

# Colpocitologia oncológica no rastreamento do câncer de colo uterino

## Descritores

Papanicolaou; Câncer ginecológico; Prevenção e controle

## Como citar?

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo). Colpocitologia oncológica no rastreamento do câncer de colo uterino. São Paulo: Febrasgo; 2021. (Protocolo Febrasgo-Ginecologia, nº 34/Comissão Nacional Especializada em Trato Genital Inferior).

\* Este protocolo foi elaborado pela Comissão Nacional Especializada em Trato Genital Inferior e validado pela Diretoria Científica como Documento Oficial da Febrasgo. Protocolo Febrasgo de Ginecologia, nº 34. Acesse: <https://www.febrasgo.org.br>

Todos os direitos reservados. Publicação da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo).

## INTRODUÇÃO

A colpocitologia oncológica é o estudo das células esfoliadas cervicovaginais. É um método diagnóstico empregado para o rastreamento do câncer de colo do útero e utilizado a partir da publicação do *Atlas de Citologia Esfoliativa*, de Papanicolaou e Traut, em 1954. Esses autores estudavam citologia hormonal em material cervicovaginal de cobaias e encontraram células alteradas consideradas precursoras do câncer cervical uterino. Essas células foram denominadas células displásicas ou “displasia”; posteriormente, células provenientes de neoplasias intraepiteliais e, mais recentemente, células indicativas de lesões intraepiteliais.<sup>(1,2)</sup>

Esse método é de simples realização e, ao ser aplicado em âmbito populacional, mostrou-se efetivo ao reduzir o câncer de colo de útero, nos Estados Unidos, de 44 para 8 casos em 100 mil mulheres, quando o programa de prevenção já estava bem estabelecido. Difundiu-se, então, em todo o mundo e modificou a história do câncer cervical, proporcionando queda abrupta nos índices de incidência e mortalidade, especialmente nos países em que foi aplicado de forma organizada.<sup>(1,3)</sup>

Entretanto, não erradicou o câncer. Aproximadamente 266 mil mulheres morrem por câncer de colo de útero a cada ano. Nos países desenvolvidos, observou-se estagnação nas taxas de incidência há décadas, e nos países em desenvolvimento, houve redução, mas ainda são altas a incidência e a mortalidade pela doença. O número de casos novos de câncer de colo do útero esperados para o Brasil, para cada ano do triênio 2020-2022, será de 16.590, com risco estimado de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres. Os dados de cobertura utilizados têm sido pelo número de lâminas, e não de mulheres rastreadas, o que dificulta a análise.<sup>(4)</sup>

Há diversos fatores envolvidos na etiologia do câncer do colo do útero, mas a infecção persistente por papilomavírus humano (HPV) oncogênico é a causa necessária para o surgimento da doença. Entre seus 14 tipos oncogênicos, o HPV-16 e o HPV-18 são os mais comumente relacionados ao câncer de colo uterino. Outros fatores associados são baixo nível socioeconômico, má nutrição, higiene precária, início precoce da atividade sexual, multiplicidade de parceiros, assim aumentando a exposição ao risco de infecção por HPV, doença ou uso de fármacos que diminuem a imunidade, multiparidade, tabagismo e uso prolongado de contraceptivos orais.<sup>(5,6)</sup>

No Brasil, o controle de câncer de colo do útero constitui-se em uma das prioridades da agenda de saúde do país e integra o plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis. O Ministério da Saúde, por meio da publicação das “Diretrizes para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero 2016”, recomenda o início do rastreamento por meio do exame citopatológico (o Papanicolaou) em mulheres assintomáticas com idade de 25 anos ou mais e que já tiveram relação sexual. Após dois exames anuais consecutivos normais, o rastreamento pode continuar a ser realizado a cada três anos, até a mulher atingir os 64 anos de idade, se tiver pelo menos dois exames consecutivos negativos, nos últimos cinco anos.<sup>(7)</sup>

Desde 2014, está disponível, na rede pública, a vacina tetravalente/quadrivalente contra os tipos 6, 11, 16 e 18 do HPV, sendo atualmente indicada pelo Programa Nacional de Imunização para meninas de 9 a 14 anos e meninos

de 11 a 14 anos, em duas doses, com intervalo de seis meses.<sup>(8)</sup>

Entretanto, são fatores limitantes à universalização do método o difícil acesso ao sistema público de saúde em algumas populações, bem como a espera para o tratamento, além do grande número de citologias insatisfatórias em razão da complexidade do método, que, além da coleta, da fixação e do armazenamento, necessita de controle de qualidade dos laboratórios de análise. No Brasil, ainda falta o registro das mulheres que realizam o exame e da periodicidade com que ele é realizado. É necessário avançar em organização, novos métodos e orientação para a melhora da prevenção do câncer de colo uterino.<sup>(4,7)</sup>

## RASTREAMENTO DE CÂNCER DO COLO UTERINO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), para reduzir 60% a 90% da incidência do câncer de colo uterino, a cobertura mínima deveria ser 80% da população-alvo para garantir diagnóstico e tratamento adequados dos casos alterados. Nos países onde foi implantado rastreamento citológico de qualidade, com ampla cobertura, tratamento e seguimento dessas mulheres, houve redução de 80% da incidência de câncer.<sup>(9)</sup>

O objetivo do rastreamento do câncer de colo uterino é identificar todas as mulheres com risco de lesões cervicais pré-invasivas, que, se não tratadas precocemente, poderão levar ao câncer. Entre os métodos de rastreamento disponíveis, há a citologia cervical, que pode ser convencional ou em base líquida, e os testes de pesquisa do DNA-HPV. Alguns países já adotam a pesquisa do DNA-HPV oncogênico como rastreamento primário, por ser mais efetivo na detecção de lesões de alto grau, conforme já extensamente demonstrado.<sup>(6,10)</sup>

No sistema público de saúde de nosso país, o rastreamento é baseado na citologia convencional, enquanto no sistema privado há disponibilidade da citologia em base líquida e teste de HPV, apesar de não haver dados disponíveis de uso do teste em escala comercial.<sup>(2,7)</sup>

A citologia convencional apresenta índices de exames falso-negativos de 20% a 40%, dependendo da coleta e do laboratório, assim levando a questionamentos a respeito da eficácia do método no rastreamento primário.<sup>(9)</sup>

O alto valor preditivo negativo do teste de HPV permite identificar mulheres com baixo risco de desenvolver lesões precursoras e/ou ser diagnosticadas com lesões significativas nos próximos três a cinco anos, afastando-as, com segurança, dos rastreamentos frequentes.<sup>(10,11)</sup>

Conforme uma revisão sistemática realizada, a sensibilidade e a especificidade da citologia variam significativamente, assim como existe, também, grande variação interobservadores na interpretação dos achados citológicos, principalmente nas atipias de significado indeterminado ou de lesões de baixo grau.<sup>(11)</sup>

A citologia é mais sensível na detecção de anormalidades escamosas do que na detecção de lesões glan-

dules, assim como alterações colposcópicas do epitélio escamoso são detectadas mais facilmente do que o glandular. A localização do epitélio glandular no canal pode dificultar a detecção de lesões incipientes no rastreamento de rotina pela citologia.<sup>(11)</sup>

Revisões sistemáticas de ensaios randomizados comparando a citologia de base líquida com o teste convencional não demonstraram melhor sensibilidade na detecção das lesões precursoras com o uso da citologia de base líquida. Todavia, a citologia líquida apresenta menor taxa de lâminas inadequadas na presença de inflamações ou sangramentos que dificultam a leitura no método convencional.<sup>(12-15)</sup>

A prevenção secundária do câncer de colo uterino é uma estratégia efetiva para reduzir a incidência e a mortalidade pela doença invasora e deve ser realizada com as ferramentas disponíveis. Nos locais com recursos limitados, onde já existe uma estratégia baseada em citologia convencional, o rastreamento deve ser estimulado com busca ativa das mulheres que se encontram na faixa etária acima de 25 até os 64 anos de idade.<sup>(16)</sup>

Alguns países orientam a coleta da citologia a partir de 21 anos até 69 anos, com periodicidade trienal.<sup>(4,12)</sup>

Podem ser excluídas do rastreamento as histerectomizadas por lesões benignas – desde que os exames anteriores sejam normais – e mulheres virgens. Mulheres com imunossupressão ou imunodeficiência devem realizar o exame após o início da atividade sexual, semestralmente no primeiro ano e, se apresentarem resultados normais, manter o seguimento anual. Caso apresentem CD4 abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup>, o rastreamento preconizado será semestral.<sup>(16)</sup>

Nos locais com mais disponibilidade de recursos, a citologia de base líquida deve ser implantada, visando a exames de melhor qualidade e menos resultados insatisfatórios e possibilitando pesquisas complementares na mesma amostra, como o teste de DNA-HPV (o teste reflexo), bem como pesquisa de *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria* e outros agentes infecciosos. Ressalta-se que a pesquisa do DNA-HPV é aconselhada a partir dos 30 anos de idade, sendo contraindicada abaixo de 25 anos de idade e inaceitável em adolescentes.<sup>(5,9,11,14)</sup>

No rastreamento de rotina, tanto a citologia convencional quanto a citologia líquida são aceitáveis. A citologia líquida fornece material para identificar mulheres que estão sob risco de desenvolver a doença invasora, como o teste reflexo e o coteste.<sup>(12,17)</sup>

O coteste é exame de material coletado em meio líquido e testado para citologia e pesquisa de DNA-HPV simultaneamente. Já o teste reflexo é usado para citologia inicialmente; se esta apresentar resultado anormal, será realizada pesquisa de DNA-HPV.<sup>(12,17)</sup>

## MÉTODOS

Para que o exame citopatológico seja adequado ao rastreamento do câncer cervical, são necessárias orien-

tações para reduzir amostras inadequadas. A amostra pode ser rejeitada por lâmina quebrada ou danificada, erro de identificação, entre outros aspectos. Pode ser insatisfatória por presença de sangue, piócitos, dessecação, contaminantes e superposição celular. Portanto, a coleta deve ser de boa qualidade e o laboratório deve seguir as normas de análise laboratorial, ou seja, realizada segundo os indicadores de qualidade.<sup>(1,2)</sup>

Orientações de preparo para a coleta ideal incluem ausência de sangramento, duchas e medicamentos intravaginais, bem como abstinência sexual nas 72 horas anteriores à coleta. O melhor período do ciclo é o ovulatório, entretanto, em mulheres com metrorragia de causa desconhecida, devem-se realizar o exame ginecológico de rotina e, eventualmente, a coleta. Em puérperas, quando possível, devem-se aguardar seis a oito semanas para o exame.<sup>(3)</sup>

A coleta dupla (ecto e endocérvice) é preconizada no sistema público de saúde do Brasil para garantir que o colo seja visualizado e priorizado durante o procedimento. O método consiste na exposição do colo uterino pelo espêculo de Collins, preferencialmente descartável, e na remoção delicada dos conteúdos vaginal e cervical excessivos com algodão. Procede-se, então, à esfoliação do material ectocervical com espátula de Ayre em rotação de 360° e à introdução da escova endocervical a 1,5 cm com movimentos de vai e vem e rotação. O material é colocado em fina camada sobre uma lâmina de vidro identificada e imediatamente fixado com *spray* ou em frasco com álcool a 70%.<sup>(3,4)</sup>

No caso da citologia em base líquida, a forma de coleta é a mesma, porém a espátula de Ayre é de plástico e os materiais da espátula e da escova (*cytobrush*) não são colocados sobre a lâmina, mas agitados em frasco com líquido conservante. Quando o frasco chega ao laboratório, obtêm-se, por processamento automatizado ou semiautomatizado, as células a serem estudadas, isentas de artefatos de dessecação e com detritos minimizados, e a lâmina é preparada em única camada, *monolayer*, facilitando a leitura.<sup>(11)</sup>

### Citologia cervical convencional

Quando indicado, o teste de HPV tem de ser coletado separadamente.

### Citologia de base líquida

O teste de HPV pode ser realizado no material da mesma coleta (coteste ou teste reflexo).

### Novos métodos

Um estudo de rastreamento, em mulheres de 20 a 64 anos de idade, que comparou a citologia de base líquida com e sem teste de HPV, mostrou um leve aumento, não significativo, da detecção de lesões de alto grau nas mulheres que tinham realizado o coteste. Após

três anos, as mulheres que tinham realizado o coteste apresentaram menos lesões de neoplasia intraepitelial cervical de grau 3 (NIC 3) ou mais graves (*odds ratio* [OR]: 0,64; intervalo de confiança [IC] de 95%: 0,30-0,96). Entretanto, após dois períodos de seguimento, ou seja, dois exames com intervalo de pelo menos 12 meses, a taxa de lesões iguais ou mais graves que NIC 3 foi equivalente nos dois grupos.<sup>(18)</sup>

Outro estudo de rastreamento, na Holanda, com aproximadamente 40 mil mulheres de 30 a 59 anos, comparou o rastreamento da citologia convencional com a citologia associada ao teste de HPV. Após cinco anos, as mulheres rastreadas, inicialmente com citologia e teste de HPV, tinham menos NIC 3 quando comparadas com as mulheres rastreadas somente com citologia convencional (RR: 0,37; IC de 95%: 0,10-0,87). O teste de HPV levou à detecção mais precoce (sem reduzir a incidência) das lesões de alto grau e câncer.<sup>(10)</sup>

Algumas sociedades têm recomendado o uso do teste de HPV como rastreamento primário sem uso da citologia. Nos Estados Unidos, a Sociedade de Ginecologia Oncológica (SGO) e a *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* (ASCCP), em 2015, assim como o *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), em 2016, sugerem o teste de HPV para rastreamento em mulheres acima de 25 anos.<sup>(11,16,17)</sup>

Se o teste de HPV resultar negativo, SGO/ASCCP recomendam que as mulheres acima de 65 anos de idade e sem história de alterações anteriores interrompam o rastreamento.<sup>(12)</sup>

Em 1999, na Índia, em 130 mil mulheres randomizadas, usou-se o Papanicolaou *versus* teste de DNA-HPV *versus* inspeção visual com ácido acético. Após oito anos, revelou-se que um só teste de DNA-HPV de alto risco reduziu mais as taxas de incidência e a mortalidade por carcinoma invasor de colo que o Papanicolaou ou a inspeção visual com ácido acético.<sup>(5)</sup>

O seguimento adequado dos resultados anormais é essencial para o efetivo rastreamento do câncer de colo uterino.

## RESULTADOS DOS EXAMES CITOLÓGICOS

A coleta, o preparo e a interpretação da lâmina devem obedecer aos critérios de qualidade e à classificação vigente. São apresentados, a seguir, o Sistema de Bethesda (2014) e o Diagnóstico Citopatológico Descritivo atualizado recentemente (Instituto Nacional de Câncer [Inca]).<sup>(4,20,21)</sup>

## RESULTADO DO EXAME CITOPATOLÓGICO

### – COLO DO ÚTERO

#### 1. TIPO DE AMOSTRA

- Convencional
- Em base líquida

## 2. ADEQUABILIDADE DA AMOSTRA

- Satisfatória para avaliação

### Componente endocervical/zona de transformação:

- Ausente
- Presente
- Insatisfatória

### Espécime rejeitado/não processado por:

- Ausência ou erro na identificação da lâmina
- Lâmina danificada ou ausente
- Outras causas

### Espécime processado e avaliado como insatisfatório por:

- Material acelular ou hipocelular: células compõem menos de 10% da amostra
- Sangue em mais de 75% da amostra
- Piócitos em mais de 75% da amostra
- Artefatos de dessecação em mais de 75% da amostra
- Contaminantes externos em mais de 75% da amostra
- Intensa sobreposição celular em mais de 75% da amostra
- Outras causas

## 3. CATEGORIZAÇÃO DA AMOSTRA

- Negativa para lesão intraepitelial ou malignidade na amostra analisada
- Anormalidades em células epiteliais (ver INTERPRETAÇÃO/RESULTADO)

## 4. INTERPRETAÇÃO/RESULTADO

### ACHADOS NÃO NEOPLÁSICOS

#### Variações celulares não neoplásicas:

- Metaplasia escamosa
- Alterações ceratóticas
- Metaplasia tubária
- Atrofia
- Alterações relacionadas à gravidez

#### Alterações celulares reativas associadas a:

- Inflamação (inclui reparo típico)
- Cervicite linfocítica/folicular
- Radiação
- Dispositivo intrauterino (DIU)
- Células glandulares pós-histerectomia

## 5. ORGANISMOS

- Trichomonas vaginalis*

- Organismos fúngicos morfológicamente consistentes com *Candida* spp.
- Desvio da flora sugestivo de vaginose bacteriana
- Bactérias morfológicamente consistentes com *Actinomyces* spp.
- Alterações celulares consistentes com vírus herpes simples
- Alterações celulares consistentes com citomegalovírus

## 6. OUTRO

- Células endometriais (em mulheres com idade igual ou superior a 45 anos)

## 7. ANORMALIDADES EM CÉLULAS EPITELIAIS

### CÉLULAS ESCAMOSAS

- Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US)
- Células escamosas atípicas, não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H)
- Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL)
- Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL)
- Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) com características suspeitas de invasão
- Carcinoma de células escamosas

### CÉLULAS GLANDULARES

- Células glandulares endocervicais atípicas, sem outras especificações (SOE)
- Células endometriais atípicas, sem outras especificações (SOE)
- Células glandulares atípicas, sem outras especificações (SOE)
- Células glandulares endocervicais atípicas, favorecendo a neoplasia
- Células glandulares atípicas, favorecendo a neoplasia
- Adenocarcinoma endocervical *in situ*
- Adenocarcinoma endocervical
- Adenocarcinoma endometrial
- Adenocarcinoma extrauterino
- Adenocarcinoma, sem outras especificações (SOE)

## 8. OUTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS (especificar)

.....

.....

## 9. OBSERVAÇÕES

(NOTAS EDUCATIVAS, NOTAS EXPLICATIVAS, TESTES ADJUVANTES)

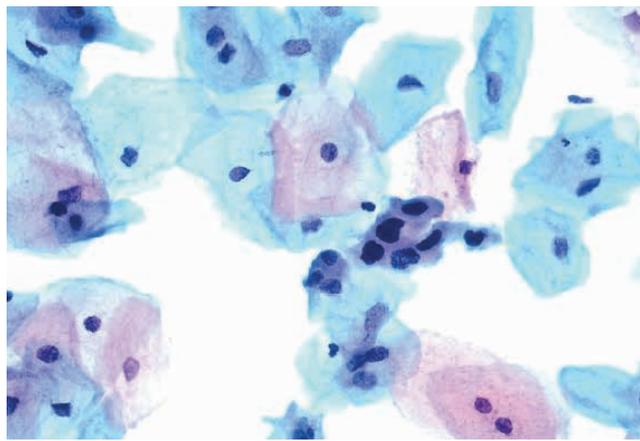
.....

.....

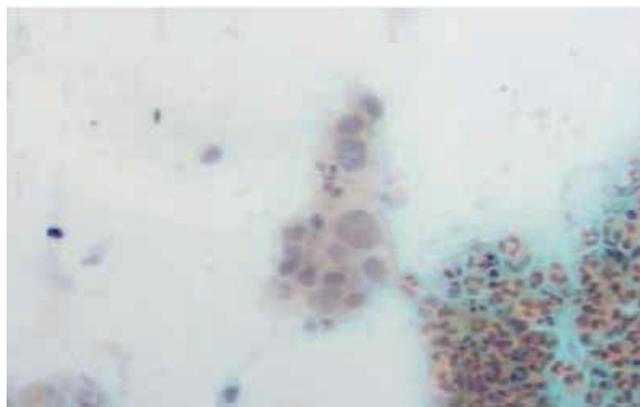
## CONDUTA EM ANORMALIDADES CITOLÓGICAS

A conduta preconizada com base em resultados citopatológicos anormais objetiva, prioritariamente, identificar, localizar e tratar lesões histológicas significativas (precursoras de câncer) associadas a categorias citológicas de mais risco – HSIL, células escamosas atípicas, não se podendo excluir ASC-H, células glandulares atípicas (AGC), adenocarcinoma *in situ* (AIS) –, bem como diagnosticar lesões invasoras, encaminhando as pacientes para tratamento adequado (Figuras 1 a 4).<sup>(14,15)</sup>

Na tabela 1, descreve-se o resumo da conduta inicial com base em alterações citopatológicas, demonstrando as diretrizes nacionais e as americanas. Dessa maneira, foram incluídas nessa recomendação as condutas das Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer de Colo de Útero, do Ministério da Saúde de 2016, e da ASC-CP (2019). Essa última inclui o teste de DNA-HPV para rastreamento do câncer de colo uterino, em mulheres acima de 25 anos de idade, bem como para esclareci-

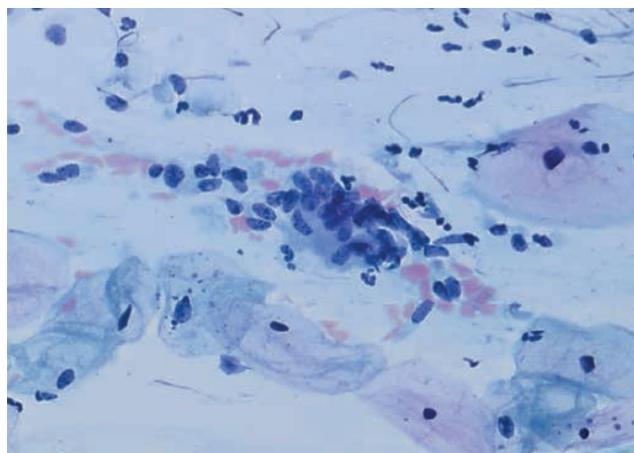


**Figura 1.** Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL): agrupamento de células escamosas com núcleos aumentados, hipercrômicos e irregulares, com alta relação núcleo-citoplasmática. Note as células escamosas maduras normais associadas (citologia em base líquida)

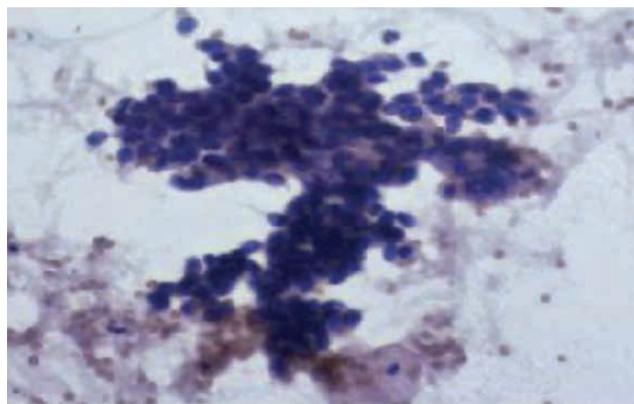


**Figura 2.** Células escamosas atípicas, não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H): células escamosas com núcleos aumentados e discretamente irregulares, com leve pleomorfismo (citologia convencional, com artefatos de dessecamento)

Fonte: Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP). Arquivo do Dr. Adriano de Almeida.



**Figura 3.** Células glandulares endocervicais atípicas favorecendo neoplasia (AGC endocervical): agrupamento desordenado de células sobrepostas com núcleos alongados, aumentados e hipercrômicos, de cromatina granular, com aspecto de "plumagem" (citologia convencional)



**Figura 4.** Adenocarcinoma: células dispostas em arranjo glandular desordenado, com núcleos aumentados e hipercrômicos, com cromatina granulosa e mal distribuída, em fundo hemorrágico (citologia convencional)

Fonte: Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP). Arquivo do Dr. Adriano de Almeida.

mento das lesões atípicas e de baixo grau e no seguimento após tratamento de lesões de alto grau. Essas são as indicações atuais para o teste de DNA-HPV nos países que dispõem desse recurso. No Brasil, o teste não se encontra disponível na rede pública, mas sim na rede privada.<sup>(7,12)</sup>

Recentemente, foi publicada a IV Diretriz de Consenso da ASCCP (2019), que atualiza e substitui orientações anteriores. A chave da mudança é a substituição de algoritmos baseados em resultados para diretriz baseada em risco. Por meio de testes matemáticos disponíveis em aplicativos, calcula-se o risco estimado de desenvolvimento de câncer usando teste de DNA-HPV prévio e resultados de citologia e de biópsia, associados a fatores pessoais como idade e imunossupressão. Amplia-se a recomendação com base no entendimento atual de história natural e carcinogênese, estabelecendo-se mais ou menos vigilância conforme o maior ou menor risco da paciente. Essa conduta é dirigida aos Estados Unidos,

**Tabela 1.** Recomendações nacionais e americanas para a conduta inicial com base nas alterações citopatológicas

Diagnóstico citológico	Idade	Conduta inicial MS, Brasil, 2016	Conduta inicial ASCCP, 2019
<b>ASC-US</b>	<25 anos	Repetir em três anos	Teste de DNA-HPV
	25-29 anos	Repetir em um ano	Risco inferior a 4%: seguimento com citologia e teste de DNA-HPV
	≥30 anos	Repetir em seis meses	Risco igual ou superior a 4%: colposcopia imediata
<b>ASC-H</b>	Todas	Colposcopia	Colposcopia
<b>AGC: todas as categorias</b>	Todas	Colposcopia* Ultrassom transvaginal se: >35 anos ou em <35 anos se sangramento anormal. * Se colposcopia normal: avaliação do canal endocervical	Colposcopia + amostra endometrial* >35 anos ou em <35 anos, se risco de câncer endometrial *SOP, obesidade ou sangramento anormal
<b>AGC: células endometriais atípicas SOE ou <i>in situ</i></b>		Colposcopia imediata Ultrassom transvaginal se: >35 anos ou em <35 anos se sangramento anormal	Amostra endometrial*/endocervical (*se não gestante) Colposcopia imediata ou após ausência de doença endometrial
<b>LSIL</b>	<25 anos	Repetir citologia em três anos	Repetir citologia em um ano
	≥25 anos	Repetir citologia em seis meses	Teste de DNA-HPV Risco igual a 4% a 24%: colposcopia Risco igual a 0,55% a 3,9%: repetir em um ano
<b>HSIL</b>	<25 anos	Colposcopia	Biópsia, se achados maiores
	>25 anos	Colposcopia	EZT, se achados maiores, se ZT tipo 1 ou 2 Biópsia e avaliação da endocérvice, se ZT tipo 3 Risco superior a 60%: EZT Risco entre 25% e 59%: tratamento ou colposcopia Risco entre 4% e 24%: colposcopia HSIL histológico e risco superior a 60%: excisão preferida, mas ablação é aceitável NIC 3 deve sempre ser tratada
<b>HSIL com características suspeitas de invasão</b>	Todas	Colposcopia Casos especiais: EZT	Colposcopia Casos especiais: EZT
<b>Carcinoma escamoso Adenocarcinoma <i>in situ</i> (AIS) ou invasor</b>	Todas	Colposcopia	Colposcopia

onde já há teste de DNA-HPV como método de rastreio, obtendo-se resultados similares aos de alguns países que também testam para detectar a presença viral. A principal mudança em relação às recomendações anteriores é que, nos resultados citológicos ASC-US e LSIL, a colposcopia é indicada com base na história e nos exames atuais (citologia e HPV), valorizando a persistência viral como fator de carcinogênese.

O fato de a Diretriz ser disponibilizada de forma digital permite atualizações para se incorporarem novos

métodos (*update*) de teste à medida que eles são validados, sem exigir novo consenso, que vão se ajustando com a diminuição dos riscos de NIC 3+, conforme mais pacientes que receberem a vacinação contra o HPV atingirem a idade de triagem. Espera-se redução de risco com a vacinação contra o HPV à medida que a cobertura da vacina aumente e os indivíduos vacinados atinjam a idade de triagem.

Mediante a seleção das pacientes encaminhadas à colposcopia, elas deverão se adequar aos padrões da

ASCCP, que enfatiza a necessidade de biópsias, mesmo quando a impressão colposcópica é normal, mas está presente qualquer grau de acetobranqueamento, metaplasia ou outra anormalidade, em geral duas a quatro biópsias a cada exame.

Outra mudança é a orientação de seguimento pós-tratamento de lesões precursoras por um período de 25 anos.

Em geral, a colposcopia será indicada em caso de anormalidade citológica de alto grau, baixo grau persistente ou teste de DNA-HPV positivo de alto risco oncológico. Com o resultado da citologia indicando HSIL ou lesão mais grave (não podendo excluir microinvasão nem invasão), na impossibilidade de exame colposcópico imediato, a recomendação da ASCCP de 2013 é a realização imediata da exérese da zona de transformação (EZT ou LEEP [*loop electrosurgical excision procedure* – excisão eletrocirúrgica por alça]). Em 2019, orientou-se calcular o risco de progressão para indicar colposcopia com biópsia ou tratamento acelerado (EZT).<sup>(12)</sup>

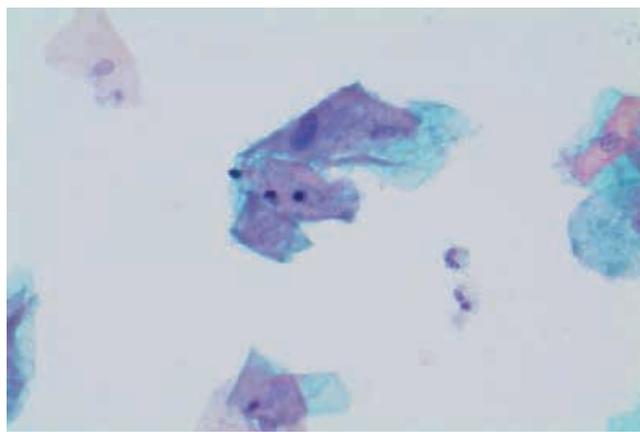
**Grau de evidência científica** (A, B, C e D) utilizando a classificação proposta pela Associação Médica Brasileira.<sup>(22)</sup>

**Células escamosas atípicas de significado indeterminado – *atypical squamous cells of undetermined significance* (ASC-US)** podem ser definidas como um resultado de caráter indeterminado, cujos achados citológicos são insuficientes para caracterizar uma lesão intraepitelial escamosa ou carcinoma escamoso, ou mesmo condições inflamatórias ou reativas, sendo considerado um resultado de exclusão.<sup>(23,24)</sup>

Categorias:

- ASC-US (Figura 5);
- Células escamosas atípicas, não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H) (Figura 2).

As ASC-US estão relacionadas à prevalência de NIC 2 e 3 em 6,4% a 11,9% dos casos e de câncer em 0,1%



**Figura 5.** Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US): célula escamosa madura com núcleo aumentado, regular e discretamente hipercrômico (citologia em base líquida)

a 0,2%, sendo a atipia mais encontrada nos resultados citopatológicos, segundo as informações do Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero no Brasil (SIS-COLO).<sup>(5,7)</sup>

São células escamosas provavelmente de evolução benigna, e a conduta orientada pelas diretrizes brasileiras é a repetição semestral do rastreamento citológico em mulheres acima de 30 anos de idade; em um ano; em três anos, naquelas com menos de 25 anos. É importante ressaltar que, antes de se realizar o próximo exame, deverão ser tratados atrofia genital e processos infecciosos, se necessário.<sup>(7,8)</sup>

Caso a citologia seja igual, sugestiva de lesão intraepitelial ou câncer, a mulher deverá ser encaminhada para realização de colposcopia (A). Na presença de alterações maiores, segue-se a biópsia (A). No caso de histopatologia de lesão intraepitelial escamosa ou câncer, a conduta específica é estabelecida (A).

Quando houver disponibilidade, deve-se realizar a pesquisa do DNA do HPV oncológico no rastreamento, por seu alto valor preditivo negativo. O resultado negativo permite aumentar o tempo de seguimento.

Se o cálculo de risco da ASCCP 2019 estiver entre 0,15% e 0,54% ou abaixo de 0,15%, poderá ser espaçada a repetição do exame, respectivamente, para três ou cinco anos com segurança. Se o teste for positivo ou o cálculo de risco for maior que 4%, a recomendação será realizar colposcopia. Pode-se optar por fazer a colposcopia apenas se, na genotipagem, os tipos 16 e/ou 18 estiverem presentes.<sup>(6,9,16,23)</sup>

Ambos os protocolos admitem que a amostra endocervical seja colhida em caso de junção escamocolumnar (JEC) não visível ou colposcopia normal.<sup>(7,11)</sup>

## ALGUMAS SITUAÇÕES ESPECIAIS

Mulheres até 24 anos de idade: em razão da baixa incidência de câncer, mas da alta incidência de infecção por HPV com remissão espontânea, não é recomendada a realização de exame citopatológico. Caso tenha sido realizado e apresente ASC-US, orienta-se realizar controle trienal (D) e, após o exame, retornar à normalidade e reiniciar o rastreamento após 25 anos (B). Se mantiver ASC-US, a partir de 25 anos, encaminhar para a colposcopia (B). Na gestação, o câncer cervical é raro e, se a mulher apresentar ASC-US, a conduta será a mesma da não gestante (B). Se for realizar colposcopia, deve-se praticar biópsia somente na presença de suspeita de lesão invasiva (A). Mulheres após a menopausa: recomenda-se administrar estrogênio terapia prévia antes de repetir a citologia ou a colposcopia (B). A atrofia pode descamar como ASC-US na citologia e tornar a colposcopia inadequada. Imunossuprimidas: a colposcopia é indicada já a partir do primeiro exame alterado (B), pela maior evolução de lesões precursoras. Na ausência de lesão intraepitelial, deve-se realizar controle a cada seis meses, até obter dois exames

negativos (B) e, assim, retornar ao rastreamento específico para essas mulheres (B).<sup>(14)</sup>

**Células escamosas atípicas, não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H – *atypical squamous cells, cannot exclude a high-grade lesion*):** atípicas em células escamosas, não podendo excluir lesão de alto grau, revelam mais possibilidade de se relacionar à histologia de HSIL. A frequência de ASC-H no Brasil foi de 0,2% entre todos os exames realizados, representando 8,8% dos resultados alterados em 2013.<sup>(5,13)</sup> A conduta recomendada pelo Ministério da Saúde é encaminhar todas as mulheres com ASC-H para colposcopia (A). Na presença de ZT tipo 1 ou 2 e achados anormais maiores, pode ser realizada biópsia ou excisão tipo 1 ou 2 (D).<sup>(9,14)</sup> Na presença de achados colposcópicos anormais e ZT tipo 3, que corresponde à JEC não visível, devem-se realizar biópsia e avaliação do canal endocervical, e a conduta específica dependerá do resultado da biópsia (B). Se histologia resultar em HSIL, deve-se seguir recomendação específica (A). Nos casos negativos ou LSIL histológico, devem-se repetir citologia e colposcopia em seis meses (B).<sup>(7)</sup> Na ausência de achados colposcópicos anormais e ZT tipo 2 ou 3 (JEC parcial ou totalmente invisível), o canal endocervical deve ser investigado (B). Se o exame desse material mantiver o mesmo resultado ou mais grave, sendo excluída lesão vaginal, será recomendada excisão tipo 3 para diagnóstico (A). Se a histologia for negativa, serão indicadas novas citologia e colposcopia em seis meses (B). O controle deverá ser semestral e far-se-á com citologia e colposcopia e/ou teste de DNA-HPV (B).<sup>(7)</sup>

## ALGUMAS SITUAÇÕES ESPECIAIS

**Mulheres até 24 anos:** deverão ser encaminhadas para colposcopia e a biópsia deverá ser realizada na presença de achados colposcópicos maiores, com recomendação específica se HSIL histológico (A). Se a colposcopia apresentar achados colposcópicos menores ou normalidade, o controle citológico será anual (A).<sup>(7)</sup> Gestantes: realizar colposcopia. A biópsia deverá ser realizada somente se houver suspeita de invasão (A). Após 90 dias do parto, realizar controle (A). Mulheres após a menopausa: recomenda-se estrogenerioterapia prévia à colposcopia ou ao controle citológico (B).<sup>(7)</sup> Imunossuprimidas: a conduta será a mesma das demais mulheres (B).<sup>(7)</sup>

**Células glandulares atípicas (AGC – *atypical glandular cells*):** são as atípicas em células glandulares provindas da endocérvice, do endométrio ou de outra localização. É uma forma de nomear as possíveis células precursoras do adenocarcinoma, porém, em 44% dos casos, estão relacionadas a lesões escamosas. A prevalência desses diagnósticos no Brasil, em 2013, foi de 0,13% entre todos os exames e de 4,7% considerando-se os alterados. Apesar da baixa prevalência, podem estar relacionadas a diagnósticos benignos, como DIU, hiperplasia microglandular, gestação e até lesões de alto grau e adeno-

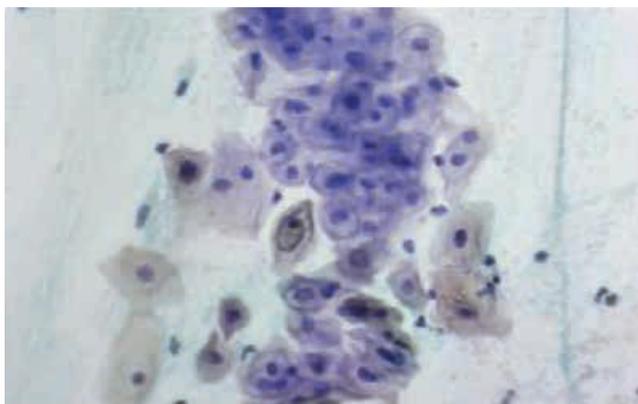
carcinoma de colo ou endométrio.<sup>(12)</sup> Após o diagnóstico citológico de AGC, o Ministério da Saúde recomenda encaminhamento para colposcopia (A). Devem-se realizar nova coleta de material para citologia, com atenção especial ao canal cervical (A), e avaliação endometrial com ultrassonografia transvaginal em pacientes acima de 35 anos; se anormal, deve-se efetuar estudo histopatológico do endométrio (A).<sup>(7)</sup> Abaixo de 35 anos, recomenda-se investigação endometrial se houver sangramento uterino anormal ou se a citologia sugerir origem endometrial (A). Se for mencionada a possível origem endometrial das células atípicas, a investigação da cavidade endometrial será prioritária (A). Se persistir o diagnóstico de AGC, proceder à investigação de doença extrauterina (D).<sup>(7)</sup> Se houver quaisquer alterações colposcópicas presentes, realizar biópsia (A) e, se resultar em AIS, SIL (lesão intraepitelial escamosa) ou câncer, seguir as recomendações específicas (A).<sup>(7)</sup> Se a citologia do material obtido no mesmo momento da colposcopia for negativa, a mulher deverá ser submetida à citologia semestral. Após dois anos com exames semestrais normais, a paciente deve retornar ao rastreamento trienal (B).<sup>(7)</sup> Se persistir o diagnóstico de AGC, proceder à investigação de doença extrauterina (D).<sup>(7)</sup> Na persistência de AGC na citologia, após o fim das investigações no colo e corpo uterinos, além de órgãos adjacentes, sem evidência de doença, as mulheres devem ser mantidas em seguimentos citológico e colposcópico semestrais até a exclusão de doença pré-invasiva ou invasiva (I).

O teste de DNA-HPV pode ser útil no diagnóstico e seguimento para avaliar se essa mulher está ou não sob risco.<sup>(12)</sup> O risco de progressão do AGC para NIC 3 ou mais grave é de 26%, caso o exame de DNA-HPV seja positivo, enquanto é de 1,1% nos casos de HPV negativo. Entretanto, o risco de NIC 3+ aumenta para 55% quando o AGC favorecer neoplasia ou adenocarcinoma e é de 20% se for AGC (outras categorias), ambos com HPV positivo. Pela ASCCP, sempre que o risco for maior que 60%, indica-se tratamento imediato, e entre 25% e 60%, pode-se optar por colposcopia prévia, discutindo-se com a paciente.<sup>(25)</sup>

Quando indicada a excisão tipo 3, deve-se preferir uma técnica que produza um espécime íntegro e adequado à avaliação histopatológica (A).<sup>(7)</sup> Para mulheres com menos de 25 anos com citologia AGC, colposcopia é indicada e a conduta é igual à das mulheres acima dessa idade (D).<sup>(7,12)</sup> As gestantes devem ser investigadas igualmente, exceto pela avaliação endometrial (D), sendo a biópsia indicada caso haja suspeita de invasão (A).<sup>(7)</sup>

**Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL – *low-grade squamous intraepithelial lesion*):** são as alterações citológicas compatíveis com LSIL e a manifestação citológica da infecção por HPV. A prevalência viral é elevada, assim como a remissão espontânea, principalmente em mulheres com idade inferior a 30 anos. Tem prevalência de 0,8% de todos os exames alterados no Brasil e representa 27,6% dos exames anormais, confor-

me os registros de 2013.<sup>(7)</sup> Em vários países, a conduta perante a LSIL varia da realização imediata da colposcopia, repetição da citologia até a realização de teste de DNA-HPV. Atualmente, pela ASCCP, calcula-se o risco para decidir entre seguir ou realizar colposcopia.<sup>(21)</sup> No Brasil, as diretrizes para o rastreamento orientam que pacientes acima de 25 anos, na presença de LSIL, repitam nova citologia após seis meses (A).<sup>(7)</sup> Caso a nova citologia seja negativa, o seguimento citológico deverá ser semestral (A). Quando dois exames consecutivos estiverem negativos, recomenda-se retorno para o rastreamento trienal (A). Caso a nova citologia esteja alterada, colposcopia será indicada e a biópsia, dirigida apenas aos achados colposcópicos anormais (A). Na ausência desses, pode-se dispensar a biópsia e repete-se a citologia em 12 meses, até obter dois exames negativos (B). Se a colposcopia não identificar lesões no colo nem na vagina, orienta-se repetir a citologia em seis meses em mulheres com idade superior a 30 anos; naquelas com idade inferior a 30 anos, a citologia deve ser repetida em 12 meses (B).<sup>(7)</sup> Na persistência de LSIL histológico por dois anos, pode-se optar por seguimento ou tratamento (C). Se a opção for tratamento, poderá ser destrutivo (cauterização ou vaporização por *laser*) ou excisional (EZT tipo 1 ou 2) (B) (Figura 6).<sup>(7,11)</sup>



**Figura 6.** Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL): células escamosas com amplos halos claros perinucleares e núcleos irregulares e levemente hipercrômicos/célula escamosa binucleada com hiper cromasia nuclear e amplo halo claro perinuclear. Ao lado, notam-se células escamosas intermediárias e superficiais normais.

Fonte: Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP). Arquivo do Dr. Adriano de Almeida.

## SITUAÇÕES ESPECIAIS

Mulheres até 24 anos: repetição citológica após três anos. Se houver persistência, deverá manter o seguimento trienal até completar 25 anos (A). A exérese da lesão é contraindicada para essa faixa etária (D).<sup>(7)</sup> Gestantes: repetição dos exames é indicada somente após três meses do parto (A).<sup>(7)</sup> Mulheres pós-menopausa: realizar estrogênio terapia prévia antes da repetição da amostra (B).<sup>(7)</sup> Imunossuprimidas: devem realizar colposcopia no primeiro exame alterado (A) e, se indicado tratamento, a conduta terapêutica será excisional (A).<sup>(7,12)</sup>

**Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL – high-grade squamous intraepithelial lesion):** tem prevalência de 0,26% de todos os exames citopatológicos no Brasil e representa 9,1% dos exames anormais, conforme a estimativa de 2013. Tem mais potencial de evolução para câncer e, em 1% a 2% das mulheres com resultado HSIL, o diagnóstico histopatológico será de carcinoma invasor.<sup>(6,15,16)</sup>

Portanto, a conduta inicial indicada pelo Ministério da Saúde a todas as mulheres com HSIL deve ser colposcopia (A). A repetição da citologia é inaceitável como conduta inicial (D). Se a mulher tiver mais de 25 anos e a colposcopia identificar achado maior com lesão restrita ao colo, JEC visível (ZT 1 ou 2), mas sem suspeita de invasão ou doença glandular, poderá ser realizada excisão de ZT tipo 1 ou 2, sob anestesia local e sem biópsia prévia (método “ver e tratar”) (A). A biópsia excisional é aceitável quando há limitações na citologia e na colposcopia (B).<sup>(7)</sup> Se a JEC não for visível, será indicada conização (EZT tipo 3) (A), com amostra colhida do canal endocervical. O método propicia menos perda de seguimento dessas mulheres e diagnóstico mais adequado. A preocupação é o tratamento excessivo.<sup>(7,12)</sup> Por isso, recomenda-se colposcopia a jovens com até 24 anos (A), e não o método “ver e tratar” (D). Nessa faixa etária, o clearance viral faz-se frequentemente e o risco de câncer é baixo, portanto a conduta conservadora é sempre preferível. A NIC 2 comporta-se como doença transitória, com elevadas taxas de remissão nas jovens, que chegam a 60% em 12 meses e a 90% em três anos de seguimento, sem tratamento (similares às da LSIL histológica).

Na presença de achado colposcópico maior, deve-se realizar biópsia (A). Se há histologia HSIL/NIC 2 nas jovens, orientam-se controles citológico e colposcópico semestrais por dois anos, porém o tratamento é aceitável caso não seja possível o seguimento (B). Se persistir HSIL após dois anos de seguimento, pode-se optar por realizar tratamento de forma excisional ou destrutiva (B).<sup>(7)</sup> A conduta conservadora em jovens foi comprovada com trabalhos de metanálise, em que o tratamento das NICs aumentou o risco de trabalho de parto prematuro, ruptura prematura das membranas e baixo peso ao nascer. Também, tem-se observado que o maior volume da peça cirúrgica apresenta importância no que diz respeito ao aumento de eventos adversos obstétricos.<sup>(13)</sup>

A conduta da HSIL sofre modificações conforme as condições clínicas da mulher. A gestação permite condutas conservadoras, pois tem mínimo potencial de progressão, podendo permanecer ou mesmo regredir após o parto. Nesses casos, a citologia HSIL é indicativa de colposcopia (A) e a biópsia só deve ser praticada se houver suspeita de invasão (A). Caso o resultado da biópsia seja HSIL (NIC 2 ou 3), reavaliação deverá ser feita 90 dias após o parto (A). Na menopausa, a conduta é a mesma para as demais mulheres (A). Estrogênio terapia deve preceder o exame (B). Em mulheres imunossuprimidas, a colposcopia (A) e a biópsia devem ser pratica-

das, e a preferência pelo tratamento excisional deve-se ao risco de recidiva (D).

Na diretriz americana de 2019, a conduta foi baseada em risco de NIC 3 ou lesão mais grave e utilizou-se a terminologia LAST (*lower anogenital tract squamous terminology*). Assim, os diagnósticos HSIL e LSIL foram definidos e, em caso de dúvida, os patologistas têm autonomia para realizar os marcadores p16/ki67, que, caso sejam positivos, indicam maior gravidade da lesão. Entretanto, caso esses testes não sejam realizados, será observada tendência a diferenciar HSIL/NIC 2 da HSIL/NIC 3, com a finalidade de tratar de forma mais conservadora a HSIL/NIC 2 que a NIC 3.<sup>(25)</sup>

É preferível que pacientes com risco elevado recebam tratamento cirúrgico, exceto em casos de gestantes, menores de 25 anos ou pacientes que não aceitem o tratamento. Pacientes com HSIL (NIC 2) que optem por observar devem realizar colposcopia e teste para HPV em um intervalo de seis meses.<sup>(25)</sup>

Para a realização de procedimentos em mulheres com 25 anos ou mais, não gestantes, com HPV-16 e risco estimado para desenvolver NIC 3+ maior que 60%, a excisão cirúrgica é preferível, mesmo sem biópsia prévia. Entretanto, colposcopia com biópsia é aceitável. Mas se o risco for entre 25% e 60%, a decisão de realizar colposcopia com biópsia ou tratamento cirúrgico deverá ser compartilhada com a paciente. Deve-se avaliar a preferência pessoal, o acesso ao sistema de saúde, as implicações financeiras e a expectativa ou ansiedade em relação ao diagnóstico de câncer.<sup>(25)</sup>

O controle deve ser anual por 25 anos.<sup>(12,25)</sup> Entretanto, a frequência deve ser maior, dependendo do cálculo de risco. Por exemplo, após um teste de HPV ou duplo teste negativo, se o risco de desenvolver NIC 3+ em cinco anos for menor que 0,15%, será preconizado seguimento com intervalo de cinco anos; enquanto se o risco estiver entre 0,15% e 0,54%, o seguimento poderá ser realizado em intervalo de três anos; já se o risco for entre 0,55% e 4%, deverá ser em um ano, sempre com teste de HPV (recomendação AII).<sup>(25)</sup>

## CONCLUSÃO

A prevenção secundária do câncer de colo de útero deve ser realizada de forma organizada e com alta cobertura para resultados efetivos. O método utilizado para rastreamento no sistema público do Brasil é a colpocitologia convencional. Entretanto, novos métodos, incluindo citologia em base líquida e teste de DNA-HPV, podem reduzir resultados insatisfatórios, aumentar o diagnóstico de HSIL, esclarecer dúvidas em atipias celulares, diminuir o intervalo entre exames e acompanhar as mulheres, com segurança, após os tratamentos. Com a introdução das vacinas para HPV, o rastreamento das mulheres com risco para câncer de colo uterino deverá ser realizado com o emprego da biologia molecular, ou seja, com testes de HPV. Assim, a citologia líquida terá um pa-

pel relevante para, em uma mesma coleta, ser possível realizar a triagem das mulheres que deverão ser acompanhadas e/ou submetidas a tratamentos para eliminar a doença invasora. Por sua vez, a prevenção terciária, ou seja, o tratamento de lesões precursoras, deve seguir diretrizes e ter um fluxo assegurado pelos sistemas de saúde. A redução do câncer somente se efetivará quando as prevenções secundária e terciária se alinharem à prevenção primária, feitas com alta cobertura das vacinas HPV e associadas a medidas de educação.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos a doutora Cecília Maria Roteli Martins pela contribuição intelectual na elaboração do protocolo.

## REFERÊNCIAS

- Histórico e importância da colposcopia e aspectos atuais da patologia do trato genital inferior. In: Martins NV, Campaner AB, Parellada CI, Ribalta JC. Patologia do trato genital inferior e colposcopia: diagnóstico e tratamento. 2ª ed. São Paulo: Roca; 2014. p. 1-2.
- Instituto Nacional de Câncer (Inca). Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais. 3ª ed. Rio de Janeiro: Inca; 2012.
- Martins CG, Sakano CR, Martins NV. Citologia oncológica técnica e importância do controle de qualidade. In: Martins NV, Campaner AB, Parellada CI, Ribalta JC. Patologia do trato genital inferior e colposcopia: diagnóstico e tratamento. 2ª ed. São Paulo: Roca; 2014. p. 255-9.
- Instituto Nacional de Câncer (Inca). Estimativa 2017/2018 [Internet]. Rio de Janeiro: Inca; 2018. [citado 2018 Fev 4]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2017/2018>
- Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1385-94.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189(1):12-9.
- Instituto Nacional de Câncer (Inca). Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: Inca; 2016.
- Brasil. Ministério da Saúde. Informe técnico da ampliação da oferta das vacinas papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) – vacina HPV quadrivalente e meningocócica C (conjugada) [Internet]. Brasília: MS; [citado 2018 Jan 18]. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/14/Informe-T--cnico-HPV-MENINGITE.pdf>
- World Health Organization (WHO). Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. 2nd ed. Geneva: WHO; 2014.
- Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkman NW, Heideman DA, et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):78-88.
- Alves VA, Longatho Filho A. Citologia – Interpretações dos esfregaços, novas técnicas e perspectivas. In: Martins NV, Campaner AB, Parellada CI, Ribalta JC. Patologia do trato genital inferior e colposcopia: diagnóstico e tratamento. 2ª ed. São Paulo: Roca; 2014. p. 260-74.
- Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al.; ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guideline Committee. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(3):147-72.

13. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, Lin JS, Senger CA, Burda BU. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2011;155(10):687-97, W214-5. Review.
14. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2008;111(1):167-77.
15. Davey E, Barratt A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P, et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet.* 2006;367(9505):122-32.
16. Campaner AB, Speck NM, Santos AL, Cardial MF, Zeferino LC. Diagnóstico precoce e prevenção secundária do câncer de colo de útero. In: Dores GB, Sâ MF, editores. *Recomendações SOGESP.* São Paulo: SOGESP; 2017. v. 3, p. 23-50.
17. Committee on Practice Bulletins – Gynecology. 168: Cervical cancer screening and prevention. *Obstet Gynecol.* 2016;128(4):e111-30.
18. Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B, et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(7):672-82.
19. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FA, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Obstet Gynecol.* 2015;125(2):330-7.
20. Nayar R, Wilbur DC, editors. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology - Definitions, criteria, and explanatory notes.* 3rd ed. Philadelphia: Springer; 2014.
21. Associação Médica Brasileira (AMB). *Graus de evidência científica* [Internet]. São Paulo: AMB; [citado 2018 Jan 18]. Disponível em: [https://diretrizes.amb.org.br/\\_BibliotecaAntiga/abertura\\_internet.pdf](https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/abertura_internet.pdf)
22. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2000;132(10):810-9. Review.
23. Stoler MH, Schiffman M; Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA.* 2001;285(11):1500-5.
24. Miranda W, Miziara F, Saieg M, Fronza H. *Atualização da nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos do colo uterino e áreas anogenitais.* São Paulo: Sociedade Brasileira de Citopatologia; 2020.
25. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(2):102-31.