamente ou ser submetidas à avaliação colposcópica e biópsia seguida de destruição da lesão. O desenvolvimento natural das lesões de baixo grau não é bem definido; porém o diagnóstico dessas lesões está associado a uma alta margem de erro, pois aproximadamente 20% das lesões de baixo grau quando analisadas por biópsia revelam ser lesões de alto grau. (KOSS; GOMPEL, 2006; WRIGHT et al., 2002).

3.2 LESÃO INTRAEPITELIAL DE ALTO GRAU (HSIL OU LIE-AG)

Caracteriza-se por acentuada reestruturação do epitélio e varia quanto às alterações citoplasmáticas, ao tamanho das células e às alterações do núcleo; mas todas as HSIL possuem figuras mitóticas. As células afetadas são menores e menos “maduras” que nas da LSIL. As células alteradas podem estar isoladas, em grupos ou em agregados do tipo sincial. O tamanho das células varia de células observadas na LSIL até células basais (KOSS; GOMPEL, 2006; SOLOMON; NAYAR, 2005).

As pacientes com resultado de HSIL são submetidas à colposcopia, com biópsia para confirmar a lesão de alto grau. O consenso do ASCCP 2001 recomenda que se a neoplasia intraepitelial cervical confirmada na biópsia não foi encontrada na colposcopia de uma paciente com resultado citológico de HSIL, todo o material deve ser revisto. Nos casos em que a revisão da citologia mantém a interpretação de HSIL, é necessário fazer diagnóstico excisional. A classificação das lesões de alto grau pode ser três: lesões queratinizantes e diferenciadas do epitélio escamoso, lesões de células médias a grandes e lesões de células pequenas; podendo ocorrer a coexistência (JONES; NOVIS, 1996; WRIGHT et al., 2002; KOSS; GOMPEL, 2006).

4 CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS (ASC)

A denominação refere-se às alterações citológicas sugestivas de lesão intraepitelial escamosa, mas não são qualitativa ou quantitativamente suficientes para um resultado definitivo. Para a interpretação de ASC, as células precisam apresentar diferenciação escamosa, aumento da relação núcleo/citoplasma e hiper cromasia nuclear, agrupamento de cromatina, irregularidade, embotamento ou multinucleação (ELEUTÉRIO JUNIOR, 2003; SOLOMON; NAYAR, 2005).

O termo ASC não é uma entidade biológica; inclui alterações que não são relacionadas com o HPV e neoplasia, assim como achados sugestivos de neoplasia intraepitelial cervical subjacente e raramente carcinoma (SOLOMON; NAYAR, 2005).

4.1 CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (ASCUS)

São anormalidades celulares mais marcadas do que as alterações reativas, mas que não possibilitam interpretação definitiva de lesão intraepitelial escamosa; por serem alterações que podem refletir lesões com potencial sério, mas não podem ser classificadas; por isso são interpretadas como ASCUS (ELEUTÉRIO JUNIOR, 2003).

Referem-se às alterações sugestivas de LSIL como as de grau indeterminado; a maioria dos ASCUS são sugestivos de LSIL, mas é preferível utilizar o qualificador “significado indeterminado”, pois aproximadamente

10 a 20% das pacientes avaliadas como ASCUS não correspondem à LSIL. Nas interpretações laboratoriais de ASC espera-se que mais de 90% sejam ASCUS (SOLOMON; NAYAR, 2005; THE ALTS GROUP, 2003).

A utilização desse termo deve ser cuidadosa, pois estudos mostram que muitos casos interpretados como ASCUS, após revisão cuidadosa, podem ser uma lesão de baixo grau ou até mesmo de alto grau. Dessas, aproximadamente 30% são de alto grau e 70% de baixo grau. Sendo assim, o termo deve ser empregado quando o número de células escamosas maiores for pequeno ou a configuração das células não possibilite concluir de que lesão se trata (DAVEY et al., 1994; ELEUTÉRIO JUNIOR, 2003; KOSS; GOMPEL, 2006; SELVAGGI; HAEFNER, 1995; SIDAWY; TABBARA, 1993).

As células encontradas em ASCUS possuem o núcleo de duas e meia a três vezes o tamanho do núcleo de uma célula escamosa intermediária normal; a proporção núcleo/citoplasma fica ligeiramente aumentada, apresenta hiper Cromasia nuclear mínima e irregularidade da distribuição da cromatina ou da forma nuclear; as anormalidades nucleares podem estar associadas ao citoplasma orangeofílico denso (SOLOMON; NAYAR, 2005).

4.2 CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS SEM EXCLUIR HSIL (ASC-H)

O ASC-H é utilizado na minoria dos casos de ASC; em cerca de 10% dos casos em que as alterações citológicas sugerem HSIL. Os ASC-H são atípicas com significado indeterminado, pois acontecem nas células profundas e podem simular um HSIL. A maioria das amostras com ASC-H apresenta as células alteradas dispersas, com pequenos fragmentos com menos de dez células. O tamanho corresponde ao das células metaplásicas com o núcleo uma e meia a duas e meia vezes maior do que o núcleo normal, a proporção núcleo/citoplasma é aproximadamente a de HSIL (ELEUTÉRIO JUNIOR, 2003; SOLOMON; NAYAR, 2005).

5 PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV)

Os vírus são agentes infecciosos que podem infectar animais, plantas e outros micro-organismos. O vírus papiloma humano possui dupla fita de DNA e um capsídio icosaédrico; causa infecções nos tecidos cutâneos e nas membranas mucosas, podendo se manter latente ou apresentar manifestações subclínicas ou clínicas, como as lesões verrucosas comuns ou genitais (condiloma acuminado) (CAVALCANTI et al., 1996; MARRANA; ANDRADE; BIGHETTI, 1999).

Segundo a Internacional Agency for Research on Cancer (2005) os tipos de HPV 16 e 18 são carcinogênicos e os tipos 31 e 33 provavelmente também são carcinogênicos. Recentemente foram incluídos entre os carcinogênicos os mucosotrópicos anogenitais: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 66. A prevalência do HPV 16 e 18 é de 70% dos casos de câncer cervical em todo o mundo. No Brasil como no mundo, os tipos HPV 16 e 18 são os mais relacionados a câncer cervical e anal; outros HPV provocam lesões genitais benignas, como é o caso do 6 e do 11 (CAVALCANTI et al., 1996; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2005).

A maioria das mulheres que apresenta infecção pelo HPV não desenvolve a doença maligna, por isso a infecção pelo vírus não é suficiente para causar câncer. A alguns cofatores, como início da vida sexual precoce e suas possíveis consequências, como paridade precoce, aumento da paridade, uso prolongado de contraceptivos orais e aumento do número de parceiros, são fatores significativos tanto para carcinoma de células escamosas quanto para adenocarcinomas. Nas mulheres jovens, a eliminação do vírus é espontânea, mas a positividade deve ser acompanhada por meio de exames de citologia e colposcopia em intervalos regulares, pois a persistência da infecção por HPV de alto risco é o principal fator de risco para desenvolvimento de lesão de alto grau ou câncer (BEUTNER; TYRING, 1997; COLLINS et al., 2005; INTERNATIONAL COLLABORATION OF

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF CERVICAL CANCER, 2007; ROTELI-MARTINS et al., 1998; SNIJDERS et al., 2006; TROTTIER; FRANCO, 2006).

6 CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

O carcinoma epidermoide invasor constitui um dos mais graves problemas de saúde pública, especialmente nos países em desenvolvimento. Na sua maioria, os cânceres invasivos são precedidos de lesões as quais permanecem longos períodos em latência, porém, alguns podem ter períodos pré-invasivos mais curtos, é o que acontece com os de pequenas células. A incidência do câncer invasivo tem dois picos, dos 30 aos 40 anos e outro após a menopausa (FREE et al., 1991; KOSS; GOMPEL, 2006; STANBRIDGE et al., 1992).

São vários os fatores de risco para o câncer da cérvix, mas o papiloma vírus humano (HPV) tem papel especial no aparecimento dessa patologia. Nos carcinomas invasivos, os mais comuns são os HPV 16 e 18 que apresentam seu DNA integrado ao da célula cancerígena (KOSS; GOMPEL, 2006).

É um tumor maligno invasivo, com diferenciação no sentido de células escamosas. Define-se como carcinoma invasivo, qualquer tumor cervical que tenha ultrapassado a membrana basal, invadindo o estroma adjacente. O estadiamento do câncer é fundamental para a terapia e para o prognóstico; quando o câncer da paciente está confinado ao colo do útero o prognóstico é melhor do que quando a lesão ultrapassa a cérvix (ELEUTÉRIO JUNIOR, 2003; KOSS; GOMPEL, 2006).

A identificação do câncer cervical invasivo em um esfregaço é de difícil realização, em razão da presença de exsudato inflamatório, material necrótico e hemácias, que ocultam as células cancerosas. Além disso, as células encontradas nesses esfregaços são mal preservadas e em número reduzido (KOSS; GOMPEL, 2006).

7 ADENOCARCINOMA *IN SITU* (AIS)

O adenocarcinoma *in situ* é uma lesão endocervical glandular de alto grau, com alterações cancerosas restritas às glândulas endocervicais e ao epitélio superficial, o qual apresenta aumento nuclear, hiper cromasia, estratificação e atividade mitótica, mas que ainda não apresenta invasão. As células no AIS estão em camadas, grupos, faixas e rosetas, raramente isoladas; essas células anormais estão em agrupamentos nucleares com superposição e perda do padrão em favo de mel. A disposição nuclear das células agrupadas é em paliçada com protrusão de núcleos e fragmentos do citoplasma a partir da periferia, como "plumas" (KOSS; GOMPEL, 2006; SOLOMON; NAYAR, 2005).

A citologia do adenocarcinoma *in situ* não é específica e pode estar presente nas reações endocervicais e nos tumores invasivos. Em aproximadamente metade dos casos de adenocarcinoma *in situ*, também estão presentes lesões intraepiteliais epidermoides ou escamosas e até mesmo carcinomas epidermoides invasivos. Isso leva a acreditar que exista relação entre essas duas neoplasias cervicais; um único clone celular pode originar a lesão epidermoide e o adenocarcinoma (KOSS; GOMPEL, 2006).

O adenocarcinoma *in situ* é a única lesão glandular intraepitelial claramente caracterizada. Essas lesões são menos frequentes do que as lesões escamosas e estão relacionadas às infecções persistentes por HPV de alto risco oncogênico. O tratamento desses adenocarcinomas é excisional, a conização é a escolha, mas é fundamental a avaliação das margens do cone para preservação do útero (DERCHAIN; LONGATTO FILHO; SYRJANEN, 2005).

8 ADENOCARCINOMA INVASOR

Entre os cânceres invasivos do colo do útero, os adenocarcinomas correspondem a 15%. Em aproximadamente metade dos casos de adenocarcinoma invasor, coexiste o carcinoma escamoso ou uma lesão intraepitelial cervical. Quando os adenocarcinomas surgem no canal endocervical, a identificação é difícil, pois a lesão é invisível ao exame coloscópico principalmente nos estágios iniciais; e também os esfregaços cervicais de rotina podem falhar. Um auxílio diagnóstico é a escovagem endocervical. Quando a interpretação da citologia leva ao adenocarcinoma invasor, é possível sugerir a origem da neoplasia, se é cervical, endometrial ou sem especificações, o que remete a adenocarcinomas de origem uterina (KOSS; GOMPEL, 2006; DERCHAIN et al.; 2004; OLIVEIRA et al.; 2004).

Entre os adenocarcinomas, o tipo histológico mais comum é o endocervical, o qual apresenta estruturas glandulares de tamanhos e formas variadas, circundadas por tecido conjuntivo. Internamente, as glândulas são revestidas por células malignas cilíndricas ou cuboides, que formam estruturas estratificadas e, às vezes, papilas (KOSS; GOMPEL, 2006; SOLOMON; NAYAR, 2005).

Quando os tumores invasivos estão em estágios mais avançados, o nível de anormalidade celular também pode ser maior, juntamente com as células podem estar elementos necróticos e de inflamação (KOSS; GOMPEL, 2006).

9 CONCLUSÃO

Sabe-se, atualmente, que ao identificar as lesões pré-cancerosas, torna-se possível o tratamento, a redução da incidência de carcinoma invasor e, conseqüentemente, a mortalidade por esse câncer. É visível a necessidade de programas de rastreamento de alta qualidade para redução do câncer cervical, como a divulgação do Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama, para informar e sensibilizar a população da importância da realização do exame.

REFERÊNCIAS

ANTTILA, Ahti et al. Effect of organised screening on cervical cancer incidence and mortality in Finland, 1963-1995: recent increase in cervical cancer incidence. **International Journal of Cancer**, v. 83, p. 59-65, 1999.

BEUTNER, K.R.; TYRING, S. Human papillomavirus and human disease. **Am J Med**, v. 102 (5A), p. 9-15, maio 1997.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. **Falando sobre Câncer do Colo do Útero**. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer, 2002a.

_____. Ministério da Saúde. **Manual anual de controle das DST**. 3. ed. Brasília, DF: Secretaria de Políticas de Saúde/Coordenação Nacional de DST/AIDS, 1999.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas**: recomendações para profissionais de saúde. 2. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2006.

CAVALCANTI, S.M.B. et al. Human papillomavirus infection and cervical cancer in Brazil: a retrospective study. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 91, n. 4, p. 433-40, 1996.

DAVEY, D.D et al. Atypical squamous cells of undetermined significance: interlaboratory comparison and quality assurance monitors. **Diagn Cytopathol**, v. 11, n. 4, p. 390-396, dez. 1994.

DERCHAIN, S.F et al. Human papillomavirus DNA detection and histological findings in women referred for atypical glandular cells or adenocarcinoma in situ in their Pap smears. **Gynecol Oncol**, v. 95, n. 3, p. 618-623, 2004.

ELEUTÉRIO JUNIOR, José. **Noções Básicas de Citologia Ginecológica**. São Paulo: Santos, 2003.

FREE, K. et al. Cancer of the cervix. Old and young, now and then. **Gynecol Oncol**, v. 43, n. 2, p. 129-336, nov. 1991.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama – Viva Mulher**. Rio de Janeiro: INCA [2007?]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=140>. Acesso em: 7 nov. 2009.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: human papillomaviruses**. Lyon: IARC, 2005. v. 90.

INTERNATIONAL COLLABORATION OF EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF CERVICAL CANCER. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: Collaborative reanalysis of individual data on 8.097 women with squamous cell carcinoma and 1.374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. **Int J Cancer**, v. 120, n. 4, p. 885-891, 2007.

JONES, B.A; NOVIS, D.A. Cervical biopsy-cytology correlation. A College of American Pathologists Q-Probes study of 22. 439 correlations in 348 laboratories. **Arch Pathol Lab Med**, v. 120, n. 6, p. 523-531, jun. 1996.

KOSS, Leopold G.; GOMPEL, Claude. **Introdução à citopatologia ginecológica com correlações histológicas e clínicas**. São Paulo: Roca, 2006.

MANOS, M.M; KINNEY, W.K; HURLEY, L.B. Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. **JAMA**, v. 281, n. 17, p. 1605-1610, maio 1999.

MARANA, H. R. C.; ANDRADE, J. M. ; BIGHETTI, S. Papilomavírus Humano e Carcinogênese. **Feminina**, v. 27, n. 1, p. 33-37, 1999.

NATIONAL CANCER INSTITUTE WORKSHOP. The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. **JAMA**, v. 262, n. 7, p. 931-934, ago. 1989.

OLIVEIRA, E. R. et al. Detection of high-risk human papillomavirus (HPV) DNA by Hybrid Capture II in women referred due to atypical glandular cells in the primary screening. **Diagn Cytopathol**, v. 31, n. 1, p. 19-22, jun. 2004.

PARKIN, D.M.; BRAY, F. I.; DEVESA, S.S. Cancer burden in the year 2000. The global picture. **European Journal of Cancer**, v. 37, n. 8, p. 4-66, out. 2001.

PEDROSA, M.L. et al. Atipias escamosas de significado indeterminado: uma revisão da literatura. **DST J Bras Doenças Sex Transm**, v. 15, n. 3, p. 46-51, 2003.

ROTELI-MARTINS, C. M. et al. Cigarette smoking and high-risk HPV DNA as predisposing factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in young brazilian women. **Acta Obstet Gyn Scan**, v. 77, n. 6, p. 678-682, 1998.

SELVAGGI, S. M ; HAEFNER, H. K. Reporting of atypical squamous cells of undermined significance on cervical smears. Is it significant? **Diagn Cytopathol**, v. 13, n. 4, p. 352-356, nov. 1995.

SIDAWY, M. K; TABBARA, S. O. Reactive change and atypical squamous cells of undetermined significance in Papanicolaou smears: a cytohistologic correlation. **Diagn Cytopathol**, v. 9, n. 4, p. 423-427, ago. 1993.

SNIJDERS, P. J. et al., HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. **J Pathol**, v. 208, n. 2, p. 152-164, 2006.

SOLOMON, D. et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. **JAMA**, v. 287, n. 16, p. 2114-2119, 2002.

SOLOMON, Diane; NAYAR, Ritu. **Sistema bethesda para citopatologia cervicovaginal**: definições, critérios e notas explicativas. Rio de Janeiro: Revinter, 2005.

STANBRIDGE, C.M. et al. A cervical smear review in women developing cervical carcinoma with particular reference to age, false negative cytology, and the histologic type of the carcinoma. **In J Gynecol Pathol**, v. 2, n. 2, p. 92-100, mar. 1992.

THE ALTS GROUP. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. **Am J Obstet Gynecol**, v. 183, n. 6, p. 1383-1392, jun. 2003.

TROTTIER, H.; FRANCO, E. L. Human papillomavirus and cervical cancer: burden of illness and basis for prevention. **Am J Manag Care**, v. 12, p. 462-472, 2006.

WRIGHT JÚNIOR, T.C. et al. Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. **JAMA**, v. 287, n. 16, p. 2120-2129, abr. 2002.