

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**CORRELAÇÃO ENTRE ACHADOS COLPOSCÓPICOS E DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO  
SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO COLPOSCÓPICA DA FEDERAÇÃO INTERNACIONAL  
DE PATOLOGIA CERVICAL E COLPOSCOPIA DE 2002**

LUCIANO SERPA HAMMES

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Pandolfi Passos

Dissertação apresentada ao Programa de  
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, UFRGS,  
como requisito para obtenção do grau de Mestre

Porto Alegre, julho de 2004

## **AGRADECIMENTOS**

Em um país repleto de dificuldades para pesquisa, onde os recursos financeiros são poucos e a estrutura é deficitária, agradeço em primeiro lugar a duas pessoas que servem de exemplo de como podemos fazer ciência mesmo assim: Prof. Paulo Naud, co-orientador, e Prof. Eduardo Pandolfi Passos, orientador desta tese.

Agradeço também, pelas horas despendidas revisando as colposcopias deste estudo, aos amigos e colegas, Jean Matos e Karla Brouwers, que agora já sabem o resultado definitivo de seus laudos colposcópicos.

Ao Prof. Waldemar Rivoire, meus agradecimentos pelo desempate dos casos mais difíceis, onde precisávamos de sua experiência em colposcopia.

Meu reconhecimento pela imprescindível cooperação da equipe responsável pelo rastreamento de câncer de colo em mais de 3000 mulheres: médicos - Camila Campos, Carlos Eduardo Niederauer, Cristina Gonçalves Pereira, Eduardo Coelho Dias, Janete Vettorazzi Stukzinsky, Maria Cristina Barcelos, Martina Hoblik, Paulo Crusius, Raquel Prati e Valentino Antônio Magno; estudantes de medicina - Claudia Difini Marques Pereira, Edson Scortegagna Piccoli, Fabiane da Costa, Greice Fontana, Isadora Borrajo Moreira, Jose Gustavo Olijnyk, Juliana Gil Thomé, Maria Claudia Moraes Mano e Osvaldo Alfonso Artigalas; psicóloga - Adriane de Rose.

Cíntia Schindel e Évelin Sanchez, assistentes de pesquisa, meus agradecimentos a vocês pela inestimável ajuda na condução de nossos estudos.

Ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, principalmente à Daniela Benzano Bumaguin, agradeço pelo auxílio na análise de dados e pelo apoio incondicionável aos nossos projetos.

Ao Prof. Kari Syrjänen, uma referência mundial em câncer de colo uterino, pela sua parceria em trabalhar há vários anos conosco, meus agradecimentos.

Ao ginecologista Vitor Hugo Hammes, que antes de modelo de ética médica ser seguido, é um modelo de pessoa em que procuro me espelhar: obrigado, pai.

Por fim, agradeço às pacientes que anonimamente completam as caselas desta tese, mas que, antes de números, foram histórias de vida que passaram em nossos consultórios, com angústias, problemas e desejos, os quais, em nossas limitações, procuramos solucionar.

## ÍNDICE

<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>7</b>
<b>REVISÃO DA LITERATURA</b>	
<b>História da colposcopia .....</b>	<b>12</b>
O início experimental da colposcopia .....	12
A estagnação da colposcopia.....	18
A colposcopia nas Américas.....	21
O renascimento da colposcopia .....	24
<b>As diferentes classificações colposcópicas.....</b>	<b>26</b>
<b>A nova terminologia internacional de 2002.....</b>	<b>35</b>
Características gerais .....	35
Achados colposcópicos normais .....	38
Achados colposcópicos anormais .....	39
Miscelânea.....	42
<b>Rastreamento do câncer de colo uterino .....</b>	<b>44</b>
O tripé diagnóstico.....	44
O papel da colposcopia .....	48
Os índices colposcópicos .....	51
A avaliação das classificações colposcópicas regionais e internacionais.....	54
A avaliação da atual classificação colposcópica internacional.....	59

<b>OBJETIVOS</b>	
Objetivo geral.....	62
Objetivos específicos.....	62
<b>REFERÊNCIAS - REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>63</b>
<b>ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS.....</b>	<b>74</b>
Abstract.....	76
Introduction.....	77
Methods.....	80
Results.....	85
Discussion.....	92
Acknowledgements.....	97
<b>ARTIGO CIENTÍFICO EM PORTUGUÊS.....</b>	<b>98</b>
Resumo.....	100
Introdução.....	101
Métodos.....	104
Resultados.....	110
Discussão.....	118
Agradecimentos.....	124
<b>REFERÊNCIAS -ARTIGO CIENTÍFICO.....</b>	<b>126</b>
<b><u>ANEXO 1 – CONSENTIMENTO INFORMADO</u>.....</b>	<b>132</b>
<b><u>ANEXO 2 – FORMULÁRIO DE REGISTRO DE DADOS</u>.....</b>	<b>135</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

EAB	epitélio acetobranco
FDA	Food and Drug Administration
HPV	papilomavírus humano
HSIL	lesão intraepiteliaiil de alto grau
IFCPC	Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia
LSIL	lesão intraepiteliaiil de baixo grau
OGHE	orifícios glandulares com halos espessados
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	reação em cadeia da polimerase
VPN	valor preditivo negativo
VPP	valor preditivo positivo
ZTA	zona de transformação anormal

## **INTRODUÇÃO**

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer de colo uterino é a segunda neoplasia que mais afeta mulheres no mundo todo, acometendo cerca de meio milhão de pessoas a cada ano, com mortalidade de 50% delas. A média de idade situa-se entre os 35 e 55 anos, ou seja, mulheres que teriam ainda muitos anos de vida, com grande prejuízo emocional, social e econômico. Paradoxalmente somente 5% dos recursos destinados a todos os tipos de câncer são aplicados ao câncer de colo uterino.

América do Sul, América Central e Leste Africano são as regiões que apresentam as maiores taxas de incidência e mortalidade da doença. Em conjunto, os países em desenvolvimento, como o Brasil, representam 80% de todos os casos segundo a OMS.

Entretanto, o câncer de colo uterino é uma doença passível de prevenção, capaz de ser diagnosticada ainda em estágios pré-malignos, diferentemente de outros tipos que são diagnosticadas já na forma invasora. Programas de rastreamento através da citologia cervical, bem estabelecidos e organizados, como o apresentado pela Finlândia, conseguiram reduzir a incidência da doença em 60 a 70%.

Antes mesmo do surgimento do rastreamento por citologia proposto por Papanicolau em 1943, Hans Hinselmann em 1925 apresentava um método capaz de diagnosticar lesões iniciais, ainda não visíveis claramente a olho nu: a colposcopia. Por diversos motivos, incluindo políticos, a colposcopia não alcançou inicialmente o reconhecimento esperado.

Somente décadas após, a colposcopia foi redescoberta. Frente aos diagnósticos citológicos positivos do rastreamento de Papanicolau, precisava-se um método que fosse capaz de identificar a origem destas alterações e guiar a amostragem histológica. A colposcopia passou a ser o método de escolha.

Entretanto, entusiastas da colposcopia desejavam que esta fosse mais do que um método de escolha do melhor local para biópsia, que fosse capaz de prever o diagnóstico histológico através da análise das características das lesões. Vários autores propuseram “índices” através de atribuições de pontos a formas, cores e tamanhos dos achados, entre outros, e com o resultado obtido poderiam prever qual a gravidade da lesão que se estava observando. Outros autores não se preocuparam diretamente em associar um tipo de achado colposcópico a um tipo de lesão histológica, mas sim em descrever o que a colposcopia identificava.

Assim, mais de uma dezena de classificações colposcópicas surgiram (alemã, italiana, argentina, espanhola, etc.) dificultando o aprendizado, a troca de informações e o estudo comparativo da colposcopia. Enquanto em determinada classificação um achado

colposcópico era considerado alterado, em outra poderia estar classificado como alteração benigna e, em muitos casos, com uma designação diferente.

Numa tentativa de unificação das descrições, a Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia (IFCPC) apresentou sua primeira nomenclatura em 1975, a qual era estritamente descritiva e se limitava a classificar os achados colposcópicos em normais, anormais, sugestivos de lesão invasora e miscelânea. Esta nomenclatura não correlacionava quais achados estariam associados com lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL) ou baixo grau (LSIL).

Em 1990, uma nova nomenclatura internacional foi proposta e, apesar de não ser referida como um índice colposcópico, identificava claramente quais achados colposcópicos estariam associados a LSIL ou HSIL.

Em 2002, a IFCPC apresenta uma nova classificação, corrigindo as imperfeições das anteriores. A principal característica desta nova terminologia é, mais acentuadamente que na versão de 1990, indicar quais achados colposcópicos estão correlacionados a HSIL e quais podem ser avaliados como baixa probabilidade de lesão ou até mesmo normalidade. Além disso, a nova nomenclatura, em sua publicação original, pela primeira vez descreve as características pormenorizadas de cada achado colposcópico e não apenas os enumera, visando assim diminuir as discordâncias ocasionadas pela subjetividade da colposcopia.

Já passado quase um século após o início dos estudos de Hinselmann sobre câncer de colo uterino, a colposcopia parece tomar um rumo de unificação de sua nomenclatura. Maiores e melhores estudos poderão ser realizados com pesquisadores compartilhando as mesmas descrições. E o papel real da colposcopia poderá ser definido mais claramente, não sob a opinião de especialistas, como vem ocorrendo, mas através de artigos científicos especializados e bem conduzidos.

A dúvida sobre a colposcopia ser um método de rastreamento, um método intermediário ou um método diagnóstico poderá ser resolvida. Os achados colposcópicos poderão ser classificados mais claramente. O rastreamento e diagnóstico do câncer de colo poderá ser melhorado e algumas das 250.000 mulheres que morrem por ano poderão ter suas vidas poupadas.

## **REVISÃO DA LITERATURA**

## **HISTÓRIA DA COLPOSCOPIA**

### **O INÍCIO EXPERIMENTAL DA COLPOSCOPIA**

A história da colposcopia remonta a meados do século XIX quando médicos de Viena questionavam a associação de úlceras genitais e câncer de colo uterino. Eles haviam identificado que mulheres que apresentavam ulceração no colo uterino tinham grande possibilidade de desenvolver neoplasia ou de já terem doença maligna, mas ainda não sabiam que tais lesões poderiam ser diagnosticadas antes mesmo de serem visíveis a olho nu através de potentes lentes de aumento<sup>1</sup>.

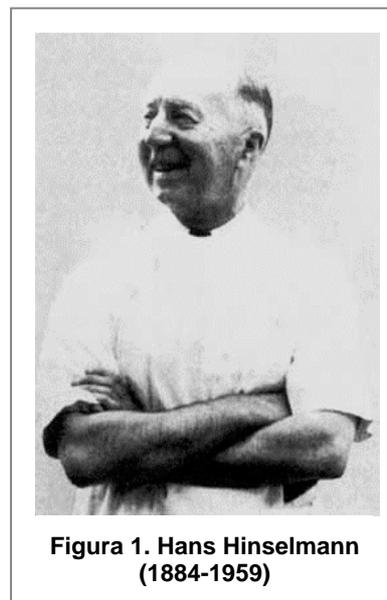
Quase um século após, Hans Hinselmann, médico formado pela Universidade de Kiel, Alemanha, contribuiria definitivamente para o estudo do colo uterino através do desenvolvimento da colposcopia. Em 1911, Hinselmann iniciava sua carreira universitária na Clínica Ginecológica de Giesen, dirigida pelo Professor Von Franque. No ano seguinte, ambos transferem-se para a Clínica Ginecológica de Bonn, onde obteve a livre-docência<sup>2</sup>.

Em 1921, Hinselmann já professor extraordinário no Departamento Ginecologia do Hospital Municipal de Altona, Hamburgo, dedicava-se ao estudo do câncer de colo uterino, concentrando seus estudos sobre o diagnóstico precoce desta patologia. Julgava que talvez unicamente o diagnóstico precoce tivesse algum interesse, referindo-se à

possibilidade de tratamento e cura das pacientes afetadas quando fosse realizado diagnóstico em estágios iniciais da doença. Segundo seus estudos, o aspecto clínico da lesão incipiente seria uma pequena úlcera ou tumor<sup>3</sup>.

Nesta época, a literatura sobre neoplasia cervical era restrita, ainda mais quando se referia a lesões precoces, difíceis de serem identificadas no exame clínico. Mesmo centros conceituados em anatomopatologia, como Viena, Chemnitz e Nova Iorque, eram restritos quanto a descrições detalhadas destes tipos de lesão<sup>3</sup>.

Motivado pela inexistência de informações, Hinselmann combinou luz intensa com aumento da visão para examinar o colo uterino em busca de tumores ou úlceras até então não detectados a olho nu. Utilizou inicialmente a lupa de Von Eicken, um instrumento que apresentava aumentos de até 1.8 vezes, mas ainda com pouco alcance. Escreveu então às fábricas de microscópios de Ernst Leitz e de Carl Zeiss solicitando a construção de um aparelho com aumento de 10 vezes com distância de 12cm com a finalidade de examinar o colo sem tracioná-lo, levando em



**Figura 1. Hans Hinselmann (1884-1959)**

conta o comprimento médio da vagina de 9 cm. A empresa Leitz aceitou o pedido após certa relutância. Estava criado o colposcópio<sup>4,5,3</sup>.

O termo Colposcopia foi introduzido pelo próprio Hinselmann, derivado da palavra “kolpos” que significa vagina e “skopeo” que significa olhar com atenção<sup>3</sup>.

A primeira publicação de Hinselmann em colposcopia ocorreu em 1925 e chamava-se “Avanços na inspeção da vulva, vagina e partes”. Além do diagnóstico de lesões de colo uterino, afirmava que a colposcopia era adequada também para o estudo das secreções vaginais. Através do aumento de 10 a 12 vezes do colo uterino, ginecologistas poderiam identificar se a origem da secreção anormal era endocervical, ectocervical ou vaginal, mas enfatizava que a principal utilidade da colposcopia seria a detecção de pequenos tumores cervicais<sup>1</sup>.

Inicialmente, a colposcopia era realizada sem a aplicação sistemática de qualquer reagente no colo uterino. Hinselmann sabia da necessidade de se utilizar técnicas complementares à colposcopia para melhorar seu desempenho. Ele experimentou vários tipos de ácidos, corantes, substâncias fluorescentes e lâmpadas especiais. Esperava que, com o uso de outros recursos, a colposcopia se tornasse um exame similar ao histopatológico, porém com a diferença de ser realizado diretamente na paciente<sup>1</sup>.

Em 1928, Walter Schiller, patologista austríaco-americano publicou a técnica do uso da solução de lugol para rastreamento de lesões malignas de colo uterino a olho nu, demonstrando que o tecido maligno possuía baixas quantidades de glicogênio e, por conseguinte, corava-se pouco após a aplicação desta solução (iodo puro 1%, iodato de potássio 2% e água destilada 100%). Schiller indicava biópsia das áreas que não se corassem uniformemente. Hinselmann, que já procurava algum método auxiliar, adicionou esta técnica à colposcopia<sup>1,6</sup>.

Schiller também desenvolveu um método de raspagem com uma pequena colher afiada de locais suspeitos de lesões no colo uterino. Assim, poderia avaliar histologicamente as camadas superficiais do epitélio escamoso, sem o trauma da biópsia ou de ressecções

maiores. Na verdade, este método é um antecessor da citologia cervical como rastreamento, descrita somente 15 anos após por Papanicolau<sup>1</sup>.

Mesmo com o advento do uso de lugol, Hinselmann continuava a experimentar novas substâncias que pudessem auxiliar na identificação de lesões cervicais. Em 1938, introduziu o uso do ácido acético a 3% durante a colposcopia. O ácido acético provocava a coagulação temporária das proteínas do núcleo e citoplasma, tornando estas áreas opacas e brancas. As áreas displásicas, que possuíam maior quantidade de núcleos com aumento de cromatina, seriam as mais afetadas pelo ácido, tornando-se mais acetobranças que o epitélio normal. A partir do uso deste reagente adjuvante, reconheceu-se adequadamente o epitélio colunar, a zona de transformação e a maioria dos achados relacionados com a zona de transformação atípica<sup>1,7,8</sup>.

Outros cientistas da época experimentaram novos reagentes para aplicação sobre o colo uterino durante a colposcopia. Hansjakob Wespi fazia uso de álcool salicilado 0.5% (1g de ácido salicílico em 200g de álcool 70%) que tornava intensamente brancas as áreas de metaplasia e lesões, distinguindo-as do epitélio colunar que não era afetado. Esta solução era utilizada após a aplicação de ácido acético. Acidentalmente, Wespi também descobriu que o uso de Albothyl ®, conhecido como negatol, um produto resultante da condensação de ácido metacresulfônico e formaldeído, após o uso de ácido acético, proporcionava uma exacerbação das áreas de pontilhado e mosaico<sup>1</sup>.

Assim como os achados colposcópicos, os achados histológicos também estavam em fase de identificação. Hinselmann desejava correlacionar colposcopia com histologia, estabelecendo seu próprio laboratório de patologia. Da mesma maneira que na colposcopia, ele iniciava-se em uma área também nova na medicina. Ao contrário de

apenas detectar pequenos tumores carcinomatosos, identificou numerosas alterações pré-malignas que necessitavam ser estudadas, compreendidas, nomeadas e classificadas. A colposcopia não conseguia se firmar como um novo exame pois dependia da histologia, que neste caso também se apresentava em passos iniciais quanto ao estudo de lesões pré-malignas de colo uterino<sup>1</sup>.

Dentre os primeiros estudos histológicos, Hinselmann primeiramente descreveu a aparência da metaplasia que ocorre pela transformação do epitélio glandular em escamoso, mas sofreu severas críticas por dois patologistas destacados na época, Schiller e Meyer, que rejeitaram absolutamente a hipótese de que um tecido poderia ser transformado em outro. Hinselmann também classificou histologicamente os epitélios que não eram normais mas suspeitos de desenvolverem-se para carcinomas como “epitélios atípicos”, porém nesta sua classificação acabou por incluir várias alterações histológicas que hoje sabemos serem benignas. Dentre as várias discussões na época, Hinselmann não aceitava que o termo carcinoma fosse utilizado para lesões que ainda não haviam ultrapassado a membrana basal, já que este critério era decisivo para se definir diagnóstico e prognóstico<sup>1</sup>.

Nos anos seguintes ao uso do ácido acético, ao contrário de úlceras e pequenos tumores, Hinselmann identificou a associação de leucoplasia e tumores de colo uterino, sendo este seu primeiro achado colposcópico descrito claramente. A leucoplasia era apresentada como uma placa branca que recobria certas porções do colo uterino a qual, quando retirada, apresentava também alterações colposcópicas em sua base chamadas de “base de leucoplasia”<sup>7</sup>.

Hinselmann apresentou a sua primeira classificação colposcópica baseada na intensidade da leucoplasia, variando numa escala de I a IV. Quanto maior o grau da leucoplasia, maior a chance do epitélio cervical ser ou tornar-se neoplásico (tabela 1). Hinselmann ainda descrevia detalhadamente qual o tipo de epitélio que estaria associado a cada grau de leucoplasia (tabela 2)<sup>7</sup>.

**Tabela 1. Classificação colposcópica de Hinselmann baseada em leucoplasia e suas probabilidades de evolução.**

<b>Tipo de Leucoplasia</b>	<b>Probabilidade de evolução</b>
I e II	Podem ocasionar o desenvolvimento de tumores malignos
III	Pode permanecer inalterada durante vários anos. Não se observando regressão.
IV	Carcinomas incipientes.

**Tabela 2. Variedades histológicas das leucoplasias de Hinselmann.**

<b>Tipo de Leucoplasia</b>	<b>Achados histológicos</b>
I	Epitélio pavimentoso com cornificação atípica
II	Epitélio pavimentoso com cornificação atípica e proliferação em profundidade
III	Epitélio pavimentoso, "carcinóide", cornificado, com paraceratose, mitoses patológicas e polimorfismo
IVa	Epitélio pavimentoso, "carcinóide", cornificado (nem sempre) com proliferação periférica
IVb	Epitélio pavimentoso, "carcinóide", cornificado (nem sempre) com proliferação até a profundidade

Em 1946, Wespi, professor da Universidade de Zurique e diretor médico do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Frauenfeld, publica seu livro "Surgimento e detecção do carcinoma de colo" onde apresenta um série de

considerações e experiências a respeito da realização de colposcopia sistemática em todas as pacientes da Clínica Ginecológica de Zurique como parte da investigação oncológica<sup>7</sup>.

Na introdução, Wespi situava a colposcopia naquela época: "*Durante as duas últimas décadas desde a introdução da colposcopia de Hinselmann, ampliaram-se de maneira considerável nossos conhecimentos sobre a patologia genital e em especial sobre as formas prematuras do câncer de colo uterino. Há sete anos, temos realizado de maneira sistemática colposcopia em todas as pacientes ginecológicas da Clínica da Universidade de Zurique, contando assim com um grande ganho de estudos. Não só temos identificado com maior precisão todos os tipos de alterações patológicas, mas também estamos reconhecendo as formas prematuras do câncer. A técnica de Hinselmann e a nomenclatura com ela relacionadas talvez sejam desconhecidos para muitos, mas as leucoplasias passaram a ser o centro de todas as discussões a respeito da origem dos carcinoma incipientes*"<sup>7</sup>.

### A ESTAGNAÇÃO DA COLPOSCOPIA

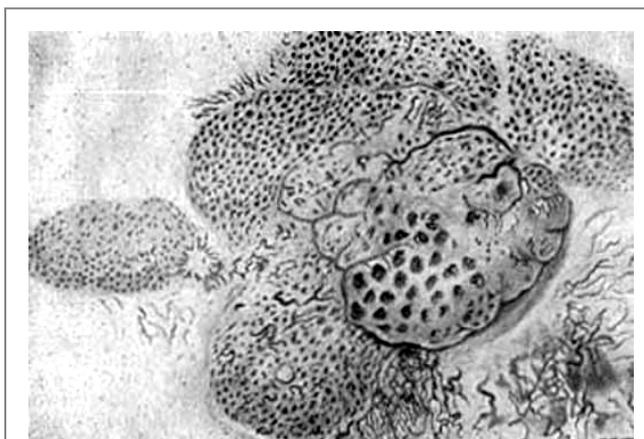
Na década de 40, já com o uso de lugol e ácido acético, esperava-se que a colposcopia fosse difundir-se rapidamente entre os principais meios científicos do mundo inteiro, mas vários fatores contribuíam para que sua aceitação permanecesse incerta e limitada.

Um dos principais empecilhos no desenvolvimento da colposcopia foi a Segunda Guerra Mundial (1939-1945). Neste período e nos anos seguintes, a Alemanha isolou-se do resto do mundo em termos de intercâmbio intelectual e o desenvolvimento de qualquer

pesquisa que não fosse de interesse do nazismo era impossível. No pós-guerra, a predominância dos Estados Unidos no meio científico inviabilizou ainda mais a difusão de uma técnica não-americana<sup>1,2,6</sup>.

As publicações em alemão eram outra dificuldade. Difíceis de traduzir, com termos científicos em que não se achavam substitutos para o inglês ou para línguas latinas, os livros e revistas sobre o assunto ficavam restritos à Alemanha e países vizinhos. A Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical descreve *“embora a técnica fosse largamente utilizada na Europa, não houve ganho de popularidade nos Estados Unidos ou no Reino Unido, primeiramente em vista de sua nomenclatura complicada, difícil de ser traduzida ao inglês”*<sup>2,6</sup>.

Não só a língua era um obstáculo, mas os registros das imagens colposcópicas eram precários. O aprendizado ocorria na maioria das vezes com o aluno acompanhando caso a caso com o seu professor, dependendo da sorte de pacientes que lhe chegavam ao consultório. Além do número reduzido de alunos



**Figura 2 - Aquarela de achados colposcópicos do Livro "Compêndio de Ginecologia" Alemanha, 1957**

que poderiam acompanhar o exame, o tempo de realização também era limitado em vista do desconforto da paciente.

Inicialmente, Hinselmann documentava seus achados colposcópicos com aquarelas, ficando este registro restrito à qualidade de quem executava os desenhos. Em 1936,

Creer e Bruner foram os primeiros a documentar os achados colposcópicos através da fotografia. Em 1951, Galloway publicou o primeiro Atlas de Patologia Cervical, no qual utilizava lentes de aumento para fotografar as imagens, o que, até então, era reservado para poucos pesquisadores. Com o advento do flash eletrônico em 1951, pode-se melhorar ainda mais a qualidade das imagens obtidas através da diminuição do tempo de exposição do filme fotográfico. Mas isso ocorrera quase 30 anos após o início do uso da colposcopia. Em 1956, Hinselmann fez suas primeiras tentativas de televisionar a colposcopia com o objetivo de difundir seu ensinamento<sup>1</sup>.

Outra barreira para a difusão da colposcopia era o aparelho utilizado. Os primeiros colposcópicos possuíam um suporte pesado, sem rodas e sem braços extensíveis. Mover os instrumentos até a posição correta era um grande exercício físico. Entre utilizar este aparelho pesado e difícil de manipular, sem grande resolução das imagens, ou simplesmente não utilizá-lo, preferia-se a segunda opção. Além disso, os primeiros aparelhos apresentavam um custo elevado, devendo a grande maioria ser importado da Alemanha<sup>1,7</sup>.

O próprio Teste de Schiller, que era realizado a olho nu, foi outro obstáculo para a colposcopia. Era um exame simples, barato e que se podia aprender facilmente, sem necessidade de aparelhos caros, pesados e difíceis de manipular. Sua validade foi reconhecida, tanto que a colposcopia incorporou tal teste à sua técnica<sup>2</sup>.

Uma das maiores dificuldades que a colposcopia enfrentou foi a competição com a citologia, desenvolvida principalmente nos Estados Unidos. Albert C. Broders, patologista da Clínica Mayo, introduziu o termo “carcinoma in situ” em 1932, assim descrito: *“condição na qual células malignas e suas antecessoras, as quais ainda não se tornaram*

*malignas, não migraram além da junção do epitélio e tecido conjuntivo, também conhecida como membrana basal.*” Em 1943, Papanicolau e Traut, através da sua publicação “Diagnóstico do câncer uterino através do raspado vaginal”, instituíram um novo método de rastreamento mais fácil de ser aprendido, de ser organizado e de baixos custos: o raspado citológico do colo uterino. Baseava-se nas observações de Broders de que existia um estado pré-invasor, mas que estas células poderiam ser identificadas não só na histologia, como na citologia. Os Estados Unidos, país dominante no pós-guerra, assumiu este método como rastreamento de lesões de colo uterino, deixando a colposcopia ainda mais à margem do meio científico<sup>9,10,2</sup>.

Mesmo assim, alguns países lentamente difundiam o uso da colposcopia: Suíça com Wespi, Glatthaar e De Watteville; Áustria com Antoine e Grunberger; Itália com Cattaneo. Na América do Sul, principalmente no Brasil e Argentina, iniciava-se o uso da colposcopia<sup>7</sup>.

## A COLPOSCOPIA NAS AMÉRICAS

A Argentina e o Brasil foram os primeiros países das Américas a utilizar a colposcopia. Em nosso País, dada a aceitação do método, é fundada no dia 17 de maio de 1958, na cidade do Rio de Janeiro, a Sociedade Brasileira de Colposcopia, reconhecida em carta pelo idealizador da colposcopia, Hinselmann:

*”Meus caros amigos, felicito-os pela fundação da Sociedade Brasileira de Colposcopia. Estou convencido que a evolução prática e científica da colposcopia será colocada com isto, em trilhos firmes. A primeira sessão ordinária de agosto confirmou esta minha opinião porque as questões então discutidas mostraram logo a importância da sociedade.*

*Com grande prazer gostaria de tomar parte na solução das perguntas levantadas. É para mim honra especial ter sido nomeado presidente honorário. Agradeço tanto mais, como já fui alvo de honrarias da sua parte em outras ocasiões, ajudando-me no fortalecimento das idéias por mim defendidas, como ultimamente com a nomeação de Dr. Honoris Causa e como Sócio Honorário da Academia de Medicina. Só posso repetir, o que já exprimi em 1949, que sempre podem considerar-me como um dos seus. Hans Hinselmann<sup>2,3</sup>.*

Já nas primeiras reuniões da Sociedade Brasileira de Colposcopia, segundo consta na Ata da 4ª Sessão Ordinária, realizada em 8 de novembro de 1958, a pergunta fundamental era: há correspondência dos aspectos colposcópicos com histologia? Segundo palestra de Nisio Marcondes Fonseca proferida nesta sessão, "Aspectos histológicos das imagens colposcópicas", não havia correspondência segura pois o mesmo aspecto colposcópico pode corresponder a quadros histológicos diferentes. O conferencista afirmou que o colposcopista não pode afirmar se uma modificação é maligna ou não, o que somente é possível ao anátomo-patologista. Na discussão, João Paulo Rieper acentuou que *"só a histologia poderia fazer o diagnóstico definitivo, sendo que a colposcopia levantaria as suspeitas, se bem que há vários indícios colposcópicos que deixam maximamente provável a malignidade de certos processos"*<sup>3</sup>.

Na Argentina, em 1934, Alfred Jakob, após visita a Hinselmann em Hamburgo, inicia o primeiro consultório de colposcopia do país na Maternidade Ramon Sardá. Nos primeiros anos, realizou-se um trabalho silencioso, já que a técnica estava em aprendizado. Em 1940, Jakob passa a sofrer várias críticas por defender a colposcopia como método diagnóstico. Seu trabalho está registrado no livro "O câncer pré-invasor do colo uterino" publicado em 1958<sup>7</sup>.

Nos anos seguintes, com a difusão da colposcopia na Argentina, criaram-se novos centros de colposcopia como os dos médicos Bazterrica, Arenas e Blanchard. Em 1964, é fundada a Sociedade de Patologia Cervical Uterina e Colposcopia da Argentina<sup>7</sup>.

Dada a difusão da colposcopia nestes dois países da América do Sul, em 1972 a Argentina sedia o Primeiro Congresso Mundial de Colposcopia e Patologia Cervical Uterina. Vários países participam deste evento, entre eles: Alemanha, Noruega, Austrália, Brasil, Inglaterra, Estados Unidos, Suíça, África do Sul, Nova Zelândia e Argentina. A colposcopia estava numa fase de ascensão e os países que inicialmente não a utilizavam, passaram a confiar nesta técnica<sup>7</sup>.

Na sua conferência sobre Centros de Colposcopia em Winsconsin, Dr. Adolf Staffl menciona o atraso do método nos Estados Unidos: *"Existem várias razões para isso, mas a mais importante é a grande aceitação da citologia esfoliativa: é muito mais fácil fazer alguém entender um exame citopatológico de colo uterino que a arte da colposcopia"*. Também fez menção à interpretação errônea de que os métodos são confrontantes, afirmando que na realidade deveriam ser métodos complementares, sendo necessários ainda muitos anos para que fosse entendido que cada método tem sua limitação e seu lugar específico nos programas de detecção. Segundo sua própria experiência no primeiro consultório de colposcopia do Hospital Johns Hopkins, a colposcopia demonstrou ser capaz de reduzir consideravelmente o número de conizações diagnósticas, permitindo a biópsia dirigida das áreas de maior suspeição. Segundo Staffl, *"estes resultados começaram a mudar a atitude dos mais céticos frente à colposcopia, tanto que na nova edição do livro de Novak houve maior aceitação da técnica, com maior crédito e importância; mesmo que alguns ginecologistas pensem que este método só*

*pode ter aplicação em universidades e centros acadêmicos, a colposcopia pode beneficiar ginecologistas de centro pequenos que não preferem recorrer à citologia e conizações”<sup>7</sup>.*

## O RENASCIMENTO DA COLPOSCOPIA

Um dos maiores obstáculos à colposcopia, a citologia de Papanicolau, acabou por ser um colaborador à sua ascensão na década de 60. Hinselmann havia falecido em 18 de abril de 1959, mas vários de seus seguidores continuavam a disseminar sua técnica colposcópica. Nesta época, o raspado citológico era um exame que ganhava grande número de adeptos em vista de sua facilidade de execução e aprendizado, entretanto, frente a um diagnóstico citológico positivo, não se estava apto a identificar qual a origem dessa alteração através da inspeção a olho nú. A colposcopia, então, seria um exame útil nestes casos<sup>1</sup>.

Afirma-se que, se não tivesse sido inventada na década de 20, a colposcopia deveria surgir por necessidade neste período. A colposcopia passou a ser reconhecida principalmente como um método de esclarecimento e de localização dos achados citológicos, mas seu potencial como exame diagnóstico, que era o principal objetivo do método iniciado por Hinselmann, era passível de discussões. A colposcopia assumia o posto de método intermediário. Era indicada após um exame citológico anormal, com o objetivo de identificar qual o local do colo uterino mais alterado e que deveria ser submetido à biópsia, eliminando a necessidade de conização diagnóstica<sup>1,2</sup>.

Paralelamente, a colposcopia ofereceu a possibilidade de estudar-se in vivo o comportamento dos epitélios de revestimento do colo uterino, como o mecanismo de transformação da metaplasia, região na qual ocorre grande parte dos casos de carcinoma de colo uterino. Além disso, a colposcopia permitia maior exatidão nos tratamentos locais, maior controle da recuperação após tratamento, melhor reconhecimento da existência de processos inflamatórios ainda não sintomáticos e identificação mais acurada da estimulação estrogênica em mulheres pós-menopáusicas<sup>2</sup>.

Posteriormente, processos infecciosos específicos, como herpes e papilomavírus humano, alargaram as indicações de colposcopia, valorizando ainda mais sua importância. A colposcopia aumentara seus limites, incluindo o estudo da genitália externa feminina (vulvosopia), paredes vaginais (vaginoscopia) e genitália masculina (peniscopia)<sup>2</sup>.

## **AS DIFERENTES CLASSIFICAÇÕES COLPOSCÓPICAS**

A nomenclatura utilizada para a descrição dos achados colposcópicos sempre foi um dos principais empecilhos para a colposcopia. O estabelecimento de uma terminologia para a colposcopia dependia de observações subjetivas e opiniões diversas. Além disso, um achado colposcópico que inicialmente poderia parecer importante, em poucos meses era contestado e caía em desuso pela sua pouca relevância clínica. Um exemplo disso é a base de leucoplasia. Hinselmann constatou que após a remoção das placas superficiais e queratinizadas da leucoplasia, um pequeno pontilhado era visível, sendo descrito então denominado base de leucoplasia. Posteriormente, identificou-se que o pontilhado ocorria mesmo sem a presença de leucoplasia, sendo o termo colocado em desuso<sup>2,1</sup>.

Outro erro da colposcopia inicial era desenvolver uma nomenclatura que procurava repetir os achados histológicos, não estando orientada em descrever as características visuais da lesão. Em outras palavras, tentava-se prever qual o resultado histológico. Wespi afirma que até 80% das colposcopias que se detinham nesta comparação imediatista, com uso de nomenclatura similar, erravam nos resultados histológicos<sup>1</sup>.

No início do uso da colposcopia, a nomenclatura mais utilizada era a proposta por Hinselmann em 1933 (tabela 3)<sup>11</sup>.

**Tabela 3. Classificação colposcópica de Hinselmann, 1933.**

Classificação	Achado colposcópico
<b>Achados normais</b>	Epitélio pavimentoso original, trófico ou distrófico
<b>Lesões benignas</b>	Ectopia Transformação iodo negativa de bordas esfumaçadas ou iodopositiva
<b>Lesões suspeitas</b>	Transformação iodo negativa de bordas nítidas Mosaico Base de leucoplasia Leucoplasia Erosão verdadeira
<b>Achados superpostos</b>	Pólipo Endometriose Deciduose Flogose

Após esta classificação inicial apresentada na Alemanha, vários outros países propuseram a sua própria classificação colposcópica, entre eles, França, Espanha, Itália e Argentina. Várias dessas classificações recaem sobre um problema descrito por De Palo: *“Na realidade, comumente ocorre confusão entre descrição, nomenclatura e classificação. A primeira consiste na descrição de um quadro elementar, correspondente aos sinais da semiótica clássica, a segunda, na interpretação e, portanto, na atribuição racional de um termo, o que equivale ao diagnóstico, e a terceira é a distribuição dos quadros em grupos homogêneos pela derivação biológica e correlação histológica. Por exemplo, o epitélio colunar é o quadro elementar, a ectopia é o diagnóstico e a classificação é lesão benigna”*<sup>2</sup>.

O Brasil não possuía uma classificação colposcópica própria, mas a Argentina, país também eminente em termos de colposcopia, apresentava a sua. Em 1978 publica-se a Classificação Colposcópica Argentina (tabela 4)<sup>12</sup>.

**Tabela 4. Classificação colposcópica Argentina, 1978.**

Classificação	Achado colposcópico
<b>Imagens fisiológicas</b>	Mucosa original
	Ectopia
	Zona de transformação (em evolução ou completa)
	Relevo Papilar de Hinselmann
	Reação decidual
	Mucosa atrófica
<b>Imagens patológicas não relacionadas com malignidade</b>	Cervicocolpíte (aguda ou crônica)
	Endocervicite (aguda ou crônica)
	Ectropionite (aguda ou crônica)
	Erosão verdadeira (traumática ou inflamatória)
	Ulceração
	Granuloma
	Cicatriz de eletrocoagulação
	Endometriose
	Pólipo
	Condiloma acuminado
	Papiloma
	Angioma
<b>Imagens patológicas relacionadas com malignidade</b>	Leucoplasia
	Base: - pontilhado fino
	- pontilhado grosseiro

Com o crescente uso da colposcopia, era necessário que uma nomenclatura internacional fosse proposta. No Segundo Congresso Mundial de Patologia Cervical e

Colposcopia em Graz, Áustria, 1975, aprovou-se a primeira terminologia internacional. Utilizava a terminologia da classificação colposcópica alemã, mas com modificações substanciais. Foram propostos novos termos como pontilhado, ceratose e epitélio branco. Erosão foi excluída do grupo de lesões suspeitas. O questionamento que recaía sobre esta nova nomenclatura era o fato de reunir todos os achados colposcópicos anormais sobre uma mesma classificação de “zona de transformação atípica”. A denominação de “atípica” poderia fazer referência a atipias celulares, que estavam presentes em menos de 20% dos casos de achados colposcópicos anormais (tabela 5) <sup>2,13</sup>.

**Tabela 5. Classificação Colposcópica da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia, 1975, Áustria.**

Classificação	Achado colposcópico
<b>Achados colposcópicos normais</b>	Epitélio pavimentoso original
	Epitélio colunar
	Zona de transformação
<b>Achados colposcópicos anormais</b>	
a) Zona de transformação atípica	Mosaico
	Pontilhado
	Epitélio Branco
	Ceratose
	Vasos Atípicos
b) Suspeita de carcinoma invasor	Achados suspeitos de carcinoma invasor
<b>Achados colposcópicos insatisfatórios</b>	Junção escamo-colunar não visível
<b>Miscelânea</b>	Modificações inflamatórias
	Modificações atróficas
	Erosão

Condiloma

Papiloma

Outros

Posteriormente à primeira classificação internacional colposcópica, várias outras sugestões de terminologia surgiram, merecendo destaque a Classificação Italiana proposta em 1987 que em muito influenciou as classificações internacionais posteriores. Ao contrário da classificação internacional, apresentava claramente a correlação entre achados colposcópicos e histológicos, sendo os achados colposcópicos enumerados numa graduação ascendente de gravidade: zona de transformação anormal (ZTA) grau 0, ZTA grau 1, ZTA grau 2 e suspeita de neoplasia invasora. A zona de transformação não era mais “atípica” pois poderia confundir-se com atipias celulares e, sim, “anormal”. O epitélio “acetomudo, iodo claro, de limites nítidos”, que antes não era descrito pela nomenclatura internacional, estava inserido nesta classificação italiana como o achado colposcópico de menor significado histológico (ZTA grau 0), já que o índice esperado de atipias neste achado era de menos de 1% (tabela 6)<sup>2,14</sup>.

**Tabela 6. Classificação Colposcópica Italiana, 1987**

Classificação	Achado colposcópico
<b>Epitélio pavimentoso original (ou nativo)</b>	
a) Trófico	Colo iodo escuro
b) Distrófico	Colo iodo claro
<b>Ectopia</b>	Epitélio cilíndrico ou colunar
<b>Zona de transformação normal</b>	
a) Iodo clara	Tecido normal iodo claro
b) Iodo escura	Tecido normal iodo escuro

**Zona de transformação anormal**

a) Grau 0	Epitélio acetomudo, iodoclaro de limites nítidos
b) Grau 1	Epitélio branco fino
	Mosaico regular
	Pontilhado regular
b) Grau 2	Epitélio branco espesso
	Mosaico irregular
	Pontilhado irregular
	Orifícios glandulares espessados
	Vasos atípicos

**Suspeita de carcinoma invasor**

Achados suspeitos de carcinoma invasor

**Lesões associadas**

Erosão, ceratose, pólipos, endometriose, tecido de granulação, decíduose, colpíte, herpes, sífilis, tuberculose, condilomatose florida, condilomatose leucoplasiforme, condilomatose mosaicoforme, condilomatose mista e em pontos brancos.

**Junção escamo-colunar**

a) visível	Limite entre epitélio escamoso e colunar visível
b) não visível	Limite entre epitélio escamoso e colunar não visível

No 7º Congresso Mundial de Patologia Cervical e Colposcopia ocorrido em Roma, 1990, o Comitê de Nomenclatura da IFPCP apresentou uma nova proposta fruto do compromisso de autores americanos e europeus em aprovar uma terminologia atualizada, que realmente fosse destinada ao uso internacional, em substituição à nomenclatura de 1975 (tabela 7)<sup>15,2</sup>.

**Tabela 7. Classificação Colposcópica da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia, 1990, Roma**

Classificação	Achado colposcópico
<b>Achados colposcópicos normais</b>	Epitélio escamoso original

	Epitélio colunar
	Zona de transformação normal
<b>Achados colposcópicos anormais</b>	
a) Dentro da zona de transformação	Epitélio acetobranco plano*
	Epitélio acetobranco micropapilar*
	Pontilhado*
	Mosaico*
	Leucoplasia*
	Epitélio iodo negativo
	Vasos atípicos
b) Fora da zona de transformação	Epitélio acetobranco plano*
	Epitélio acetobranco micropapilar*
	Pontilhado*
	Mosaico*
	Leucoplasia*
	Epitélio iodo negativo
	Vasos atípicos
<b>Achados colposcópicos sugestivos de carcinoma invasor</b>	Achados colposcópicos sugestivos de carcinoma invasor
<b>Achados colposcópicos insatisfatórios</b>	Junção escamo-colunar não visível
	Inflamação intensa ou atrofia intensa
	Colo uterino não visível
<b>Miscelânea</b>	Superfície micropapilar não acetobranca
	Condiloma exofítico
	Inflamação
	Atrofia
	Úlcera
	Outros

---

\* Deve-se indicar alterações menores ou maiores

Alterações menores: epitélio acetobranco, mosaico fino, pontilhado fino, leucoplasia fina  
Alterações maiores: epitélio acetobranco denso, mosaico grosseiro, pontilhado grosseiro, leucoplasia espessa, vasos atípicos e erosão.

Este trabalho vinha sendo desenvolvido desde 1987, iniciando no 6º Congresso Mundial ocorrido em São Paulo. Stafl, no artigo original de publicação da nova nomenclatura, afirma a necessidade de uma nova terminologia unificada: *“A terminologia proposta no Segundo Congresso Mundial de Patologia Cervical e Colposcopia em Graz, Áustria, em 1975, foi aceita pela Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical em 1976. Esta terminologia tem sido utilizada por vários clínicos e pesquisadores na América do Norte, Oriente e outras áreas em que a colposcopia é utilizada principalmente para a avaliação de pacientes com exame de Papanicolau alterado. Entretanto, em vários países europeus e na América do Sul, onde a colposcopia toma parte do exame ginecológico rotineiro, diferentes terminologias são utilizadas”*<sup>15</sup>.

A nova terminologia propunha-se a ser descritiva, enumerando os achados colposcópicos, situando-os em dentro ou fora da zona de transformação e graduando-os em níveis de intensidade de aparência. A ênfase em termos descritivos decorria do fato de que, em se tratando de patologia cervical, os agentes etiológicos, a evolução e os tratamentos estavam sendo alterados rapidamente através de estudos de biologia molecular, imunologia, epidemiologia e imagem digital, mas a aparência das lesões provavelmente manteria-se a mesma com o passar dos anos<sup>15</sup>.

Apesar desta intenção dos autores em proporcionar uma nomenclatura estritamente descritiva, os achados colposcópicos estavam agrupados em "alterações maiores" e "alterações menores", o que não ocorria na terminologia de 1975, e que acabava por relacioná-los com o grau de gravidade esperado na histologia. A nova nomenclatura não

era meramente descritiva e, sim, procurava prever em parte o diagnóstico definitivo das lesões.

Outras características desta nova nomenclatura devem ser destacadas: a) não mais se utiliza o termo “atípico” e sim “anormal” pois o primeiro em línguas latinas pode representar gravidade, causando erros de interpretação e de conduta terapêutica, principalmente para principiantes; b) introduz-se entre os achados colposcópicos anormais o “epitélio iodo negativo”; c) os achados colposcópicos estão situados em relação à zona de transformação.

As críticas maiores a esta nova nomenclatura recaem sobre o fato de que é desnecessário descrever se as lesões estão dentro ou fora da zona de transformação, visto que somente um pequeno grupo de lesões irá se desenvolver fora da área de transformação. Critica-se também qual o significado do achado “superfície micropapilar não-acetobranca” classificado em “miscelânea” e o porquê de “erosão” estar no grupo de alterações maiores quando não está classificado nem como achado colposcópico anormal. Alguns autores importantes, como De Palo, desconsideram esta nova classificação e preferem utilizar em seus livros a nomenclatura que regionalmente já utilizavam<sup>2</sup>.

## **A NOVA TERMINOLOGIA INTERNACIONAL DE 2002**

### **CARACTERÍSTICAS GERAIS**

Pela segunda vez, o Comitê de Nomenclatura da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia apresenta uma atualização em sua terminologia. Novas necessidades surgiram desde a publicação da nomenclatura anterior em Roma, como já previam seus autores em 1990: *“nenhuma terminologia é perfeita... nenhuma terminologia é eterna. Antecipamos que esta nova terminologia será modificada à medida que novos dados científicos serão gerados”*.

Após o 10º Congresso Mundial em Buenos Aires, 1999, um comitê para nomenclatura foi formado. Decidiu-se que uma nova revisão da terminologia deveria concentrar-se nos seguintes achados: primeiro, a colposcopia deve ser descritiva permitindo que médicos de todo o mundo estivessem aptos a trocar informações de maneira clara e assim desenvolver importantes trabalhos colaborativos; segundo, a nomenclatura deve ser escrita tanto de maneira que possa guiar um colposcopista em treinamento, quanto um profissional já estabelecido; terceiro, a terminologia deve ser instrutiva na descrição de diferentes tipos de zonas de transformação, levando a uma triagem racional e ao tratamento mais adequado das mulheres com zona de transformação anormal. A nova nomenclatura internacional tinha o mesmo objetivo da anterior: ser descritiva.

A nova nomenclatura, em relação à apresentada em 1990, apresenta as seguintes alterações:

- descreve com detalhes as características dos achados que estão associados com lesões de alto grau (alterações maiores), que estão associadas com baixo grau (alterações menores) e que são indicativos de epitélio normal;
- suprime a descrição das lesões como pertencentes ou não à zona de transformação, umas das principais críticas que a classificação antiga sofria; para a descrição das lesões não é mais mandatório que sejam localizadas dentro ou fora da zona de transformação visto que somente um percentual muito reduzido de lesões estará fora da zona de transformação;
- o epitélio acetobranco não é mais classificado como “plano ou micropapilar”, passando a ser denominado de “tênue ou denso”;
- erosão não é mais qualificado como “alteração maior” e, sim, como “miscelânea”;
- leucoplasia não é mais denominada “achado colposcópico anormal” e passa ser “miscelânea”, renomeada de ceratose
- “área iodo negativa” é considerada “alteração maior” e não mais “alteração menor”
- inclui-se “trauma” como uma das causas de colposcopia não satisfatória;
- a zona de transformação passa a ser classificada em três graus, dependendo de sua exposição no colo uterino.

Adiante, é reproduzida a nova classificação com a descrição individual de cada achado segundo o artigo original publicado em 2003 (tabela 8)<sup>16</sup>.

**Tabela 8. Classificação Colposcópica da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia, Barcelona, 2002**

Classificação	Achado colposcópico
<b>Achados colposcópicos normais</b>	Epitélio escamoso original
	Epitélio colunar
	Zona de transformação
<b>Achados colposcópicos anormais</b>	Epitélio acetobranco tênue
	Epitélio acetobranco denso*
	Mosaico fino
	Mosaico grosseiro *
	Pontilhado fino
	Pontilhado grosseiro *
	Iodo parcialmente positivo
	Iodo negativo *
	Vasos atípicos *
<b>Achados colposcópicos sugestivos de carcinoma invasor</b>	Achados colposcópicos sugestivos de carcinoma invasor
<b>Colposcopia insatisfatória</b>	Junção escamo-colunar não visível
	Inflamação intensa ou atrofia intensa
	Colo uterino não visível
<b>Miscelânea</b>	Condiloma
	Ceratose
	Erosão
	Inflamação
	Atrofia
	Decidua
	Pólipo

\* alterações maiores

## ACHADOS COLPOSCÓPICOS NORMAIS

### **Epitélio Escamoso Original**

O epitélio escamoso original é liso, com aparência rósea, originalmente localizado no colo e vagina. Não há indícios de epitélio colunar remanescente como epitélio secretor de muco, orifícios glandulares ou cistos de Naboth. O epitélio não é corado por branco após a aplicação de ácido acético diluído. Cora-se de marrom pós a aplicação de lugol.

### **Epitélio Colunar**

O epitélio colunar é um tecido de camada única, produtor de muco, que se estende entre a cavidade endometrial (cranialmente) e o epitélio escamoso original (caudalmente). Na colposcopia, após a aplicação de ácido acético, este epitélio apresenta-se com textura de cacho de uvas. O epitélio colunar está normalmente presente na endocérvice e pode estar presente na ectocérvice (ectopia) ou, em raras ocasiões, na vagina.

### **Zona de Transformação**

A zona de transformação é uma área entre o epitélio escamoso original e o colunar com vários graus de maturidade/metaplasia identificáveis. O epitélio metaplásico pode se tornar discretamente branco após a aplicação de ácido acético e parcialmente marrom após a aplicação de lugol. Componentes da zona de transformação normal podem ser ilhas de epitélio colunar cercadas por epitélio escamoso metaplásico, orifícios glandulares e cistos de Naboth.

Existem três tipos de zona de transformação. A zona de transformação tipo 1 é completamente ectocervical e satisfatoriamente visível, podendo ser pequena ou

extensa. A zona de transformação tipo 2 possui um componente endocervical, podendo também possuir pequeno ou extenso componente ectocervical, porém é satisfatoriamente visível. Já a zona de transformação tipo 3 possui um componente endocervical que não é completamente visível, podendo também existir um componente ectocervical pequeno ou extenso.

Em um pequeno percentual de mulheres, a zona de transformação pode se estender para fundo de saco vaginal, usualmente com um componente anterior ou posterior. Nestes casos, pode se apresentar como um fino mosaico regular e corar-se parcialmente (ou não se corar) com Lugol.

#### **Achados colposcópicos sugestivos de metaplasia**

- A) superfície lisa com vasos finos e uniformes
- B) coloração branca tênue após aplicação de ácido acético
- C) área negativa ou parcialmente positiva após a aplicação de Lugol

#### **ACHADOS COLPOSCÓPICOS ANORMAIS**

##### **Epitélio acetobranco**

Após a aplicação de solução diluída de ácido acético, áreas de núcleos de alta densidade mostram-se brancas. Embora isso possa ocorrer em casos de metaplasia imatura, geralmente a gravidade da lesão está associada à transformação rápida em branco após a aplicação de ácido acético e tempo prolongado de manutenção dessa alteração. Áreas acetobranças densas em epitélio glandular pode indicar doença glandular.

### **Pontilhado**

Achado colposcópico focal no qual os capilares aparecem em forma de pontos.

Pontilhados mais finos estão associados com lesões de baixo grau ou metaplasia.

Pontilhados grosseiros estão associados com lesões de mais alto grau.

### **Mosaico**

Achado colposcópico focal no qual a neovascularização apresenta-se na forma retangular, como mosaicos. Mosaicos pequenos são sugestivos de lesões de baixo grau ou metaplasia. À medida que o mosaico torna-se grosseiro, amplo e irregular, suspeita-se de lesões de mais alto grau.

### **Área Iodo Negativa**

Após a aplicação de Lugol, o epitélio escamoso maduro, o qual contém glicogênio, cora-se de marrom escuro. Zonas iodo negativas podem representar metaplasia imatura, neoplasia intraepitelial cervical ou baixos níveis de estrógenos. Uma aparência “malhada” em área discretamente acetobranca pode representar metaplasia imatura ou lesão de baixo grau. Áreas completamente iodo negativas (coloração amarelada em área acentuadamente acetobranca) são altamente sugestivas de lesão de alto grau.

### **Vasos atípicos**

Um achado colposcópico focal no qual os vasos não se apresentam como pontilhado, mosaico ou vasos arboriformes do epitélio normal, mas como vasos irregulares com interrupções abruptas de seus cursos, na forma de “vírgulas, saca-rolhas ou espaguete”.

### **Achados colposcópicos sugestivos de lesões de baixo grau (alterações menores)**

- A) superfície lisa com borda externa irregular;
- B) coloração acetobranca que aparece vagarosamente e desaparece rapidamente;
- C) área iodo parcialmente positiva (“malhada”);
- D) pontilhado fino e mosaico regular fino.

#### **Achados colposcópicos sugestivos de lesão de alto grau (alterações maiores)**

- A) superfície geralmente lisa com borda externa bem delimitada;
- B) coloração acetobranca densa, que aparece rapidamente e desaparece vagarosamente; pode apresentar-se em branco perolado;
- C) área iodo negativa, com aparência amarelada após aplicação de iodo em área com epitélio previamente branco-denso;
- D) pontilhado grosseiro e amplo mosaico irregular de diferentes tamanhos;
- E) epitélio colunar com coloração acetobranca densa pode indicar doença glandular.

#### **Achados colposcópicos sugestivos de câncer invasor**

- A) superfície irregular, erosão ou ulceração;
- B) epitélio acetobranco denso;
- C) pontilhado e mosaico amplo e irregular;
- D) vasos atípicos.

#### **COLPOSCOPIA INSATISFATÓRIA**

Ocorre quando a junção escamo-colunar não pode ser visualizada. Também pode ocorrer se houver trauma, inflamação, atrofia ou colo uterino não visível.

## MISCELÂNEA

### **Condiloma**

Pode ocorrer na zona de transformação ou fora desta, indicando infecção pelo papilomavírus humano.

### **Ceratose**

Um achado colposcópico focal no qual hiperkeratose está presente, manifestando-se como placa branca elevada. A coloração branca está presente antes da aplicação do ácido acético e pode prejudicar a visualização correta da zona de transformação subjacente.

### **Erosão**

Erosão verdadeira representa uma área de epitélio desnudo. Pode ser causada por trauma e pode indicar que o epitélio superficial é vulnerável, possivelmente anormal.

### **Inflamação**

### **Atrofia**

Uma alteração epitelial decorrente de baixos níveis estrogênicos.

### **Decidua**

Um achado identificado na gestação.

## Pólipo

## **RASTREAMENTO DO CÂNCER DE COLO UTERINO**

### **O TRIPÉ DIAGNÓSTICO**

O câncer de colo uterino é a segunda neoplasia que mais afeta mulheres no mundo todo e a quinta quando homens e mulheres são considerados juntos. Atualmente, cerca de meio milhão de mulheres são acometidas pela doença a cada ano e, destas, 250.000 morrem. Os países em desenvolvimento são os que mais contribuem para esta alta incidência, respondendo por 80% de todos os casos (tabela 9). O Brasil, como um país em desenvolvimento, apresenta altas taxas de incidência e mortalidade por câncer de colo uterino. Em 2003, estima-se que cerca de 16.500 mulheres foram acometidas por esta doença, com mortalidade de 4.000 delas<sup>17,18,19,20,21</sup>.

Desde a época de Hinselmann até os dias atuais, muitas mudanças ocorreram na área de rastreamento de câncer de colo uterino. Hoje, sabe-se que existem diferentes estágios de pré-malignidade e que estes podem ser facilmente diagnosticados, tratados e curados, evitando a neoplasia cervical. O rastreamento de “câncer de colo uterino” passou a ser rastreamento de “lesões pré-malignas”.

**Tabela 9. Incidência e mortalidade de câncer de colo uterino por regiões,  
Organização Panamericana da Saúde, 2000.**

Região	Incidência (por 100.000)	Mortalidade (por 100.000)
Leste Africano	44.32	24.24
Centro Africano	25.08	14.16
Norte Africano	16.77	9.08
Sul Africano	30.32	16.45
Oeste Africano	20.28	10.87
Caribe	35.78	16.84
América Central	40.28	17.03
América do Sul	30.92	11.97
América do Norte	7.88	3.23
Leste Asiático	6.44	3.19
Sudeste Asiático	18.26	9.65
Centro-Sul Asiático	26.47	14.95
Oeste Asiático	4.77	2.50
Leste Europeu	16.81	6.20
Norte Europeu	9.84	4.00
Sul Europeu	10.18	3.25
Oeste Europeu	10.43	3.74
Austrália	7.72	2.66

A nomenclatura dos achados histológicos tornou-se uniforme e coerente, permitindo estudos cooperativos e comparativos, proporcionando um melhor entendimento da patologia. A nomenclatura citológica foi por várias vezes revisada e sua validade confrontada com os resultados histopatológicos<sup>22,23</sup>.

A associação da infecção pelo papilomavírus humano (HPV) e o desenvolvimento de lesões pré-malignas e malignas de câncer de colo uterino também possibilitou o melhor entendimento desta doença. Hoje, sabe-se que os casos de câncer de colo uterino podem estar correlacionados com a infecção pelo HPV em até 99,7% das vezes<sup>24,25,26</sup>.

Embora nunca se tenha elaborado ensaio-clínico randomizado para confirmar a eficácia do rastreamento citopatológico, esta prática é mundialmente a mais aceita pela comunidade médica e pacientes. A incidência do câncer cervical pode ser diminuída em mais de 80% se a qualidade, cobertura e seguimento do rastreamento citológico forem adequadamente alcançados. Vários países adotaram rastreamento baseado unicamente na citologia cervical, porém organizado, e assim conseguiram uma redução drástica na incidência desta doença. Como exemplo, temos a Finlândia que em 1960, antes do início do seu programa de rastreamento, apresentava 45 casos de câncer de colo uterino para cada grupo de 100.000 mulheres e, posteriormente, alcançou níveis menores que 5 casos para cada grupo de 100.000 mulheres. Na maioria dos países em desenvolvimento, as mulheres são orientadas a realizarem o seu primeiro exame preventivo quando iniciam a vida sexual e posteriormente em intervalos que variam de um a cinco anos. Em vista das grandes conquistas do rastreamento citopatológico evidenciadas clinicamente, retestar o exame de Papanicolau em ensaios clínicos estaria contra os princípios da ética<sup>27,28,29,30</sup>.

A citologia cervical é considerada um teste específico para o rastreamento de lesões pré-malignas de alto grau e carcinoma, entretanto, mesmo com extremo cuidado na coleta e interpretação, a sensibilidade do exame é apenas moderada. Resultados de vários estudos sugerem que a citologia apresenta uma grande variação de sensibilidade para detectar lesões cervicais. Fahey, 1996, de acordo com metanálise que combinou dados de 59 trabalhos, encontrou sensibilidade de 58% e especificidade de 69%, destacando que o teste, mesmo com diferentes pontos de corte, nunca encontra alta sensibilidade e alta especificidade. Por exemplo, especificidade de 90-95% corresponde a sensibilidade de 20-35%. Em revisão de Nanda, 2000, encontrou-se uma grande variação da sensibilidade e especificidade da citologia cervical, com intervalos de 30-87% e 86-100%,

respectivamente. No Hospital de Clínicas de Porto Alegre, um estudo que envolveu 2.183 mulheres, mostrou que a citologia convencional local apresentou sensibilidade de 66,7% em detectar lesões de alto grau<sup>31,32,33</sup>.

Vários esforços têm sido realizados para que a citologia melhore seu desempenho como método de rastreamento. Para a coleta, está provado que o uso combinado de espátula de Ayre e escova endocervical é melhor que uso isolado de qualquer um deles. Novos mecanismos, como Cervex Brush® e Papette®, servem para este objetivo coletando amostras endocervicais e ectocervicais simultaneamente. Em termos de fixação do material, o meio líquido, como os métodos Thin Prep® e do DNA-Citoliq®, tem melhorado o desempenho da citologia através de processos técnico-laboratoriais, como homogeneização e filtragem, visando retirar hemácias, debris, muco e infiltrado inflamatório. Por fim, a própria interpretação da citologia, um processo submetido a erros humanos, está sendo automatizada por sistemas de leitura ótica como, por exemplo, o sistema PAPNET®, mas ainda não utilizados em larga escala para rastreamento primário<sup>34,35,36,37,38</sup>.

A citologia não é capaz de identificar qual área do colo uterino está alterada. Apenas indica que existe alteração, mas não a delimita. Desde a década de 60, quando a colposcopia ressurgiu mundialmente, principalmente por sua aceitação nos Estados Unidos, ela tem servido como exame intermediário para investigar pacientes com citologia positiva, estabelecendo se a lesão é visível na ectocérvice e orientando qual o melhor local para biópsia. A Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical, em 2001, na cidade de Bethesda, apresentou suas orientações sobre o seguimento de pacientes com alterações identificadas na citologia, referindo que todos os casos de células escamosas atípicas nas quais não se pode excluir lesões de alto grau (ASCUS-

H), atipias glandulares, NIC e carcinoma devem ser imediatamente referidos à colposcopia. Nas diretrizes apresentadas, em vista da baixa sensibilidade do exame citopatológico, questiona-se a validade de sua repetição imediata nos casos em que a primeira amostra está alterada, preferindo-se a colposcopia. Previamente a este painel de cientistas reunidos em Betesda, vários estudos comprovam a eficácia do uso da colposcopia nestas situações como os de Cox ,1995, Ferris, 1998 e Solomon, 2001. Sendo assim, o rastreamento de lesões cervicais atualmente baseia-se no tripé diagnóstico: citologia, colposcopia e biópsia<sup>39,40,41,42,43</sup>.

Outros métodos indiretos de rastreamento de câncer de colo uterino como a identificação do HPV por captura híbrida ou reação em cadeia da polimerase (PCR) têm sido testados. Não detectam especificamente as lesões e, sim, o agente etiológico mais freqüentemente associado. Apesar da baixa especificidade dos métodos, já que a grande maioria das pacientes contaminadas pelo HPV nunca desenvolverá qualquer lesão no colo uterino, em março de 2003, o órgão norte-americano Food and Drug Administration (FDA) aprovou o uso da captura híbrida conjuntamente com a citologia em rastreamento primário de lesões cervicais<sup>44</sup>.

## O PAPEL DA COLPOSCOPIA

Alguns países europeus e sul-americanos defendem o uso da colposcopia como método de rastreamento primário para o câncer de colo uterino e lesões pré-malignas baseados no fato de que vários estudos têm mostrado que esta técnica é superior à citologia em termos de sensibilidade. Na única metanálise sobre colposcopia publicada até então, Mitchell mostrou que, segundo publicações até 1996, a colposcopia possui sensibilidade

média de 96% (87-99%) em diferenciar colo uterino normal de colo uterino com LSIL, HSIL ou carcinomas. Quando se analisa a sensibilidade em diferenciar colo uterino normal ou LSIL de HSIL ou carcinoma, a sensibilidade é de 85% (64-99%)<sup>45</sup>.

Em estudos subseqüentes, a colposcopia mostrou também sensibilidade elevada no rastreamento de câncer cervical. Em 1991, Benedet estudou 5.271 casos, identificando sensibilidade de 89% da colposcopia em distinguir colo normal de LSIL, HSIL ou carcinoma. Em 1996, Hilgarth identificou sensibilidade de 97% e 85% na colposcopia em identificar NIC II e III, respectivamente. Em 1999, Carta em artigo próprio sugere que a colposcopia de rotina deva ser realizada em todas as pacientes que realizam o rastreamento de câncer de colo uterino, já que apresenta sensibilidade maior que a citologia. Em 2002, em 2825 mulheres examinadas por Massad, identifica-se sensibilidade de 89% na diferenciação entre colo normal e colo anormal. Em estudo desenvolvido na Universidade Federal do Paraná por Tuon, 2002, a colposcopia apresentou sensibilidade de 96% para qualquer tipo de lesão cervical<sup>46,47,48,49,50,51,52</sup>.

Outros autores têm sugerido o uso da colposcopia simultâneo à citologia em rastreamento primário para patologia cervical. Davison, 1994, apresentou um aumento de 15.3% da sensibilidade do rastreamento pela citologia convencional quando associou os dois métodos. Pete, 1998, encontrou melhor sensibilidade quando associou citologia e colposcopia (sensibilidade da citologia isoladamente: 47%; sensibilidade da colposcopia isoladamente: 87%; sensibilidade da associação: 96%). Gullotta, 1997, em comparação semelhante havia encontrado os seguintes resultados, respectivamente: 70%, 92% e 97.8%<sup>53,54,48,55</sup>.

Apesar do bom desempenho da colposcopia em termos de sensibilidade, a especificidade na grande maioria dos estudos é baixa. Na metanálise de Mitchel, 1998, a colposcopia apresenta especificidade de apenas 48% (23-87%) em diferenciar colo uterino normal de colo uterino com lesões displásicas ou carcinomatosas. Elevando-se o ponto de corte para diferenciação entre colo uterino normal ou LSIL de HSIL ou carcinoma, a especificidade da colposcopia aumenta para 69% (30-93%). Outros estudos posteriores a este também mostram especificidade baixa da colposcopia na diferenciação de epitélio normal de LSIL, HSIL ou carcinoma. Pete, em estudo semelhante em 1998, identificou uma especificidade de 15%. Massad, 2003, apresentou especificidade de 52%. Em recente estudo desenvolvido na Argentina, com mais de 3000 pacientes, Tatti apresentou especificidade de 53.0% para a colposcopia em diferenciar colo uterino normal ou LSIL de HSIL ou carcinoma<sup>45,52,48,50,56</sup>.

A colposcopia, como um exame que é influenciado pela subjetividade do observador, depende intimamente do grau de treinamento de quem a realiza. Talvez seja esta a principal causa da baixa especificidade da colposcopia: o pouco conhecimento objetivo da técnica. A citologia, como já comentado anteriormente, por toda sua facilidade de compreensão, difundiu-se mais que a colposcopia, deixando esta em segundo plano. Estados Unidos e vários outros países apenas recentemente têm se disposto ao ensinamento sistemático da colposcopia em seus currículos de residência e certificação de profissionais. Na própria Alemanha, berço da colposcopia, este exame tem sido subutilizado por diferentes razões como descreve Hilgart: “*educação insuficiente, decisões errôneas de políticas de saúde pública, custos elevados e falta de nomenclatura uniforme*”<sup>19,47</sup>.

Embora a colposcopia apresente uma sensibilidade extremamente melhor que a citologia na grande maioria dos estudos de rastreamento, sua especificidade baixa tem contribuído para que não seja empregada como método diagnóstico. A colposcopia em grande parte dos casos superestima o grau da lesão e, assim, lesões de baixo grau que não precisariam amostragem histológica, e que poderiam ser apenas acompanhadas sem intervenção alguma, são submetidas a biópsias desnecessárias<sup>46,57</sup>.

Esse excesso de biópsias acaba por causar ansiedade nas pacientes pelo procedimento em si e, apesar de pequena, maior morbidade que o simples acompanhamento das lesões. Além do impacto psicológico, os custos também são fator a ser considerado. Análises norte-americanas de custo-efetividade têm demonstrado que a presença de exames falsos-positivos é a principal causa de aumento de despesas nos programas de rastreamento de câncer de colo uterino, incluindo neste caso o seguimento mais freqüente das pacientes e as colposcopias realizadas. Mas os resultados são controversos sobre custo-efetividade dependendo da região onde são realizados pois sabe-se que a colposcopia nos Estados Unidos apresenta custos mais elevados que em outros países como Itália, Brasil e Argentina. Checchini, 1997, apresentou um estudo de 3000 mulheres rastreadas para câncer de colo uterino, mostrando que o rastreamento primário por colposcopia é mais custo-efetivo que a citologia na Itália<sup>50,30,58,59,60</sup>.

## OS ÍNDICES COLPOSCÓPICOS

Vários autores têm apresentado índices colposcópicos que atribuem pontos ou categorizações aos achados colposcópicos individualmente, estabelecendo assim quais são os achados mais significativos e quais os menos significativos. Em outras palavras,

os índices mostram quais as imagens colposcópicas que devem ser valorizadas e quais não. Assim, procura-se prever qual o tipo histológico de lesão que se está lidando e, indiretamente, diminuir o número de amostragens histológicas desnecessárias, aumentando a especificidade da técnica. As principais críticas a estes índices colposcópicos são o uso de nomenclatura particular, não se descrevendo os achados colposcópicos segundo a nomenclatura internacional, e a validade real das categorizações.

Em 1984, Reid publicou seu artigo “Índice colposcópico para diferenciação da infecção subclínica do papilomavírus e neoplasia intraepitelial cervical” no qual previa o diagnóstico histológico em alto ou baixo grau em 96% dos casos. Reid considerava que a colposcopia não poderia ser um instrumento para apenas guiar a biópsia das alterações mais evidentes. Os achados colposcópicos eram pontuados em relação aos seguintes itens: espessura, cor, contorno, atipia vascular e coloração por iodo. No ano seguinte, Reid apresentou uma revisão de seu índice, excluindo “espessura” e “contorno”, os quais foram substituídos pelo novo critério “margens periféricas”. Com esta atualização de seu índice, Reid conseguia prever o diagnóstico histológico em 97% dos casos. Várias críticas são apresentadas a estes estudos: não incluíram colposcopias e biópsias negativas, além de possuírem um número pequeno de pacientes: 52 e 72, respectivamente<sup>61,62</sup>.

Em estudo posteriormente desenvolvido por Carriero no ano de 1991, o Índice de Reid foi novamente testado, mostrando concordância histológica em 86.6% dos casos. Neste mesmo estudo, a Classificação Colposcópica Internacional de 1975 foi também testada, alcançando concordância menor, predizendo 79.1% dos resultados histológicos. Gonzalez também avaliou o índice de Reid em estudo no qual confrontava este índice

com um novo índice aplicado no Hospital Luis Castelazo, México. Quando comparados à histologia, os índices de Reid e o mexicano apresentaram os seguintes resultados, respectivamente: concordância 91.42% vs. 84.7%, sensibilidade 95% vs. 95%, valor preditivo positivo 95% vs. 88%. Mas novamente, em ambos os estudos, não foram incluídos casos com colposcopias ou biópsias negativas<sup>63,64</sup>.

Em 1995, Kierkegaard, também procurando estabelecer um índice que prognosticasse os resultados histológicos, atribuiu pontos a oito achados colposcópicos: padrão vascular, cor, presença de micropapilas, margens, extensão além da zona de transformação, lesões satélites presentes, tamanho da lesão e tamanho da zona de transformação. Os seguintes achados apresentavam risco para HSIL: epitélio acetobranco com diferentes tonalidades na mesma lesão (OR = 16.0; 95% CI, 10.0-26.0); vasos grosseiros (OR = 10.0; CI, 3.2-34.0); lesão maior que 50% da cérvix visível (OR= 3.6; CI, 2.1-6.3). Em 88.3% dos casos, houve correlação entre o índice e a histologia<sup>65</sup>.

Barrasso, em 1987, estudou achados colposcópicos específicos (aspereza da superfície, presença de lesões satélites e captação irregular de iodo) na tentativa de estabelecer um índice que diferenciasse condilomatose cervical e neoplasia intraepitelial. Assim conclui: *“A importância clínica destes três achados colposcópicos é que a colposcopia não possui valor preditivo para distinguir condilomas de lesões precursoras de câncer, não mostrando correspondência com o grau da atipia e não podendo ser inteiramente relacionada com achados biológicos da cérvix. A colposcopia nunca deve ser considerada como um método diagnóstico, mas sim uma técnica de investigação que permita a avaliação da extensão da lesão e a localização da junção escamo-colunar, contribuindo para a redução na incidência de conização diagnóstica e para que se*

*descarte a presença de câncer invasor; adicionalmente, a colposcopia direciona a biopsia diagnóstica e o tratamento”<sup>66</sup>.*

Vários outros índices foram apresentados, sempre com o objetivo de correlacionar os achados colposcópicos com os resultados histológicos: Stafli, 1973; Coppleson, 1991; Sianturi, 1993<sup>66,67,68</sup>.

### A AVALIAÇÃO DAS CLASSIFICAÇÕES COLPOSCÓPICAS REGIONAIS E INTERNACIONAIS

Os índices colposcópicos, em sua totalidade, empregavam nomenclaturas e parâmetros que as classificações internacionais ou específicas de cada país não utilizavam. Reid, por exemplo, definia por si próprio as características principais de seus achados colposcópicos: cor, margens periféricas, atipia vascular e coloração por iodo. Na época da publicação de seu artigo, a classificação vigente era a da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia de 1975, a qual não abordava diretamente estas características das lesões e, sim, as classificava em: mosaico, pontilhado, epitélio branco, ceratose e vasos atípicos.

Poucos e restritos estudos abordaram diretamente os achados colposcópicos anormais descritos por classificações internacionais ou específicas de cada país.

Gullotta em 1997 estudou os achados colposcópicos anormais descritos pela Classificação Italiana da época. Em estudo retrospectivo envolvendo 190 casos de histologia alterada, concluiu que: 63.4% das ZTA1 correspondiam a NIC I e 82% da

ZTA2 correspondiam a NIC II / III. Colposcopia e histologia concordavam em 71% de todos os casos<sup>55</sup>.

Carta, 1999, também estudou a Classificação Italiana em 153 casos de colposcopia alterada. Concluiu que ZTA 0 e 1, tomadas em conjunto, possuíam valor preditivo positivo de 71,3% para lesões de baixo grau. ZTA 2 ou suspeita de carcinoma, tomadas em conjunto, possuíam valor preditivo positivo de 48.9% para lesões de alto grau. Quando combinados ZTA 0,1 e 2, a colposcopia apresentava valor preditivo positivo de 76,5% para qualquer tipo de lesão histológica. Neste estudo, Carta conclui que *“a colposcopia não deve ser considerada como um método diagnóstico, mas como um método de investigação que permite a avaliação da extensão da lesão e a sua correta localização, contribuindo para a diminuição da incidência de conizações”*<sup>49</sup>.

Um importante estudo sobre a Classificação Colposcópica Internacional proposta em 1975 foi desenvolvido por Focchi em 1988, onde se analisou a descrição colposcópica de 1.061 biópsias. Como resultado, 80,11% de todos os casos de colposcopia alterada não estavam relacionados com malignidade. A ceratose, comumente descrita como achado colposcópico alterado, não se correlacionou com nenhuma atipia histológica. O epitélio acetobranco e o pontilhado em 5% dos casos se correlacionaram com displasia acentuada. Os achados colposcópicos associados possuíam mais importância histológica que os identificados isoladamente. As tabelas 10 e 11 descrevem os principais resultados deste estudo<sup>70</sup>.

**Tabela 10. Prevalência de achados colposcópicos em 1.061 casos de zonas de transformação atípica segundo a Classificação Colposcópica Internacional de 1975, Focchi, 1988.**

Achado Colposcópico	Nro de casos	%
Epitélio acetobranco	405	38,20
Mosaico	138	13,02
Pontilhado	120	11,30
Leucoplasia	72	6,80
Atipia vascular	75	7,10
Atipias associadas	251	23,60
Total	1061	100

**Tabela 11. Valor preditivo positivo de cada achado colposcópico em relação à histologia segundo a Classificação Colposcópica Internacional de 1975, Focchi, 1998 \***

Achado Colposcópico	VPP para LSIL, HSIL ou carcinoma §	VPP para HSIL ou carcinoma
Epitélio acetobranco	19% (77/405)	5,7% (23/405)
Mosaico	13% (18/138)	2,9% (4/138)
Pontilhado	28,3% (34/120)	8,3% (10/120)
Leucoplasia	16,7% (12/72)	0% (0/72)
Atipia vascular	8% (6/75)	2,6% (2/75)
Atipias associadas	25,5% (64/251)	11,9% (30/251)

\* valores não originalmente apresentados, calculados a partir de valores brutos do estudo; entre parênteses "frequência de achados colposcópicos que apresentaram lesão histológica / frequência total do achado"

§ VPP: valor preditivo positivo; LSIL: lesão intraepitelial de baixo grau; HSIL: lesão intraepitelial de alto grau

Edebiri, 1990, avaliou os achados colposcópicos individualmente de 252 pacientes, também de acordo com a Classificação Colposcópica Internacional de 1975, calculando sensibilidade, especificidade e valores preditivos para uma população geral e não de alto risco para patologia cervical. Os resultados estão apresentados na tabela 12. Edebiri conclui "*A falácia de tratar pacientes baseado apenas na impressão colposcópica não pode ser enfatizada*"<sup>71</sup>.

**Tabela 12. Desempenho individual de cada achado colposcópico em diferenciar colo normal de lesões de baixo grau, alto grau ou carcinoma, segundo a Classificação Colposcópica Internacional de 1975, Edebiri, 1990.**

Achado Colposcópico	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN*
Epitélio acetobranco	92,2%	25%	60,6%	71,8%
Mosaico	29,6%	89,1%	77,3%	50,3%
Pontilhado	38,3%	84,8%	75,8%	53,3%
Vasos atípicos	37,4%	68,5%	59,7%	46,7%
Orifícios glandulares espessados	43,5%	78,3%	71,4%	52,5%
Leucoplasia	3,5 %	§	§	§

\* VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo  
 § valor não apresentado

Em 1998, Pete analisou a Classificação Colposcópica Internacional de 1990. De acordo com os achados colposcópicos anormais propostos por esta classificação (epitélio acetobranco plano ou micropapilar, pontilhado, mosaico, leucoplasia, zona iodo negativa e vasos atípicos) o valor preditivo positivo da colposcopia em diferenciar colo normal de anormal é de 76,7%, com sensibilidade de 87%. Cerca de 20-30% dos achados colposcópicos alterados não correspondiam à histologia alterada. Neste artigo, Pete conclui *“Em mulheres jovens, é comum identificar-se lesões extensas, com pontilhado e mosaico, sem identificar-se NIC na histologia. Estes achados são geralmente externos à zona de transformação, decorrentes de metaplasia jovem”*. Mas uma restrição deste estudo é não abordar os achados colposcópicos separando-os em “achados maiores” e “achados menores”, como a classificação internacional indicava<sup>48,72</sup>.

Hopman em 1998, realizou revisão da literatura de trabalhos publicados de 1972 a 1995, incluindo as classificações colposcópicas internacionais de 1975 e 1990. Colposcopias foram insatisfatórias em 14% de lesões pré-malignas, 61% de lesões invasoras e 71% de lesões invasoras. A “impressão colposcópica” obteve o seguinte valor preditivo positivo em 2883 pacientes analisadas: 61,6% para nenhum achado, 42,8% para NIC I, 59% para NIC II e 78,3% para NIC III. O valor preditivo positivo dos vasos atípicos em doença microinvasiva foi de 22,8% e em doença invasora, 53,1%. Hopman conclui que a colposcopia reduziu a necessidade de realização de conização diagnóstica em 80%. Também concluiu que *“a impressão colposcópica pode ser obscurecida por um epitélio com demanda metabólica aumentada, como na metaplasia intensa, inflamação ou reparo de NIC, a qual pode estar caracterizada por pontilhado ou mosaico que representam um remodelamento do padrão vascular; vasos atípicos também podem ser derivados de inflamação”*. A tabela 13 apresenta a prevalência de cada achado colposcópico de acordo com o grau histológico<sup>39</sup>.

**Tabela 13. Prevalência de cada achado colposcópico de acordo com o grau histológico da lesão, Hopman, 1998.**

Diagnóstico histológico	EAB* % (IC95%)	Pontilhado % (IC95%)	Mosaico % (IC95%)	Vasos atípicos % (IC95%)	OGHE§ % (IC95%)
Sem lesão	62 (54,3-75)	22,6 (15,2-35,3)	12,36 (10,9-14,4)	11,13 (1,9-31,5)	12,8 (3,9-21,7)
NIC I	81,96 (52,1-100)	48,83 (22,4-71,6)	25,53 (12,5-45,9)	11,23 (0-31,3)	25,65 (1,3-50)
NIC II	78,7 (52,2-100)	43,36 (20,3 – 80,8)	37,23 (17-65,7)	6,6 (1-16,1)	25,4 (12,1-38,7)
NIC III	79,26 (42,2-100)	57,06 (36,8-91,8)	41,4 (16,6-73,8)	18,3 (3,1-48,5)	47,45 (44,1-50,8)

\* EAB: epitélio acetobranco

§ OGHE: orifícios glandulares com halos espessados

Outros estudos também abordam os achados colposcópicos individualmente, mas não se referem a uma nomenclatura específica. Torrisi, 1984, apontava leucoplasia, mosaico e pontilhado como os achados mais prevalentes em casos de NIC III. Queiroz, 1985, quando abordando todos tipos de lesões (LSIL, HSIL e lesões invasoras), identificou a

seguinte prevalência de achados colposcópicos: epitélio acetobranco 57,4%, área iodo negativa somente 15,8%, vasos atípicos 7,9%, colpíte 8,9%<sup>73</sup>.

Jonsson, 1997, avaliou qual o valor da presença de epitélio acetobranco em relação à infecção pelo HPV, incluindo infecções subclínicas. Como resultado obteve sensibilidade de 22%, especificidade de 90%, valor preditivo positivo de 39% e valor preditivo negativo de 81%<sup>74</sup>.

A presença de vasos atípicos foi estudada em 1981 por Sillman. Como conclusão, relatou: *“Vasos atípicos não estão presentes em NIC, podendo estar associados com microinvasão mas é necessária franca invasão para que ocorram. Em vista de que existe forte associação entre vasos atípicos e invasão, que pode ser em áreas vizinhas, a conização diagnóstica deve ser realizada caso a biópsia de vasos atípicos não mostre invasão”*<sup>75</sup>.

Em síntese, a análise de cada achado colposcópico individualmente é encontrada em raras publicações como a de Focchi, 1988, e Edebiri, 1990. Além disso, nenhum artigo aborda os achados colposcópicos separando-os achados colposcópicos “maiores” e “menores”, conforme a Classificação Colposcópica da IFPC de 1990 orienta.

## A AVALIAÇÃO DA ATUAL CLASSIFICAÇÃO COLPOSCÓPICA INTERNACIONAL

A atual Classificação da IFPC de 2002 apresenta uma categorização mais detalhada dos achados colposcópicos comparativamente à classificação anterior. Além disso,

apesar de não ser um índice colposcópico, sugere cenários indicativos de colo normal, LSIL, HSIL ou carcinoma.

Apesar do detalhamento maior e mais objetivo, nenhuma publicação até o momento (base de dados pesquisada: PubMed, Lilacs, Scielo, The Cochrane Library e National Guideline Clearinghouse, acessada em maio de 2004) testou a corrente classificação colposcópica analisando em separado ou em conjunto cada achado colposcópico proposto: epitélio acetobranco tênue, epitélio acetobranco denso, mosaico fino, mosaico grosseiro, pontilhado fino, pontilhado grosseiro, iodo parcialmente positivo, iodo negativo, vasos atípicos, entre outros. Até mesmo as publicações anteriores à nova classificação, como já apresentado, não diferenciavam achados ditos “maiores” de achados “menores”.

Como a Classificação Colposcópica de 2002 é baseada em painel de experts, é necessário que estudos sejam desenvolvidos para testar sua real validade e sugerir possíveis mudanças para uma melhor adequação à prática clínica.

A nova Classificação Internacional é capaz de fornecer condições para o médico tomar a conduta clínica baseado apenas no achado colposcópico, sem avaliação histológica? A nova classificação é clara como proposta por seus idealizadores, sendo facilmente reproduzível? A atual terminologia permite empregar a colposcopia como método de rastreio? Os cenários para colo normal, LSIL, HSIL e carcinoma estão corretos? Estas são perguntas que devem ser respondidas pela literatura.

## **OBJETIVOS**

## OBJETIVO GERAL

Determinar a acurácia da colposcopia utilizando a Classificação Colposcópica da IFPCPC, Barcelona, 2002, comparando-a ao diagnóstico histológico e, assim, proporcionar aos colposcopistas maiores subsídios para a tomada de decisões clínicas.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Definir a sensibilidade e especificidade da colposcopia no rastreamento e diagnóstico de lesões cervicais intra-epiteliais e carcinoma, utilizando a divisão proposta pela IFPCPC: achados colposcópicos sugestivos de metaplasia, lesões de baixo grau (achados menores), lesão de alto grau (achados maiores) e carcinoma invasor.
- Estabelecer o valor preditivo positivo de cada achado colposcópico individualmente para assim determinar-se quais devem ser valorizados;
- Avaliar as repercussões das mudanças propostas pela nova classificação colposcópica: ceratose e erosão classificadas como "miscelânea" e área iodo negativa considerada como "alteração maior".
- Definir a importância de determinadas características dos achados colposcópicos: localização em relação à zona de transformação, tamanho, bordas, associação de múltiplos achados e coloração com iodo.

## **REFERÊNCIAS - REVISÃO DE LITERATURA**

## **REFERÊNCIAS**

1. Wespi HJ. 50 years colposcopy. A retrospective and a look ahead. Ann Obstet Ginecol Med Perinat 1988 Nov-Dec;1096:319-50.
2. De Palo G. Colposcopia e patologia do trato genital inferior / Colposcopy and lower genital tract pathology. 2nd ed. Rio de Janeiro: Medsi Editora Médica e Científica; 1996.
3. Guerra D. Histórico da colposcopia - Sociedade Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia / Colposcopy History – Brazilian Society for Lower genital tract pathology and colposcopy. Available from: URL: <http://www.colposcopy.org.br>
4. Turner GLE. Essays on the History of the Microscope. Oxford: Oxford; 1989.
5. The history of Carl Zeiss [no author]. Available from: URL: <http://www.zeiss.de>
6. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. The cervix: Colposcopy: Brief history of colposcopy. Available from: URL: <http://www.asccp.org/edu/practice/cervix/colposcopy/history.shtml>
7. Sosa MB. Colposcopia: repassando la historia / Colposcopy: reviewing the history. Gyneconet. Available from: URL: <http://www.gyneconet.com/articulos/634.htm>

8. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA. Novak – Tratado de Ginecologia / Gynecology. 12nd ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 1998.
9. Broders AC. Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating. JAMA 1932; 99: 1670-4.
10. Papanicolau GN, Traut HF. Diagnosis of uterine cancer by vaginal smear. New York: Commonwealth Fund; 1943.
11. Hinselmann H. Einführung in die Kolposkopie / Colposcopy Introduction. Hamburg: Hartung; 1933.
12. Sociedad Argentina de Patología Cervical Uterina y Colposcopia (SAPCUC). Gradiente de Sospecha Colposcópica / Colposcopic suspicion grading. Proceedings of the XIV Annual meeting of the Sociedad Argentina de Patología Cervical Uterina y Colposcopia. Buenos Aires: Ascune Hnos. Eds; 1978; 243.
13. Stafl A. New nomenclature for colposcopy. Report of the committee on Terminology. Obstet Gynecol 1976; 48: 123-4.
14. Mosseti C, De Palo G, Remotti G, Marchionni M, De Virgilis G, Montanari R, et al. Proposal for a colposcopic classification. The cervix 1987; 5: 25.
15. Stafl A, Wilbanks GD. An international terminology of colposcopy: Report of the nomenclature committee of the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy. Obstet Gynecol 1991; 77:313-4.
16. Walker P, Dexeus S, De Palo G, Barrasso R, Campion M, Girardi F, et al. Nomenclature Committee of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. International terminology of colposcopy: an updated report from the

International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2003 Jan;101(1):175-7.

17. Nazeer S. New Approaches to the detection and elimination of cervical cancer. Chamonix. Proceedings of HPV 99 Summit; 1999; France.
18. Bosch FX, De Sanjosé S, Castellsagué X. Geographical and social patterns of cervical cancer incidence. *New developments in cervical cancer screening and prevention.* Cambridge: Blackwell Science; 1997.
19. World Health Organization. Early detection of cancer. Available from: URL: <http://www.who.int/cancer/detection.htm>
20. Pan American Health Organization. Promoting Health in Americas. Cervical Cancer in Latin America and the Caribbean: Fact Sheet 2001. Available from: URL: <http://www.paho.org/English/AD/DPC/NC/ccbriefsnapshot.htm>
21. Instituto Nacional do Câncer - Ministério da Saúde do Brasil. Câncer do Colo do Útero. Available from: URL: [http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=326](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=326)
22. Scully RE, Bonfiglio TA, Silverberg SG, Wilkinson EJ. World Health Organization International Classification of Tumours. *Histological Typing of Female Genital Tract Tumours.* 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1994.
23. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114-9.

24. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:796-802.
25. Walboomers JMM, 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;189:12-9.
26. Franco EL, Rohan TE, Villa LL. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:506-11.
27. Kiviat N. Natural history of cervical neoplasia: overview and update. *Am J Obstet Gynecol* 1996 Oct;175(4 Pt 2):1099-104.
28. Harlan LC, Bernstein AB, Kessler LG. Cervical cancer screening: who is not screened and why? *Am J Public Health* 1991;81:885-90.
29. Gustafsson L, Poten J, Zack M, Adami HO. International Comparison of Screening Effects on Cancer of the Cervix. *Uteri*.1996
30. Sankaranarayanan R, Budukh AM, Rajkum R. Effective screening programmes for cervical cancer in low-and middle-income developing countries. *Bulletin of the World Health Organization* 2001; 79: 954-62.
31. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol* 1996 Feb 15;143(4):406-7.
32. 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 May 16;132(10):810-9.

33. Matos JC. Estudo comparativo entre métodos de rastreamento para o diagnóstico das lesões precursoras e do câncer de colo do útero: exame citopatológico, captura híbrida e inspeção visual (dissertação de mestrado) / Cervical cancer screening: The role of pap smear, hybrid capture and visual inspection in the diagnosis of premalignant and cervical cancer lesions. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2002.
34. Buntix F, Brouwers M. Relation between sampling device and detection of abnormality in cervical smears: a meta-analysis of randomised and quasi-randomised studies. *BMJ* 1996; 313:1285-90.
35. Martin-Hirsch P, Jarvis G, Kitchener H, Lilford R. Collection devices for obtaining cervical cytology samples (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.
36. Austin RM, Ramzy I. Increased detection of epithelial cell abnormalities by liquid-based gynecologic cytology preparations. A review of accumulated data. *Acta Cytol.* 1998 Jan-Feb;42(1):178-84.
37. Dores GB. A Citologia em meio líquido e o sistema DNA-Citoliq® / Liquid-based cytology and DNA-Citoliq®. Available from: URL: <http://www.dnacitoliq.com.br>
38. Duggan MA. Papnet-assisted, primary screening of cervico-vaginal smears. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21(1):35-42.
39. Hopman EH, Kenemans P, Helmerhorst TJ. Positive predictive rate of colposcopic examination of the cervix uteri: an overview of literature. *Obstet Gynecol Surv* 1998 Feb;53(2):97-106.

40. Wright TC, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ .2001 ASCCP Consensus Guidelines for the Management of Women With Cervical Cytological Abnormalities. JAMA 2002;287:2120-2129.
41. Cox T, Lorincz AT, Schiffman MH, Sherman ME, Cullen A, Kurman RJ. Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. Am J Obstet Gynecol 1995;172:946-954.
42. Ferris DG, Wright TC Jr, Litaker MS. Triage of women with ASCUS and LSIL on Pap smear reports. J Fam Pract 1998;46:125-134.
43. Solomon D, Schiffman M, Tarrone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance. J Natl Cancer Inst 2001;93:293-299.
44. United States Food and Drug Administration. FDA Approves Expanded Use of HPV Test. Available from: URL: <http://www.fda.org>
45. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. Obstet Gynecol 1998 Apr; 91(4):626-31.
46. Benedet JL, Anderson GH, Maticic JP, Miller DM. A quality-control program for colposcopic practice. Obstet Gynecol. 1991 Nov;78(5 Pt 1):872-5.
47. Hilgarth M, Menton M. The colposcopic screening. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996 Mar;65(1):65-9.

48. Pete I, Toth V, Bosze P. The value of colposcopy in screening cervical carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998;19(2):120-2.
49. Carta G, Di Stefano L, Catellani Perelli A, Toro G, Moscarini M. Colposcopy, cytology and histology in the diagnosis of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1999;26(2):60-6.
50. Massad LS, Collins YC. Strength of correlations between colposcopic impression and biopsy histology. *Gynecol Oncol* 2003 Jun;89(3):424-8.
51. Tremont-Lukats IW, Teixeira GM, Vasquez J, Hernandez D. Validity of colposcopy to identify and grade squamous intraepithelial lesions among Venezuelan women. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997;18(1):57-60.
52. Tuon FFB, Bittencourt MS, Panichi MA, Pinto AP. Avaliação da sensibilidade e especificidade dos exames citopatológico e colposcópico em relação ao exame histológico na identificação de lesões intra-epiteliais cervicais. *Rev Assoc Med Bras* 2002 Apr-Jun;48(2):140-144.
53. Olatunbosun OA, Okonofua FE, Ayangade SO. Screening for cervical neoplasia in an African population: simultaneous use of cytology and colposcopy. *Int J Gynaecol Obstet* 1991 Sep;36(1):39-42.
54. Davison JM, Marty JJ. Detecting premalignant cervical lesions. Contribution of screening colposcopy to cytology. *Reprod Med* 1994 May;39(5):388-92.
55. Gullotta G, Margariti PA, Rabitti C, Balsamo G, Valle D, Capelli A, Mancuso S. Cytology, histology, and colposcopy in the diagnosis of neoplastic non-invasive epithelial lesions of the cervix. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997;18(1):36-8.

56. Tatti S, Chabelski C, Naud P, Derchain SM, Roteli-Martins C, Hammes L et al. Colposcopy as an optional screening tool in low-resource settings of Latin America. Tentative Experience from the LAMS Study (Latin America Screening Study). Proceedings of the 21st International Conference & Clinical Workshop Papillomavirus; 2004 Feb 20-26; Mexico.
57. Benedet JL, Maticic JP, Bertrand MA. The quality of community colposcopic practice. *Obstet Gynecol.* 2004 Jan;103(1):92-100.
58. Fahs MC, Mandelblatt J, Schechter C, Muller C. Cost effectiveness of cervical cancer screening for the elderly. *Ann Intern Med.* 1992 Sep 15;117(6):520-7.
59. Fahs MC, Plichta SB, Mandelblatt JS. Cost-effective policies for cervical cancer screening. An international review. *Pharmacoeconomics* 1996 Mar;9(3):211-30.
60. Cecchini S, Bonardi R, Iossa A, Zappa M, Ciatto S. Colposcopy as a primary screening test for cervical cancer. *Tumori* 1997 Sep-Oct;83(5):810-3.
61. Reid R, Stanhope CR, Herschman BR, Crum CP, Agronow SJ. Genital warts and cervical cancer. A colposcopic index for differentiating subclinical papillomaviral infection from cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1984 Aug 15;149(8):815-23.
62. Reid R, Scalzi P. Genital warts and cervical cancer. VII. An improved colposcopic index for differentiating benign papillomaviral infections from high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1985 Nov 15;153(6):611-8
63. Carriero C, Di Gesu A, Conte R, Ferreri R, Loizzi P. Grading colposcopic appearance: paired comparison between two methods for differentiating benign papillomaviral

- infection from high-grade dysplasia of the uterine cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 1991 Feb;34(2):139-44.
64. Gonzalez Sanchez JL, Rodriguez de Santiago JD, Menendez Velazquez J, Perez Hernandez JJ. The combined colposcopic index as a diagnostic method in human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia. *Ginecol Obstet Mex* 1993 Mar;61:72-5.
65. Kierkegaard O, Byralsen C, Hansen KC, Frandsen KH, Frydenberg M. Association between colposcopic findings and histology in cervical lesions: the significance of the size of the lesion. *Gynecol Oncol* 1995 Apr;57(1):66-71.
66. Barrasso R, Coupez F, Ionesco M, de Brux J. Human papilloma viruses and cervical intraepithelial neoplasia: the role of colposcopy. *Gynecol Oncol* 1987 Jun;272:197-207.
67. Stafil A, Mattingly RF. Colposcopic diagnosis of cervical neoplasia. *Obstet Gynecol* 1973 Feb;41(2):168-76.
68. Coppleson M. Colposcopic features of papillomaviral infection and premalignancy in the female lower genital tract. *Dermatol Clin* 1991 Apr;9(2):251-66.
69. Sianturi R. Colposcopic index of HPV and CIN patients. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1993 Jun;19(2):127-31.
70. Focchi J, Sakano CRB, Sakano M, Martins NV, Lima GR. Significado histológico da zona de transformação atípica colposcópica / Histologic meaning of the atypical transformation zone (ATZ) in colposcopy. *Rev Paul Med* 1988 Mar-Apr;106(2):102-4.

71. Edebiri AA. The relative significance of colposcopic descriptive appearances in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet.* 1990 Sep;33(1):23-9
72. Singer A, Monaghan JM. Lower genital tract precancer. London: Blackwell, 1994.
73. Torrisi A, Castagnoli B, Minucci D. Colposcopic pictures in cervical intraepithelial neoplasia grade III. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1984;11(4):141-6.
74. Jonsson M, Karlsson R, Evander M, Gustavsson A, Rylander E, Wadell G. Acetowhitening of the cervix and vulva as a predictor of subclinical human papillomavirus infection: sensitivity and specificity in a population-based study. *Obstet Gynecol* 1997 Nov;90(5):744-7.
75. Sillman F, Boyce J, Fruchter R. The significance of atypical vessels and neovascularization in cervical neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1981 Jan 15;139(2):154-9.

**ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS**

**CORRELATION BETWEEN COLPOSCOPIC FINDINGS AND HISTOLOGY  
ACCORDING TO THE INTERNATIONAL FEDERATION FOR COLPOSCOPY AND  
CERVICAL PATHOLOGY TERMINOLOGY, 2002**

**Running title: Correlation between colposcopy and histology.**

Luciano Hammes<sup>1\*</sup>, MD; Eduardo Pandolfi Passos<sup>1</sup>, MD, PhD; Paulo Naud<sup>1</sup>, MD, PhD;  
Waldemar Rivoire<sup>1</sup>, MD; Kari Syrjänen<sup>2</sup>, MD, PhD; Jean Matos<sup>1</sup>, MD; Karla Brouwers<sup>1</sup>,  
MD; Maria Claudia Mano MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

<sup>2</sup> Instituto Superiore di Sanità (ISS), Roma, Itália

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

\* Corresponding author: Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, 11<sup>o</sup> andar, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Largo Eduardo Zaccaro Faraco – ZIP CODE 90035-003 – Porto Alegre – RS – Brazil – e-mail: hammes@cpovo.net

## **ABSTRACT**

**Objectives:** To evaluate the colposcopic accuracy according to 2002 International Colposcopic Classification.

**Methods:** 3,040 women from the general population were screened for cervical pathology by Pap smear, high risk HPV Hybrid Capture and naked eye visual inspection. All colposcopic exams that needed biopsy (n=468) performed during screening or follow-up were recorded, reviewed by two blinded colposcopists and included for analysis.

**Results:** The two observers showed excellent agreement (Kappa=0.843) on reporting colposcopic findings according to the new classification. Colposcopy had sensitivity of 86% and specificity of 30.3% when the objective was to distinguish normal cervix from abnormal (LSIL, HSIL or carcinoma); for distinguishing normal cervix or LSIL from HSIL or carcinoma, colposcopy had sensitivity of 61.1% and specificity of 94.4%. Colposcopic findings graded as “major changes” had the highest predictive positive values for detecting HSIL or carcinoma. Colposcopic findings at transformation zone and size of lesion were related to HSIL. Sharp outer border, multiple colposcopic findings and iodine negativity were not statically related to severe lesions.

**Conclusion:** Colposcopy using the new International Classification is a considerable screening method, but its value for diagnoses is restricted and it is not possible to substitute histological sampling. Categorization in “major changes” and “minor changes” according to the new classification is appropriate. When performing colposcopy, it is important to describe where is the colposcopic finding, in or outside the transformation zone, and its size, whereas these characteristics were related to high grade lesions.

**KEY-WORDS:** colposcopy; colposcopic sensitivity and specificity; colposcopic predictive value of tests; cervical cancer; cervical cancer diagnosis.

## **INTRODUCTION**

Throughout the cervical cancer screening history, colposcopy makes a major contribution by reducing blinded four quadrant biopsies, unnecessary conizations and invasive surgical procedures. Since the first publication by Hans Hinselmann on colposcopy in 1925, this method has supported screening and diagnoses of precursor lesions and cervical cancer. Today, the screening and the diagnoses based on cytology, colposcopy and histology, is widely accepted worldwide<sup>1,2</sup>.

However, several causes slowed the beginning of colposcopy, among them: the Germany isolation by Second World War, difficulties in the translation of colposcopic terms to English languages, lack of technology for image documentation, low-quality of devices and acceptance of cytology as an easy and inexpensive screening method. The colposcopic nomenclature was also another barrier to the diffusion of this technique. Many countries such as Germany, Spain, Italy and Argentina had their own terminology, which was a problem in order to compare studies and to share the learning of colposcopy. When trying to unify these diverse nomenclatures, the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC) presented its first International Colposcopic Classification in Graz, Austria, 1975. After that, the international nomenclature was

improved and IFCCPC presented its second version in 1990, at the 7<sup>th</sup> Cervical Pathology and Colposcopy World Congress, Rome, Italy<sup>1,3,4,5,6</sup>.

Many authors found good sensitivity of colposcopy as a cervical cancer screening method to differentiate normal cervix from pathological cervix, even higher than the cytology sensitivity, which is the standard screening tool. Some suggest that colposcopy must be performed simultaneously with cytology in order to achieve better results<sup>7,8,9,10,11,12,13,14,15</sup>.

Despite the substantial effectiveness of colposcopy for screening cervical lesions, this method has low sensitivity for distinguishing low grade lesions from high grade lesions and underestimating cases of marked displasia. This discrimination is very important because it is critical to differentiate who can benefit from the follow-up of prompt treatment. To believe in colposcopic impression only, without histological sampling, is a matter of concern for many authors<sup>7,16,17,11</sup>.

Some colposcopists such as, Sianturi, Reid and Kierjegaard, have proposed colposcopic indexes trying to enhance the specificity. Their indexes are based on scoring colposcopic findings that could predict histological diagnoses. Although authors had good results when applying their indexes, there was no diffusion of these methods mostly because of the complexity and the lack of external validity<sup>18,19,20,21,22</sup>.

In 2002, IFCCPC approved a new classification at the 11<sup>th</sup> World Congress in Barcelona, Italy. Although it is a descriptive terminology, the new classification indicates which colposcopic findings are related to carcinoma, high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) or normal tissue. It is not a

colposcopic index with values to each finding but it suggests patterns that could estimate the histological diagnoses more clearly than last classifications<sup>23</sup>.

Furthermore, the new nomenclature has the following changes when compared to the last version of 1990: leucoplasia (keratosis) and erosion were removed from “major changes” and included in “miscellaneous findings”; iodine negativity and sharp outer border are suspect of high grade lesions; there is no more description of lesion position according to the transformation zone, inside or outside.

Therefore, our objective is: 1) to evaluate the colposcopic performance according the new IFPCPC terminology; 2) to estimate positive predictive value of each colposcopic finding and to define the single importance of each one; and 3) to check the validity of the changes presented by this new nomenclature.

## **METHODS**

Women from the metropolitan area of Porto Alegre , in the south of Brazil, were contacted by radio, TV and newspaper and invited to perform cervical cancer screening and to do follow-up visits if necessary at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. This project is part of LAMS - Latin American Screening Study, which also involves Argentina, Slovenia, Italy e Finland<sup>24</sup>.

The women were asked to sign an informed consent file before any procedure, they had to be at ages 15-60 years-old, to be free of any immunological deficiency (such as HIV infection, no controlled diabetes, neoplasias, corticotherapy and chemotherapy) and ignore the presence of current cervical, vaginal or vulgar pathology.

After enrollment, all women were requested to fill out a questionnaire about the cervical cancer risk factors, and were requested to do cytological cervical sampling, to Human Papillomavirus (HPV) hybrid capture sampling (1/3 of all women randomly selected) and to naked eye inspection. All of them were advised not to have intercourse, not to apply vaginal drugs or douche and to have completed their menses for at least 3 days.

The cytological sample was collected by an Ayre spatula and on endocervical brush, spread on a glass slide and fixed by a solution of polietilene-glicol 50g + alcohol 95% 950ml. Moogen Laboratory, which is linked to the Health System of Rio Grande do Sul,

analyzed all samples according to the Bethesda 2001 classification. Results such as carcinoma, HSIL, LSIL, atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) or atypical glandular cells were considered positive cases. Women with the absence of the transformation zone component were submitted to perform a new sampling<sup>25</sup>.

Hybrid capture was collected according to the manufacturer, Hybrid Capture II (Digene®, Brazil), right after cytological sampling, and was processed for subtypes 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52 or 56. Results higher or equal to 1pg/ml were considered as positives cases.

Naked eye inspection was performed 1 minute after applying acetic acid 5% and right after iodine solution (metalloid iodine 2g, potassium iodide 4g and distilled water 100ml) under 100 watts incandescent lamp. Areas that became white after the application of acetic acid or areas that didn't stain with a deep brown after the application of iodine solution were considered altered. Changes found on ectopy staining were not considered.

When any of these tests were positive, the patients were submitted to colposcopy on other day. Colposcopy was performed in a standard fashion by the same colposcopist, using videocolposcope Zeiss, model 150FC (Zeiss, Germany) with magnifications of X4, X6, X10, X16 and X25, recorded in Super-VHS format, high resolution recorder and monitor Sony (Sony, USA). Colposcopy was performed after 1 minute of acetic acid and right after iodine solution application. Any changes were submitted to direct biopsy and large or multiple colposcopic findings could be submitted to more than one sampling. Extreme care was taken to ensure that each target biopsy reflected only a single category of colposcopic change. For example, if acetowhite epithelium and mosaic were present, both of them could had biopsy where they were clearly identified and not in areas where

they were mixed. Histological sampling was performed for diagnosis only, but not for treatment.

Biopsies were taken by high frequency electrosurgical procedure Wavetronic 5000 (Loktal Medical Electronics, Brazil), loop size of 5mm, set on “cut” and “low-blend”, intensity level 3, and maintained in formalin. The biopsied cervical specimen was assessed by Hospital de Clínicas de Porto Alegre Pathology Laboratory, according to the current nomenclature and slide review was not performed. Biopsies with LSIL (CIN I or HPV infection), HSIL (CIN II or CIN III) or carcinoma were considered positive<sup>26</sup>.

After the screening phase, all HSIL or invasive neoplasia cases were requested for treatment (surgery, chemotherapy and/or radiotherapy) and subsequent follow-up. Patients with LSIL biopsy, Pap smear positive or HPV hybrid capture positive were followed-up without treatment. All other patients were dismissed.

Follow-up was based on visits every 6 months, where patients were submitted to Pap smear, HPV hybrid capture and visual inspection. When any of these screening procedures were positive, colposcopy and, if necessary, biopsy was performed. During follow-up, lesions without changes during 12 months were submitted to a new sampling for control.

This study included all colposcopies when biopsies were taken, during screening and follow-up phases.

Colposcopic records were revised by two blinded independent colposcopists, certified by the Brazilian Society for Lower Genital Tract and Colposcopy. They issued the final

colposcopic diagnostic, according to the 2002 International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy Terminology. Colposcopic impression was also presented according to the original article of the new nomenclature:

- colposcopic features suggestive of metaplastic change: flat acetowhite epithelium, fine punctation, fine mosaic, iodine partial positivity or iodine negativity;
- colposcopic features suggestive of low grade disease (minor changes): flat acetowhite epithelium, fine punctation, fine mosaic, iodine partial positivity or iodine negativity;
- colposcopic features suggestive of high grade disease (major changes): dense acetowhite epithelium, coarse punctation, coarse mosaic, atypical vessels or iodine negativity;
- colposcopic features suggestive of invasive cancer: erosion, dense acetowhite epithelium, coarse punctation, coarse mosaic or atypical vessels;
- miscellaneous findings: condylomata, keratosis, erosion, inflammation, atrophy, decidualosis or polyp.

Descriptions about specific colposcopic characteristics were also taken, such as the position according to transformation zone, size, outer borders, association to other colposcopic findings and iodine staining.

Discordant cases were analyzed by a third colposcopist, also certified, who determined the final colposcopic description. All colposcopists that reviewed the cases were blinded to the other interpretation, to the patient characteristics, to the results of histology, Pap smear, hybrid capture, visual inspection and previous colposcopies. The exact location of biopsy was indicated by diagrams.

Data was analyzed by the Statistical Package for Social Sciences version 12 (SPSS®, USA), for descriptive variables and correlations, and by Epi Info version 6.04 (Centers for Diseases Control & Prevention, USA), for sensitivity, specificity and predictive values. Correlations of qualitative variables were verified by Fisher's Exact Test and the measure of agreement between observers by Kappa. Confidence intervals (95%CI) were calculated where appropriate. Logistic regression models were used to analyse the power of different variables as predictors of the outcome variables in univariate (crude ORs and 95%CI) and multivariate (adjusted ORs and 95%CI) analysis. Any p value less than 0.05 were considered statistically significant.

This study was approved by Hospital de Clínicas de Porto Alegre Ethical Committee.

## **RESULTS**

### **CERVICAL CANCER SCREENING RESULTS**

3,040 women were screened for cervical cancer. This group had the mean age of 41.3±10.8 years old, 8.1±3.6 years of education, 73.4% white, 15% black, 11.6% mixed and 0.1% oriental.

Regarding cervical pathology risk factors, 21% were active smokers, 19.3% were smokers in the past, 12.9% had preceding sexually transmitted diseases, 90.7% had taken at least one previous Pap smear in life (number of previous Pap smear: median=5, p25%=3, p75%=10), 99.74% had initiated sexual life (number of previous sexual partners: median=2, p25%=1, p75%=3) at the mean age of 18.8±4 years old.

Pap smear results: 95.8% normal, 1.1% LSIL, 1% HSIL, 2% ASCUS / atypical glandular cells and 0.1% carcinoma. High risk HPV hybrid capture was positive in 15.5% of all samples. Naked eye inspection was altered in 23.6% of all patients.

From 14/1/2002 to 18/5/2004, 1,356 colposcopies were performed for screening and follow-up. From these exams, 450 were positive and in 316 cases it was necessary a histological sampling. 19 cases were excluded from analysis: 3 inadequate specimen biopsy, 11 unsatisfactory registrations (no identification or inadequate colposcopic

recording), 3 patients refused to perform biopsy and 2 pregnant women. Additionally, 19 normal colposcopic exams of patients who would perform hysterectomy because of reasons not related to cervical pathology were included for negative cases comparisons. Therefore, analysis was based on 316 colposcopic exams that generated 468 biopsies.

Out of the 468 biopsies, 441 were from abnormal colposcopy and 27 from colposcopy with no findings. The normal samples were from 19 patients submitted to hysterectomy (intentional control) and from 8 patients that the reviewers judged colposcopy with no findings after review (no intentional control).

### HISTOLOGICAL CORRELATIONS RESULTS

Agreement between the two colposcopists that reviewed all cases was considered excellent ( $Kappa=0.843$ ) when utilizing the new nomenclature. Both related that tape recording could reproduce exactly colposcopic finding as direct colposcopic visualization, except in the cases classified as unsatisfactory registrations.

Most of flat acetowhite epithelium (70.2%), fine punctation (64.7%), fine mosaic (56%), iodine partial positivity alone (100%), iodine negativity alone (100%), keratosis (60%) and erosion (83.3%) were related to normal tissue. Normal colposcopic impression had 11.1% of biopsy LSIL and no cases of HSIL. (Table 1)

**Table 1. Correlation between colposcopic findings and histological diagnoses**

Colposcopic finding	Histological diagnoses (%)				Total of cases
	Normal tissue	LSIL	HSIL	Carcinoma	
Flat acetowhite epithelium	85 (70.2%)	27(22.3%)	9 (7.4%)	0 (0.0%)	121 (100.0%)
Dense acetowhite epithelium	2 (10.5%)	3 (15.8%)	14 (73.7%)	0(0.0%)	19 (100.0%)
Fine mosaic	47 (56.0%)	35 (41.7%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)	84 (100.0%)
Coarse mosaic	2 (22.2%)	4 (44.4%)	2 (22.2%)	1 (11.1%)	9 (100.0%)
Fine punctation	75 (64.7%)	39 (33.6%)	2 (1.7%)	0 (.0%)	116 (100.0%)
Coarse punctation	5 (38.5%)	1 (7.7%)	6 (46.2%)	1 (7.7%)	13 (100.0%)
Iodine partial positivity alone *	2 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (100.0%)
Iodine negativity alone §	16 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16 (100.0%)
Atypical vessels	3 (37.5%)	0 (0.0%)	4 (50.0%)	1 (12.5%)	8 (100.0%)
Condylomata	0 (0.0%)	5 (62.5%)	3 (37.5%)	0 (.0%)	8 (100.0%)
Keratosis	12 (60.0%)	3 (15.0%)	5 (25.0%)	0 (.0%)	20 (100.0%)
Erosion	5 (83.3%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (100.0%)
Inflammation	11 (78.6%)	3 (21.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14 (100.0%)
Polyp	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)
Invasive cancer	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	3 (75.0%)	4 (100.0%)
No colposcopic findings	24 (88.9%)	3 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	27 (100.0%)
Total	290 (62.0%)	124 (26.5%)	48 (10.3%)	6 (1.3%)	468 (100.0%)

\* "iodine partial positivity alone" refers to cases which the only colposcopic finding was iodine partial positivity  
 § "iodine positivity alone" refers to cases wich the only colposcopic finding was iodine positivity

Positive predictive values of each colposcopic finding for "any lesion" (LSIL, HSIL or carcinoma) and for "HSIL or carcinoma" are on table 2. Sensitivity, specificity and negative predictive values were not calculated because it would be necessary biopsies of all normal colposcopic exams, what is not according to ethic procedures.

Abnormal colposcopic findings categorized as "major changes" had the highest positive predictive values for "HSIL or carcinoma": dense acetowhite epithelium (73.7%), coarse mosaic (33.3%), coarse punctation (53.8%), atypical vessels (62.5%) and colposcopic pattern suggestive of invasive cancer (100%). However, some colposcopic findings

classified as “miscellaneous findings” had considerable positive predictive values for “HSIL or carcinoma”: condylomata (37.5%) e keratosis (25%).

Flat acetowhite epithelium (7.4%), fine mosaic (2.4%) and fine punctation (1.7%) showed low positive predictive values for “HSIL or carcinoma”, whereas iodine partial positivity alone and iodine negativity alone were not related to any lesion.

**Table 2. Predictive positive values of colposcopic findings for “Any lesion” and “HSIL or carcinoma”.**

	Predictive positive value (95%IC)	
	Any lesion (LSIL, HSIL or carcinoma)	HSIL or carcinoma
Flat acetowhite epithelium	29.8% (22.0-38.9)	7.4% (3.7-14.0)
Dense acetowhite epithelium	89.5% (65.5-98.2)	73.7% (48.6-89.9)
Fine mosaic	44.0% (33.4-55.3)	2.4% (0.4-9.1)
Coarse mosaic	77.8% (40.2-96.1)	33.3% (9.0-69.1)
Fine punctation	35.3% (26.8-44.8)	1.7% (0.3-6.7)
Coarse punctuation	61.5% (32.3-84.9)	53.8% (26.1-79.6)
Iodine partial positivity alone *	0.0%	0.0%
Iodine negativity alone §	0.0%	0.0%
Atypical vessels	62.5% (25.9-89.8)	62.5% (25.9-89.8)
Condylomata	100.0% (59.8-100.0)	37.5% (10.2-74.1)
Keratosis	40.0% (20.0-63.6)	25.0% (9.6-49.4)
Erosion	16.7% (0.9-63.5)	0.0%
Inflammation	21.4% (5.7-51.2)	0.0%
Polyp	0.0%	0.0%
Invasive cancer	100.0% (39.6-100.0)	100.0% (39.6-100.0)

\* “iodine partial positivity alone” refers to cases which the only colposcopic finding was iodine partial positivity  
 § “iodine positivity alone” refers to cases wich the only colposcopic finding was iodine positivity

According to IFPCPC nomenclature, reviewers issued their colposcopic impressions, trying to predict histological diagnoses: normal tissue, LSIL, HSIL or neoplasia. Data of colposcopic impression correlated to biopsies are on table 3 to 5. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values could be assessed.

Colposcopy to distinguish normal from abnormal cervix (LSIL, HSIL or carcinoma) had high sensitivity (86%) and positive predictive value (77.9%). However, specificity (30.3%) and negative predictive values (43.1%) were low.

Colposcopy as a diagnostic tool, to differentiate normal cervix or LSIL from HSIL or carcinoma, had sensitivity of 61.1%, specificity of 94.4%, positive predictive value of 58.9% and negative predictive value of 94.9%. Even with some classification rearrangements such as including keratosis and condylomata as “major changes”, since they had considerable association to high grade lesions, or excluding “miscellaneous findings” from analysis there were no statistical changes on the results.

**Table 3. Histological correlation of “abnormal cervix” colposcopic impression**

Colposcopic impression	Histology		Total
	LSIL, HSIL or carcinoma	Normal tissue	
Abnormal cervix (LSIL, HSIL or carcinoma)	153 (43.1%)	202 (56.9%)	355 (100.0%)
Normal cervix	25 (22.12%)	88 (77.88%)	113 (100.0%)
Total	178 (38.03%)	290 (61.97%)	468 (100.0%)

Fisher's Exact Test:  $p < 0.001$

**Table 4. Histological correlation of “HSIL or carcinoma” colposcopic impression**

Colposcopic impression	Histology		Total
	HSIL or carcinoma	Normal tissue or LSIL	
HSIL or carcinoma	33 (58.9%)	23 (41.1%)	56 (100.0%)
Normal cervix or LSIL	21 (5.1%)	391 (94.9%)	412 (100.0%)
Total	54 (11.5%)	414 (88.5%)	468 (100.0%)

Fisher's Exact Test:  $p < 0.001$

**Table 5. Accuracy of colposcopic impression for distinguishing normal cervix, LSIL, HSIL and carcinoma according to different thresholds.**

	Colposcopic impression thresholds	
	Abnormal cervix (LSIL, HSIL or ca) vs. normal tissue	HSIL or carcinoma vs. normal tissue or LSIL
Sensitivity (95%IC)	86% (79.8 -90.5)	61.1% (46.9 -73.8)
Specificity (95%IC)	30.3% (25.2-36)	94.4% (91.7-96.4)
Positive predictive value (95%IC)	43.1% (37.9-48.4)	58.9% (45-71.6)
Negative predictive value (95%IC)	77.9% (68.9-84.9)	94.9% (92.2-96.7)

Fisher's Exact Test:  $p < 0.001$

Other colposcopic findings or characteristics were evaluated as risk factors for HSIL or carcinoma in univariate and logistic regression analysis (table 6): lesion at transformation zone, multiple colposcopic findings, sharp outer borders, size and iodine negativity.

To be at the transformation zone was an independent risk factor (RR 8.60) for "HSIL or carcinoma" and, even under logistic regression, there is little influence by other factors.

When one single colposcopic finding, fine mosaic, for example, was larger than 50% of cervix visible area, independent of having another finding in association, it was a risk factor (RR 3.45) for "HSIL or carcinoma". The size of a group of different colposcopic findings larger than 75% of cervix visible area was also a risk factor (RR 3.91) for "HSIL or carcinoma". Under logistic regression, as expected, both variables had interaction: large colposcopic findings have a tendency to belong to large group of colposcopic findings.

Multiple different colposcopic findings, sharp outer borders or iodine staining were not related to high grade lesions.

The significant risk factors, “to be at transformation zone” and “lesion / group of lesions size”, don’t show interaction when analyzed in a logistic regression that includes only both, which means that they are independent risk factors.

Excluding “miscellaneous findings”, from the analysis there are no statistical changes on results.

**Table 6. Relative risks of colposcopic characteristics to HSIL or carcinoma**

Colposcopic Characteristic	Univariate Analysis		Logistic regression	
	RR(95%IC)	P*	RR (95%IC)	p*
Lesion at transformation zone	8.60 (1.2 – 63.4)	0.007	8.04 (1.1-60.1)	0.042
Multiple colposcopic findings	1.36 (0.8-2.4)	0.311	0.96 (0.5-1.8)	0.90
Sharp outer borders	0.94 (0.4-2.0)	1.00	1.15 (0.5-2.5)	0.73
Individual size more than 50% of visible cervix	3.45 (1.2-10.5)	0.035	n.a.§	n.a.§
Aggregated lesions more than 75% of visible cervix	3.91 (1.4-10.9)	0.015	3.43 (1.2-10.1)	0.025
Iodine negativity	1.41 (0.18-11.20)	1.00	1.60 (0.0-0.0)	0.99

\* Fisher's Exact Test

§ n.a.: not applicable because variables “individual size” and “aggregated lesions” have interaction

## **DISCUSSION**

This study was based on the general population, with spontaneous enrolment, to obtain real predictive positive values of colposcopic findings (predictive values are affected by disease prevalence). Colposcopies were reviewed by two blinded colposcopists to reduce subjectivity and by another colposcopist to resolve discordant cases, but it could have actually been performed by only one colposcopist due to excellent agreement found (Kappa=0.843) with the new nomenclature. We may consider the new terminology clear, objective and easy to reproduce. Histological diagnosis was made in a routine fashion to represent our daily practice<sup>27</sup>.

As a screening tool, colposcopy with the new IFCPC classification has a high sensitivity, being able to distinguish normal from abnormal cervix in 86% of all cases. In a meta-analysis that included different classifications, Mitchel, 1998, had sensitivity between 87% and 99% for the same threshold. Many other previous studies reported similar sensitivity. Comparing to sensitivity of cytology, 58%, presented by Fahey at meta-analysis, colposcopy is more able to detect abnormal cervix<sup>7,8,9,10,11,12,28,29</sup>.

On the other hand, colposcopy had low specificity (30.3%) as a screening tool, resulting in a large number of false-positive exams and unnecessary biopsies. Some authors have demonstrated that false-positive exams are the main cause of increasing cervical cancer screening costs. However, these studies were performed in countries where colposcopy

has a high exam cost. Checchini, 1997, screened 3000 women by colposcopy and found that this method is more cost-effective than cytology in Italy. Training, equipment and laboratories need to be taken into account when considering colposcopy as screening tool<sup>30,31,32</sup>.

Colposcopy also could be used as a diagnostic method, distinguishing normal tissue or LSIL from HSIL or carcinoma, selecting patients who could benefit from biopsy and patients who could be followed-up without histological sampling, reducing unnecessary biopsies. However, as a diagnostic tool, colposcopy had sensitivity of 61%, what means that among 10 cases of disease, 4 are underestimated by the method. Previous reports had similar data, as Massad, 2002, and Tatti, 2004, with sensitivity of 56% and 53%, respectively. For a disease as cervical cancer, the major risk is underdiagnosis of lesion which needs treatment. Overestimate a lesion could be acceptable, as biopsy is a procedure that results in low morbidity<sup>12,33</sup>.

According to these results, colposcopy sensitivity suggests that it is a better screening method than cytology for displasia and carcinoma. Nevertheless, the new IFCCP colposcopic classification doesn't give resources to colposcopy to be a diagnostic method: we couldn't predict without histological sampling which cases were low grade and which cases were high grade.

Many authors have proposed indexes to forecast histology by colposcopy. Reid, in 1984 and after in 1985, presented a table of colposcopic grading which could predict histological findings in 97% of all cases. Carriero, 1991, and Sanchez, 1993, demonstrated the same results of Reid's index. A lot of criticism was made to this index

because there were no negatives cases in the analysis and because of the small number of patients<sup>19,20,34,35</sup>.

Although the current international classification is not an index, it is correct to emphasize “major colposcopic changes”, as these findings had the highest positive predictive values for HSIL or carcinoma. In descending order, we had a good association of the following findings to severe lesions: dense acetowhite epithelium, atypical vessels, coarse punctation and coarse mosaic. Other colposcopic findings called “minor changes” had little clinical significance, as flat acetowhite epithelium that corresponded to only 7.4% of HSIL. Until the publication of this paper, no study had analyzed each colposcopic finding singly, being classified as “major changes” or “minor changes” and with respective predictive positive values.

Comments must be addressed to some colposcopic findings according to the new classification. Keratosis, previously denominated leucoplasia and considered a major lesion, now is classified as “miscellaneous findings”, which can diminish its actual significance. Keratosis had a predictive positive value of 25% for HSIL, more than any “minor changes”. Literature is discordant on this subject: Focchi, 1988, didn't find any high grade lesion or carcinoma in 72 keratosis cases, but Torrisi, 1984, Edebiri, 1990 e Coppleson, 1993, stressed that keratosis was present in many cases of severe disease. The meaning for Keratosis is “what is under keratosis” that colposcopy couldn't identify, as Hinselmann emphasized<sup>36,37,16,38</sup>.

Iodine negativity, now classified as a “major change”, was not related to HSIL or carcinoma when considered individually as a colposcopic finding. De Palo had already pointed that an iodine negative area without correspondence to other colposcopic finding

was less than 1% of malignity. Other colposcopic findings were also not related to severity when considering iodine staining<sup>3,39</sup>.

Erosion, which was wrongly classified in the last International Nomenclature as “major change”, is now classified as “miscellaneous findings”, although it could be related to invasive cancer. In our analysis, erosion didn't match to any case of high grade lesion or carcinoma. Coppleson, 1993, said that erosion by itself doesn't give colposcopic or histological diagnose of the lesion, but the adjacent tissue does<sup>38</sup>.

Literature says that colposcopic impression of condylomata may be related to many cases of HSIL or carcinoma. In our data, 37.5% of cases suggestive for condylomata were correlated to high grade lesions. Barraso, in 1987, reported that colposcopy couldn't distinguish many cases condylomas from squamous intraepithelial lesion<sup>40</sup>.

The new IFPCPC International Classification also reports that severe lesions will show sharp outer borders. We didn't find association between sharp outer borders and HSIL or carcinoma, as other authors had suggested. The subjectivity of defining what is “sharp” is not responsible for this lack of correlation because we found a high concordance ( $Kappa=0.962$ ) on the description of this characteristic.

The new nomenclature doesn't lay emphasis on to situate findings according the transformation zone and not refer to the lesion size. It seems appropriate to describe lesion position according the transformation zone. Findings in the transformation zone have an independent risk to be HSIL or carcinoma.

Lesions size must be considered when evaluating a colposcopic pattern, what the new classification doesn't consider. Single colposcopic findings that exceed 50% of cervix or multiple lesions, that, in a group exceed 75%, are associated to HSIL or carcinoma. Other authors as Shafi e Kierkegaard have already pointed out this association<sup>41,19,20,21</sup>.

In summary, colposcopy in our set, according to 2002 IFPC Classification, is a reasonable cervical cancer screening method, but couldn't be considered a diagnostic tool. Colposcopic findings must be submitted to histological sampling. The division on "major colposcopic changes" and "minor colposcopic changes" is correct, because "major changes" had higher predictive positive value. Iodine staining and sharp outer borders were not related to severe lesions. We recommend to describe the size of colposcopic findings and to locate the lesions in/out of the transformation zone because these attributes were risk factors for high-grade lesions or carcinoma.

Literature on 2002 IFPC Colposcopic Terminology is extremely short, mostly when analyzing each single colposcopic finding. We hope that new studies will contribute to improve this nomenclature and, there after, colposcopy.

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

Our acknowledgements to the screening team responsible for 3,040 women examinations: physicians - Camila Campos, Carlos E. Niederauer, Cristina G. Pereira, Eduardo C.Dias, Janete V. Stukzinsky, Maria Cristina Barcelos, Martina Hoblik, Paulo Crusius, Raquel Prati, Valentino A. Magno; medical students - Claudia D. Marques Pereira, Edson S. Piccoli, Fabiane da Costa, Greice Fontana, Isadora B. Moreira, Jose G. Olijnyk, Juliana G. Thomé, Maria Claudia M. Mano and Osvaldo A. Artigalas; psychologist - Adriane de Rose; secretaries - Cintia Schindel and Évelin Sanchez.

This study was supported by INCO-DEV Programme of the European Commission (project ICA4-CT-2001-10013) and by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES. The authors express their special thanks to DIGENE Corporation for providing part of the Hybrid Capture Kits for our disposal.

**ARTIGO CIENTÍFICO EM PORTUGUÊS**

**CORRELAÇÃO ENTRE ACHADOS COLPOSCÓPICOS E DIAGNÓSTICO  
HISTOLÓGICO SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO COLPOSCÓPICA DA FEDERAÇÃO  
INTERNACIONAL DE PATOLOGIA CERVICAL E COLPOSCOPIA DE 2002**

**Título resumido: Correlação entre colposcopia e histologia.**

Luciano Hammes<sup>1\*</sup>, MD; Eduardo Pandolfi Passos<sup>1</sup>, MD, PhD; Paulo Naud<sup>1</sup>, MD, PhD;  
Waldemar Rivoire<sup>1</sup>, MD; Kari Syrjänen<sup>2</sup>, MD, PhD; Jean Matos<sup>1</sup>, MD; Karla Brouwers<sup>1</sup>,  
MD; Maria Claudia Mano, MD<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

<sup>2</sup> Instituto Superiore di Sanità (ISS), Roma, Itália

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade  
Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

\* Autor para correspondência e reimpressões: Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, 11<sup>o</sup>  
andar, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Largo  
Eduardo Zaccaro Faraco – CEP 90035-003 – Porto Alegre – RS – Brasil – e-mail:  
hammes@cpovo.net

## **RESUMO**

**Objetivo:** Avaliar a acurácia da colposcopia utilizando a Classificação Colposcópica Internacional de 2002.

**Métodos:** 3040 pacientes de população geral foram rastreadas para patologia cervical através de exame citopatológico, captura híbrida para HPV de alto risco e inspeção cervical. As colposcopias que resultaram em biópsia (n=468) executadas no rastreamento e acompanhamento destas pacientes foram gravadas, revistas por dois colposcopistas cegados e incluídas para análise.

**Resultados:** Os observadores apresentaram excelente concordância (Kappa=0.843) no relato dos achados pela nova nomenclatura. A colposcopia apresentou sensibilidade de 86% e especificidade de 30.3% em diferenciar colo normal de colo anormal (LSIL, HSIL ou carcinoma); quando a colposcopia objetivava diferenciar colo normal ou LSIL de HSIL ou carcinoma, apresentou sensibilidade de 61.1% e especificidade de 94.4%. Os achados colposcópicos classificados como “maiores” pela nova classificação apresentaram valores preditivos positivos elevados para HSIL. Presença do achado colposcópico na zona de transformação e tamanho da lesão estavam associados a HSIL. Bordas externas definidas, associação de múltiplos achados distintos e presença de zona iodo negativa não estavam relacionados à gravidade das lesões.

**Conclusão:** A colposcopia utilizando a Classificação Internacional de 2002 mostra-se um bom método de rastreamento, mas como método diagnóstico apresenta falhas, não podendo substituir a avaliação histológica. A categorização em achados colposcópicos “maiores” e “menores” apresentada pela nova classificação é adequada. Na realização da colposcopia, é importante também que a lesão seja situada em relação à zona de transformação e que seu tamanho seja indicado, já que estes foram fatores associados a lesões de alto grau.

**PALAVRAS-CHAVE:** colposcopia; sensibilidade e especificidade da colposcopia; valores preditivos da colposcopia; câncer de colo uterino; diagnóstico de câncer de colo uterino.

## **INTRODUÇÃO**

A colposcopia na história do rastreamento do câncer de colo uterino já contribuiu em muito na diminuição de biópsias às cegas em quatro quadrantes, de conizações e de outros procedimentos cirúrgicos invasores desnecessários. Desde a primeira publicação de Hans Hinselmann sobre colposcopia em 1925, este método muito tem auxiliado no rastreamento e diagnóstico de lesões precursoras e carcinomas de colo uterino. Hoje, aceita-se mundialmente o tripé diagnóstico: citologia, colposcopia e histologia<sup>1,2</sup>.

Entretanto, a difusão da colposcopia foi dificultada por vários fatores: isolamento da Alemanha pela Segunda Guerra Mundial, dificuldades de tradução para a língua inglesa de termos colposcópicos, pobre registro das imagens, baixa qualidade dos colposcópicos e propagação da citologia como método de rastreamento para patologia cervical. A terminologia utilizada pela colposcopia sempre foi outro empecilho à difusão da técnica. Vários países como Alemanha, Espanha, Itália e Argentina assumiram nomenclaturas próprias, impedindo que estudos comparativos fossem realizados e que informações fossem compartilhadas. Numa tentativa de unificar a nomenclatura, a Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia (IFCPC) apresentou sua primeira Classificação Colposcópica Internacional em Graz, Áustria, em 1975. Posteriormente, a nomenclatura internacional sofreu refinamentos, sendo apresentada a segunda Classificação da IFCPC em 1990, no 7º Congresso Mundial de Patologia Cervical e Colposcopia em Roma, Itália<sup>1,3,4,5,6</sup>.

No rastreamento do câncer de colo uterino, vários autores identificaram sensibilidade elevada da colposcopia em diferenciar colos normais de patológicos, maior que a apresentada pela citologia cervical, método tradicional de rastreamento. Alguns sugerem que a colposcopia seja sempre realizada conjuntamente com a citologia em vista dos melhores resultados obtidos<sup>7,8,9,10,11,12,13,14,15</sup>.

Apesar da comprovada efetividade da colposcopia em rastrear lesões cervicais, o método apresenta baixa sensibilidade na diferenciação de lesões de baixo grau e alto grau, subdiagnosticando casos de displasias acentuadas. Tal diferenciação é importante do ponto de vista clínico, pois é crítico distinguir-se quem pode se beneficiar apenas do acompanhamento de quem necessita de tratamento imediato. Confiar apenas na impressão colposcópica, sem realizar amostragem histológica, tem sido questionado por vários autores<sup>7,16,17,11</sup>.

Com o objetivo de melhorar esta sensibilidade da colposcopia em identificar quais são realmente os casos de alto grau, alguns autores, como Sianturi, Reid e Kierkegaard, propuseram índices colposcópicos nos quais os achados colposcópicos recebiam pontuações e, a partir do somatório alcançado, poderiam prever o diagnóstico histológico dos achados colposcópicos. Apesar dos bons resultados alcançados pelos autores, não houve propagação dos seus métodos provavelmente pela complexidade e pelo questionamento de sua validade externa<sup>18,19,20,21,22</sup>.

Em 2002, a IFPC aprovou uma nova nomenclatura no 11º Congresso Mundial em Barcelona, Itália. Embora seja uma nomenclatura descritiva, a nova classificação indica quais achados colposcópicos estão mais associados com carcinoma, lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL), baixo grau (LSIL) ou colo normal. Não se trata de um

índice colposcópico, no entanto, procura sugerir cenários que possam prever o diagnóstico histológico mais claramente do que nas versões anteriores<sup>23</sup>.

Além disso, a nova nomenclatura apresenta as seguintes mudanças em relação à nomenclatura de 1990: leucoplasia (ceratose) e erosão foram retiradas deste conjunto de achados “maiores” e incluídas em “miscelânea”; zona iodo negativa e bordas delimitadas foram incluídas como características de lesões suspeitas de alto grau; não há mais descrição da localização do achado colposcópico em relação à zona de transformação.

O objetivo do presente estudo é avaliar o desempenho da colposcopia segundo a nova terminologia da IFPCPC, apresentar os valores preditivos de cada achado colposcópico individualmente para identificar a importância particular de cada um deles e considerar a validade das modificações apresentadas por esta nova nomenclatura.

## **MÉTODOS**

Recrutou-se de maneira consecutiva, por demanda espontânea, através de divulgação em rádio, televisão e jornal, mulheres da região metropolitana de Porto Alegre para rastreamento de câncer de colo uterino e posterior acompanhamento dos casos considerados alterados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil. Tal pesquisa faz parte do projeto LAMS – Latin American Screening Study, desenvolvido em cooperação com Argentina, Slovênia, Itália e Finlândia<sup>24</sup>.

As pacientes deveriam preencher os seguintes critérios: obtenção de consentimento informado antes de qualquer procedimento, idade entre 15-60 anos, ausência de diagnóstico de deficiência imunológica (como, por exemplo, infecção pelo HIV, diabetes mal controlada, neoplasia, corticoterapia, quimioterapia e uso de imunomoduladores) e desconhecimento de lesões cervicais, vaginais ou vulvares atuais.

Após o recrutamento, as pacientes respondiam a questionário sobre fatores de risco para câncer de colo uterino e realizavam coleta de exame citopatológico, captura híbrida para HPV (1/3 das pacientes selecionadas randomicamente) e inspeção visual com ácido acético e lugol. Todas estavam orientadas a não manterem relações, não utilizarem cremes ou duchas vaginais e estarem sem menstruação há pelo menos 3 dias.

O exame citopatológico de colo uterino foi coletado através de espátula de Ayre, amostra ectocervical, e escova, amostra endocervical, sendo distendido em lâmina e fixado com gotejamento de solução de polietileno-glicol 50g + álcool 95% 950ml. A análise foi realizada pelo Laboratório Moogen, laboratório responsável pela interpretação dos exames da Secretaria da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul, utilizando a classificação de Bethesda 2001. Resultados referidos como carcinoma, HSIL, LSIL, atipias de células escamosas de significado indeterminado e atipias glandulares foram considerados como alterados. Amostras não representativas da junção escamo-colunar exigiram nova coleta<sup>25</sup>.

A captura híbrida para HPV foi coletada com kit fornecido pelo fabricante, Captura Híbrida II (Digene®, Brazil), e processada para os subtipos 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52 ou 56. Resultados maiores ou igual a 1pg/ml foram considerados positivos.

A inspeção do colo uterino foi realizada sem magnificação, 1 minuto após a aplicação de ácido acético 5% e imediatamente após a aplicação de solução de lugol (iodo metalóide 2g, iodeto de potássio 4g e água destilada 100ml), sob iluminação por lâmpada incandescente de 100 watts. Áreas que tornaram-se esbranquiçadas após a aplicação de ácido acético ou áreas que não se coraram com a aplicação de lugol foram consideradas alteradas. Alterações em coloração de ectopia não foram consideradas.

Na presença de alteração em qualquer um destes exames, a paciente era submetida à colposcopia em consulta posterior. A colposcopia foi realizada pelo mesmo colposcopista, com uso de videocolposcópico Zeiss, modelo 150FC (Zeiss, Alemanha), com aumentos de 4, 6, 10, 16 e 25 vezes, sendo registrada em formato Super-VHS, com gravador e monitor Sony de alta definição (Sony, EUA). A leitura era realizada após 1

minuto da aplicação de ácido acético 5% e, ao final, após a instilação de solução de lugol. Qualquer alteração visualizada era submetida à biópsia dirigida e achados colposcópicos extensos e diversos poderiam ser submetidos a mais de uma amostragem. Por exemplo, em caso de epitélio acetobranco e mosaico apresentarem-se contiguamente no mesmo colo, poderia ser realizada uma biópsia para cada achado colposcópico, desde que o achado estivesse claramente identificado e a biópsia não fosse na área de transição entre eles. Além disso, a amostragem histológica tinha a intenção de ser diagnóstica, evitando-se biópsia excisional da lesão.

As biópsias foram realizadas com alça de alta frequência, diâmetro de 5mm, com aparelho Wavetronic 5000® (Loktal Medical Electronics, Brasil), regulado em “cut” e “low-blend”, nível 3 de intensidade e fixadas em formalina. A análise do material foi realizada em rotina pelo Laboratório de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, obedecendo à nomenclatura vigente. Biópsias que demonstrassem LSIL (NIC I ou infecção pelo HPV), HSIL (NIC II ou NIC III) ou carcinoma foram consideradas positivas<sup>26</sup>.

Após a avaliação inicial, as pacientes que apresentassem biópsia positiva para HSIL ou neoplasia invasora foram submetidas ao tratamento padrão (cirurgia, quimioterapia e/ou radioterapia) e posterior acompanhamento. As pacientes com biópsia mostrando LSIL, exame citopatológico alterado ou captura híbrida para HPV de alto risco positiva passaram a ser também acompanhadas, mas sem tratamento. Todas as outras pacientes receberam alta do estudo.

O acompanhamento destas pacientes era baseado em consultas com intervalos de 6 meses, quando realizava-se exame citopatológico, captura híbrida para HPV e inspeção

com ácido acético e lugol. Novamente, na presença de algum exame positivo, a paciente era submetida à colposcopia e, se necessário, biópsia. Lesões que permanecessem inalteradas no acompanhamento foram biopsiadas com intervalos de 12 meses. Nesta etapa de acompanhamento, a técnica de colposcopia, os equipamentos e métodos de registro foram os mesmos anteriormente descritos.

Todas as colposcopias que resultaram em biópsia, no momento do rastreamento ou do acompanhamento, foram incluídas neste estudo.

As gravações das colposcopias foram revistas por dois colposcopistas independentes, certificados pela Sociedade Brasileira de Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia, que emitiram em separado o diagnóstico colposcópico final de acordo com a Classificação Colposcópica da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia de 2002. A impressão colposcópica em relação ao provável diagnóstico histológico também foi orientada de acordo com o artigo original da publicação desta nova nomenclatura:

- achados colposcópicos sugestivos de metaplasia: epitélio acetobranco tênue, pontilhado fino, mosaico regular, área iodo negativa ou parcialmente positiva;
- achados colposcópicos sugestivos de LSIL (alterações menores): epitélio acetobranco tênue, pontilhado fino, mosaico fino, área iodo negativa ou parcialmente positiva;
- achados colposcópicos sugestivos de HSIL (alterações maiores): epitélio acetobranco denso, pontilhado grosseiro, mosaico grosseiro, vasos atípicos, área iodo negativa;

- achados colposcópicos sugestivos de neoplasia invasora: erosão, epitélio acetobranco denso, pontilhado grosseiro, mosaico grosseiro, vasos atípicos.
- miscelânea: condiloma, ceratose, erosão, inflamação, atrofia, decíduose, pólipos.

Também se coletou informações específicas sobre o achado colposcópico biopsiado: situação em relação à zona de transformação, tamanho, bordas externas, associação a outros achados colposcópicos e coloração com iodo.

Casos discordantes foram analisados por um terceiro colposcopista, também devidamente certificado, que realizou o desempate. Todos os observadores não tinham conhecimento do resultado um do outro, de informações clínicas das pacientes, dos resultados de exame citopatológico, histopatológico, captura híbrida, inspeção e colposcopias anteriores. Os locais das biópsias dirigidas foram indicados pelo pesquisador no momento da revisão dos casos de acordo com diagrama prévio.

Os dados obtidos foram analisados no programa Statistical Package for Social Sciences versão 12 (SPSS, EUA) para dados descritivos e associações e no programa Epi Info versão 6.04 (Centers for Diseases Control & Prevention, EUA), para cálculo de sensibilidade, especificidade e valores preditivos. Teste exato de Fisher foi utilizado para teste de associações entre variáveis qualitativas e Kappa para concordância entre os observadores. Intervalos de confiança (IC95%) foram calculados quando apropriados. Modelos de regressão logística foram utilizados para considerar a força de diferentes variáveis como preditoras do desfecho em análise univariada (risco bruto) e multivariada (risco ajustado). Para significância estatística aceitou-se  $p < 0.05$ .

O presente estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

## **RESULTADOS**

### **RESULTADOS DO RASTREAMENTO DE CÂNCER DE COLO**

Um total de 3.040 pacientes foi rastreado para câncer de colo uterino. Tal grupo apresentava em média  $41,3 \pm 10,8$  anos de idade,  $8,1 \pm 3,6$  anos de escolaridade, sendo 73,4% brancas, 15% negras, 11,6% mestiças e 0,1% orientais.

Em relação a fatores de risco para patologia cervical, 21% eram tabagistas atuais, 19,3% foram tabagistas no passado, 12,9% referiam história prévia de doença sexualmente transmissível, 90,7% haviam realizado pelo menos um exame citopatológico em toda a vida (número de citopatológicos prévios: mediana=5, p25%=3, p75%=10), 99,74% já haviam iniciado a vida sexual (número de parceiros sexuais prévios: mediana=2, p25%=1, p75%=3), com sexarca em média aos  $18,8 \pm 4$  anos de idade.

Dos exames citopatológicos realizados, 95,8% foram normais, 1,1% LSIL, 1% HSIL, 2% ASCUS / atipias glandulares e 0,1% carcinoma. Captura híbrida para HPV de alto risco foi positiva em 15,5% das amostras. Inspeção cervical estava alterada em 23,6% dos casos.

De 14/1/2002 a 18/5/2004, realizou-se 1356 colposcopias no rastreamento e acompanhamento destas pacientes. Destes exames, 450 foram considerados alterados e

em 316 foi necessária a realização de amostragem histológica. Foram excluídas da análise 19 colposcopias: 3 amostras inadequadas (artefatos eletrotérmicos), 11 registros não satisfatórios (sem identificação ou gravação inadequada da colposcopia), 3 pacientes que se negaram a realizar biópsia e 2 gestantes. Adicionalmente, 19 colposcopias sem achados colposcópicos de pacientes que seriam submetidas à histerectomia por motivos não relacionados a câncer de colo uterino foram incluídas para controle de pacientes negativas.

Assim, a análise baseou-se em 316 colposcopias que geraram 468 biópsias.

Das 468 biópsias, 441 eram de colposcopias com algum achado colposcópico qualquer e 27 foram provenientes de pacientes sem achados colposcópicos. Os casos sem achados colposcópicos eram das 19 pacientes submetidas à histerectomia (controle intencional) e de 8 pacientes que os observadores julgaram colposcopia sem achados colposcópicos após análise (controle não intencional).

## RESULTADOS DA CORRELAÇÃO HISTOLÓGICA

A concordância entre os dois observadores que revisaram as colposcopias foi considerada excelente com a nomenclatura utilizada ( $Kappa=0,843$ ). Ambos também referiram que a gravação conseguia reproduzir exatamente os achados colposcópicos como na visualização direta, exceto nos casos referidos como registros não satisfatórios.

A maioria dos casos de epitélio acetobranco tênue (70,2%), mosaico fino (56%), pontilhado fino (64,7%), iodo parcialmente positivo somente (100%), iodo negativo somente (100%), ceratose (60%) e erosão (83,3%) corresponderam a casos sem atipias.

As colposcopias consideradas normais apresentaram 11,1% de lesões de baixo grau e nenhuma lesão de alto grau (tabela 1).

**Tabela 1. Correlação entre achado colposcópico e diagnóstico histológico**

Achado colposcópico	Diagnóstico histológico (%)				Total de casos
	Sem atipias	LSIL	HSIL	Carcinoma	
Epitélio acetobranco tênue	85 (70,2%)	27(22,3%)	9 (7,4%)	0 (0,0%)	121 (100,0%)
Epitélio acetobranco denso	2 (10,5%)	3 (15,8%)	14 (73,7%)	0(0,0%)	19 (100,0%)
Mosaico fino	47 (56,0%)	35 (41,7%)	2 (2,4%)	0 (0,0%)	84 (100,0%)
Mosaico grosseiro	2 (22,2%)	4 (44,4%)	2 (22,2%)	1 (11,1%)	9 (100,0%)
Pontilhado fino	75 (64,7%)	39 (33,6%)	2 (1,7%)	0 (,0%)	116 (100,0%)
Pontilhado grosseiro	5 (38,5%)	1 (7,7%)	6 (46,2%)	1 (7,7%)	13 (100,0%)
Iodo parcialmente positivo somente *	2 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)
Iodo negativo somente §	16 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	16 (100,0%)
Vasos atípicos	3 (37,5%)	0 (0,0%)	4 (50,0%)	1 (12,5%)	8 (100,0%)
Condiloma	0 (0,0%)	5 (62,5%)	3 (37,5%)	0 (,0%)	8 (100,0%)
Ceratose	12 (60,0%)	3 (15,0%)	5 (25,0%)	0 (,0%)	20 (100,0%)
Erosão	5 (83,3%)	1 (16,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (100,0%)
Inflamação	11 (78,6%)	3 (21,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	14 (100,0%)
Pólipo	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Câncer invasor	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (25,0%)	3 (75,0%)	4 (100,0%)
Sem achado colposcópico	24 (88,9%)	3 (11,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	27 (100,0%)
Total	290 (62,0%)	124 (26,5%)	48 (10,3%)	6 (1,3%)	468 (100,0%)

\* “iodo parcialmente positivo somente” refere-se a casos em que o único achado colposcópico foi área iodo parcialmente positivo

§ “iodo negativo somente” refere-se a casos em que o único achado colposcópico foi area iodo negativo

Os valores preditivos positivos de cada achado colposcópico para “qualquer tipo de lesão” (LSIL, HSIL ou carcinoma) e para “HSIL ou carcinoma” estão apresentados na tabela 2. Não foi possível o cálculo de sensibilidade, especificidade e valor preditivo negativo de cada achado colposcópico pois seria necessária amostragem histológica de todos os casos com colposcopia normal, o que é eticamente incorreto. A realização de um exame desnecessário, com riscos potenciais à paciente, como a biópsia, não se justifica na ausência de lesão cervical.

Achados colposcópicos anormais classificados de “alterações maiores” pela IFPCPC foram os que realmente apresentaram os maiores valores preditivos positivos para “HSIL ou carcinoma”: epitélio acetobranco denso (73,7%), mosaico grosseiro (33,3%), pontilhado grosseiro (53,8%), vasos atípicos (62,5%) e impressão de carcinoma (100%), Entretanto, alguns achados colposcópicos de “miscelânea” apresentaram valores preditivos positivos para “HSIL ou carcinoma” consideráveis: condiloma (37,5%) e ceratose (25%).

Epitélio acetobranco tênue (7,4%), mosaico fino (2,4%) e pontilhado fino (1,7%) apresentaram valores preditivos positivos baixos para “HSIL ou carcinoma”, enquanto iodo parcialmente positivo e iodo negativo não estavam relacionados a nenhum caso.

**Tabela 2. Valores preditivos dos achados colposcópicos para “qualquer tipo de lesão” e “HSIL ou carcinoma”.**

	Valor preditivo positivo (IC 95%)	
	Qualquer tipo de lesão (LSIL, HSIL ou carcinoma)	HSIL ou carcinoma
Epitélio acetobranco tênue	29,8% (22,0-38,9)	7,4% (3,7-14,0)
Epitélio acetobranco denso	89,5% (65,5-98,2)	73,7% (48,6-89,9)
Mosaico fino	44,0% (33,4-55,3)	2,4% (0,4-9,1)
Mosaico grosseiro	77,8% (40,2-96,1)	33,3% (9,0-69,1)
Pontilhado fino	35,3% (26,8-44,8)	1,7% (0,3-6,7)
Pontilhado grosseiro	61,5% (32,3-84,9)	53,8% (26,1-79,6)
Iodo parcialmente positivo somente *	0,0%	0,0%
Iodo negativo somente §	0,0%	0,0%
Vasos atípicos	62,5% (25,9-89,8)	62,5% (25,9-89,8)
Condiloma	100,0% (59,8-100,0)	37,5% (10,2-74,1)
Ceratose	40,0% (20,0-63,6)	25,0% (9,6-49,4)
Erosão	16,7% (0,9-63,5)	0,0%
Inflamação	21,4% (5,7-51,2)	0,0%
Pólipo	0,0%	0,0%
Câncer invasor	100,0% (39,6-100,0)	100,0% (39,6-100,0)

\* “iodo parcialmente positivo somente” refere-se a casos em que o único achado colposcópico foi área iodo parcialmente positivo

§ “iodo negativo somente” refere-se a casos em que o único achado colposcópico foi area iodo negativo

Segundo as orientações da nova nomenclatura da IFPC, os observadores emitiram suas “impressões colposcópicas” procurando prever o diagnóstico histológico final: colo normal, LSIL, HSIL ou neoplasia. Os dados da impressão colposcópica correlacionados com a histologia estão apresentados nas tabelas 3 a 5. De acordo com os resultados obtidos, sensibilidade, especificidade e valores preditivos foram possíveis de ser calculados.

Quando a colposcopia objetivava diferenciar colo normal de colo anormal (LSIL, HSIL ou carcinoma), apresentou sensibilidade (86%) e valor preditivo negativo (77,9%) elevados. Por outro lado, mostrou-se pouco específica (30,3%) e com valor preditivo positivo baixo (43,1%).

Na diferenciação de colo normal ou LSIL de lesão de HSIL ou carcinoma, o desempenho da colposcopia alterava-se: sensibilidade de 61,1%, especificidade de 94,4%, valor preditivo positivo de 58,9% e valor preditivo negativo de 94,9%. Mesmo que seja realizada uma nova análise com algumas alterações na classificação, incluindo ceratose e condiloma como “alterações maiores” sugestivas de HSIL, já que apresentaram considerável valor preditivo positivo para este grau de lesão, ou excluindo da análise os achados classificados como “miscelânea”, não há alteração estatisticamente significativa nos resultados.

**Tabela 3. Correlação histológica da impressão colposcópica de “colo anormal”**

Impressão colposcópica	Histologia		Total
	LSIL, HSIL ou carcinoma	Colo normal	

Colo anormal (LSIL, HSIL ou carcinoma)	153 (43,1%)	202 (56,9%)	355 (100,0%)
Colo normal	25 (22,12%)	88 (77,88%)	113 (100,0%)
Total	178 (38,03%)	290 (61,97%)	468 (100,0%)

Teste exato de Fisher:  $p < 0,001$

**Tabela 4. Correlação histológica da impressão colposcópica de “HSIL ou carcinoma”**

Impressão colposcópica	Histologia		Total
	HSIL ou carcinoma	Colo normal ou LSIL	
HSIL ou carcinoma	33 (58,9%)	23 (41,1%)	56 (100,0%)
Colo normal ou LSIL	21 (5,1%)	391 (94,9%)	412 (100,0%)
Total	54 (11,5%)	414 (88,5%)	468 (100,0%)

Teste exato de Fisher:  $p < 0,001$

**Tabela 5. Desempenho da impressão colposcópica em diferenciar colo normal, LSIL, HSIL e carcinoma segundo diferentes pontos de corte.**

	Ponto de corte da impressão colposcópica	
	colo anormal (LSIL, HSIL ou ca) vs. normal	HSIL ou carcinoma vs colo normal ou LSIL
Sensibilidade (IC 95%)	86% (79,8 -90,5)	61,1% (46,9 -73,8)
Especificidade (IC 95%)	30,3% (25,2-36)	94,4% (91,7-96,4)
Valor preditivo positivo (IC 95%)	43,1% (37,9-48,4)	58,9% (45-71,6)
Valor preditivo negativo (IC 95%)	77,9% (68,9-84,9)	94,9% (92,2-96,7)

Teste exato de Fisher:  $p < 0,001$

Além do próprio achado colposcópico em si, outras características foram estudadas como fatores de risco para HSIL ou carcinoma, em modelo de análise univariada e de regressão logística (tabela 6): lesão na zona de transformação, associação a outros achados colposcópicos, bordas externas definidas, tamanho e presença de zona iodo negativa associada.

A presença da lesão na zona de transformação é um fator de risco independente (RR 8,60) para HSIL ou carcinoma e, mesmo na regressão logística, é pouco influenciada por outros fatores.

Quando um tipo de achado colposcópico individualmente, por exemplo mosaico fino, excede 50% da área visível do colo uterino, mesmo que existam ou não outros achados associados, é um fator de risco (RR 3,45) para HSIL ou carcinoma. O tamanho do conjunto de achados colposcópicos acima de 75% de extensão visível do colo, independente do tamanho individual de cada achado, é também fator de risco (RR 3,91) para HSIL ou carcinoma. Na regressão logística, conforme esperado, as duas variáveis apresentam interação: achados colposcópicos únicos maiores tendem a pertencer a conjunto de achados colposcópicos maiores. Assim, excluindo-se o tamanho da lesão da regressão logística, identifica-se que o tamanho do conjunto das lesões é um fator de risco independente, pouco influenciado por outros fatores.

A presença de múltiplos achados colposcópicos, bordas externas definidas ou área iodo negativa não estavam associadas à gravidade de lesões.

Os fatores de risco significativos, presença da lesão na zona de transformação e tamanho do conjunto de achados colposcópicos, quando analisados em conjunto utilizando somente os dois fatores, não apresentam interação, mostrando que são realmente fatores independentes.

Mesmo excluindo-se os achados colposcópicos considerados como “miscelânea”, não há alteração estatisticamente significativa nos resultados apresentados.

**Tabela 6. Diferentes características colposcópicas e seus riscos relativos para HSIL ou carcinoma**

Característica Colposcópica	Análise univariada		Regressão logística	
	RR(IC 95%)	P*	RR (IC 95%)	p*
Lesão na zona de transformação	8,60 (1,2 – 63,4)	0,007	8,04 (1,1-60,1)	0,042
Associação a outros achados colposcópicos	1,36 (0,8-2,4)	0,311	0,96 (0,5-1,8)	0,90
Bordas externas definidas	0,94 (0,4-2,0)	1,00	1,15 (0,5-2,5)	0,73
Tamanho individual maior que 50% do colo	3,45 (1,2-10,5)	0,035	n.a.§	n.a.§
Conjunto de lesões maior que 75% do colo	3,91 (1,4-10,9)	0,015	3,43 (1,2-10,1)	0,025
Iodo negativo	1,41 (0,18-11,20)	1,00	1,60 (0,0-0,0)	0,99

\* Teste exato de Fisher

§ n.a.: não aplicável pois variáveis “tamanho individual” e “conjunto de lesões” apresentam interação

## **DISCUSSÃO**

Este estudo utilizou população geral, com recrutamento espontâneo, para obter reais valores preditivos positivos dos diferentes achados colposcópicos, já que estes são influenciados pela prevalência da doença na população. A colposcopia foi revisada por dois colposcopistas e um terceiro para desempate com o objetivo de evitar-se a subjetividade do método, mas até poderia ter sido analisada somente por um em vista da excelente concordância dos dois observadores ( $Kappa=0,843$ ) com o uso da nova nomenclatura, que é clara, objetiva e de fácil reprodutibilidade. Quanto ao diagnóstico histológico, utilizou-se os resultados da rotina do laboratório, procurando representar os reais diagnósticos da prática diária<sup>27</sup>.

Como método de rastreamento, a colposcopia utilizando a nova classificação da IFPCPC apresentou sensibilidade elevada, sendo capaz em 86% dos casos de distinguir colos normais de colos patológicos. Em metanálise que utilizou diferentes classificações, não incluindo a atual Classificação Internacional, Mitchel, 1998, encontrou sensibilidade variando entre 87 e 99% para o mesmo ponto de corte. Vários outros estudos prévios haviam encontrado sensibilidade semelhante na colposcopia como método de triagem. Comparando-se à sensibilidade de 58% do exame citopatológico encontrada em metanálise de Fahey, 1996, a colposcopia possui melhor capacidade de detectar casos positivos<sup>7,8,9,10,11,12,28,29</sup>.

Por outro lado, a especificidade da colposcopia neste ponto do corte é baixa, 30,3%, gerando um grande número de exames falso-positivos e, conseqüentemente, biópsias desnecessárias. Alguns estudos têm demonstrado que a presença de exames falso-positivos é a principal causa de aumento dos custos nos programas norte-americanos de rastreamento de câncer de colo uterino, mas tais estudos referem-se a locais onde a colposcopia apresenta custos elevados. Checchini em 1997, apresentou um estudo de 3.000 mulheres rastreadas para câncer de colo uterino, mostrando que o rastreamento primário por colposcopia é mais custo-efetivo que a citologia na Itália. Necessidade de treinamento, material especializado e laboratórios de histopatologia também devem ser considerados quando a colposcopia é proposta como método de rastreamento<sup>30,31,32</sup>.

A colposcopia ainda poderia ser utilizada como método diagnóstico, distinguindo colo normal ou LSIL de HSIL ou carcinoma, selecionando as pacientes que se beneficiariam de biópsia e as que somente o acompanhamento colposcópico seria adequado. Assim, teríamos uma redução no número de biópsias desnecessárias. Entretanto, como método diagnóstico, a colposcopia apresentou sensibilidade de apenas 61%, ou seja, de cada dez casos com doença de alto grau, quatro não foram diagnosticados pela colposcopia efetivamente como lesões de alto grau. Trabalhos anteriores mostraram resultados semelhantes, como Massad, 2002, que encontrou sensibilidade de 56% e Tatti, 2004, com 53%. Numa doença como o câncer de colo uterino, o risco maior é de não se realizar o diagnóstico correto das lesões que necessitam tratamento, o que tem conseqüências importantes para a paciente. Por outro lado, o sobrediagnóstico até pode ser aceitável, já que resulta em biópsia que é um procedimento com moderada a baixa morbidade<sup>12,33</sup>.

Frente a estes resultados, a colposcopia é um bom método adequado para rastreamento de lesões precursoras e câncer de colo uterino, com desempenho melhor que a citologia. Entretanto, a nova classificação da IFCPC não nos fornece condições para utilizar a colposcopia como método diagnóstico: não se conseguiu prever adequadamente quais casos necessitariam tratamento e quais poderiam ser acompanhados sem avaliação histológica.

Vários autores têm propostos índices com a finalidade de prever o diagnóstico histológico das alterações colposcópicas. Reid, em 1984 e posteriormente em 1985, apresentou uma tabela de pontuação dos achados colposcópicos que conseguia prever o grau da lesão em 97% dos casos. Carriero, 1991, e Sanchez, 1993, apresentaram resultados semelhantes com o índice de Reid. Entretanto, várias críticas são apresentadas a este índice por não utilizar casos negativos e pelo número restrito de pacientes estudados<sup>19,20,34,35</sup>.

Apesar de não ser um índice colposcópico, a atual Classificação da IFCPC acerta em destacar os “achados colposcópicos maiores”, já que estes foram os que apresentaram os valores preditivos positivos mais elevados para lesão de HSIL ou carcinoma. Em ordem decrescente, encontramos uma grande associação dos seguintes achados com gravidade da lesão: epitélio acetobranco denso, vasos atípicos, pontilhado grosseiro e mosaico grosseiro. Outros achados ditos “menores” apresentaram pouca importância clínica, como o epitélio acetobranco tênue que correspondeu a apenas 7,4% dos casos de alto grau. Até esta publicação, nenhum outro estudo havia abordado os achados colposcópicos individualmente, classificando-os em “maiores” e “menores”, com cálculo dos respectivos valores preditivos.

Alguns comentários devem ser realizados em relação a determinados achados colposcópicos da nova classificação. A ceratose, antes denominada leucoplasia e agrupada nas lesões “maiores”, agora passa a ser classificada como “miscelânea”, o que pode diminuir a sua real importância. A ceratose apresentou valor preditivo positivo de 25% para HSIL, mais do que qualquer alteração “menor”. A literatura tem sido discordante neste tema: Focchi, 1988, não encontrou nenhum caso de lesão de alto grau ou carcinoma em 72 casos de ceratose, mas Torrisi, 1984, Edebiri, 1990 e Coppleson, 1993, destacavam que ceratose era presente em grande parte dos casos de lesões de alto grau. A importância da ceratose talvez esteja no que ela recobre, não visível na colposcopia, como já destacava Hinselmann em sua “base de leucoplasia”<sup>36,37,16,38</sup>.

A área iodo negativa, agora classificada como achado “maior”, quando considerada individualmente como achado colposcópico, não apresentou nenhuma correlação com HSIL ou carcinoma. De Palo já destacava que a área iodo negativa sem correspondência a outros achados colposcópicos tem menos de 1% de lesões. Os outros achados colposcópicos também não apresentaram correlação com gravidade quando levou-se em conta a presença ou não da coloração com iodo<sup>3,39</sup>.

O achado colposcópico de erosão, que erroneamente na Classificação Internacional anterior era considerada alteração “maior”, passa a ser classificada corretamente de “miscelânea”, apesar de também ser indicado como suspeito de câncer invasor. Em nossa análise, erosão não correspondeu a nenhum caso de lesão de alto grau ou carcinoma. Coppleson, 1993, afirmava que a erosão em si não nos fornece diagnóstico colposcópico ou histológico da lesão e, sim, o tecido adjacente<sup>38</sup>.

A impressão de condiloma à colposcopia pode estar relacionada a vários casos de alto grau ou carcinoma. Em nosso estudo, 37,5% dos casos de colposcopia compatível com condiloma estavam associados a lesões mais graves. Barraso, em 1987, já destacava que a colposcopia não possuía condições em grande parte dos casos de distinguir condilomas de lesões precursoras do câncer<sup>40</sup>.

A nova classificação internacional da IFCPC refere que lesões mais graves apresentarão bordas externas demarcadas, nítidas. Não encontramos associação entre bordas externas delimitadas e HSIL ou carcinoma, como outros autores têm sugerido. A subjetividade em definir o que são bordas nítidas não pode ser responsabilizada por este resultado já que encontramos Kappa de 0,962 em relação ao relato desta característica pelos nossos dois observadores.

A atual classificação não mais faz referência à situação da lesão em relação à zona de transformação como na anterior. Parece ser adequado descrever a relação do achado colposcópico e a zona de transformação. Achados na zona de transformação apresentaram um risco independente oito vezes maior de apresentarem HSIL ou carcinoma quando comparados a achados fora desta.

O tamanho da lesão também deve ser considerado no grau de suspeição dos achados colposcópicos, o que não é destacado pela nova classificação. Lesões únicas, que ocupam mais de 50% do colo visível, ou lesões múltiplas, que em conjunto estendem-se por mais de 75% do colo visível, estão associadas a histologia de alto grau ou carcinoma. Outros autores como Shafi e Kierkegaard já haviam apontado esta associação<sup>41,19,20,21</sup>.

Em resumo, a colposcopia em nosso meio, utilizando a Classificação da IFPC de 2002, apresenta desempenho aceitável como método de rastreamento, porém restrita para método diagnóstico. Achados colposcópicos alterados devem ser sempre submetidos à avaliação histológica para determinação do real significado. A divisão entre achados colposcópicos “maiores” e “menores” está correta em vista de que os achados “maiores” apresentam valor preditivo positivo elevado para lesões de alto grau ou carcinoma, enquanto os “menores” não. A coloração com iodo e bordas externas definidas das lesões não foram indicativos de gravidade. Entretanto, na descrição da colposcopia, recomenda-se situar o achado colposcópico em relação à zona de transformação e descrever seu tamanho, já que estas duas características foram fatores de risco independentes para gravidade.

A literatura sobre a nova Terminologia Colposcópica da IFPC de 2002 é extremamente restrita, principalmente na análise individual de cada achado colposcópico, e espera-se que novos trabalhos venham a contribuir para o aperfeiçoamento desta classificação e, conseqüentemente, da colposcopia.

## **AGRADECIMENTOS**

Nossos agradecimentos à equipe responsável pelo rastreamento das 3040 pacientes: médicos - Camila Campos, Carlos E. Niederauer, Cristina G. Pereira, Eduardo C. Dias, Janete V. Stukzinsky, Maria Cristina Barcelos, Martina Hoblik, Paulo Crusius, Raquel Prati, Valentino A. Magno; estudantes de medicina - Claudia D. Marques Pereira, Edson S. Piccoli, Fabiane da Costa, Greice Fontana, Isadora B. Moreira, Jose G. Olijnyk, Juliana G. Thomé, Maria Claudia M. Mano e Osvaldo A. Artigalas; psicóloga - Adriane de Rose; assistentes de pesquisa - Cintia Schindel e Évelin Sanchez.

Este estudo recebeu apoio da Comunidade Econômica Européia, programa INCO-DEV – contrato nro ICA4-CT-2001-10013 e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES. Parte dos testes de Captura Híbrida II foram doados pela Digene® USA.

## **REFERÊNCIAS - ARTIGO CIENTÍFICO**

## **REFERÊNCIAS**

1. Wespi HJ. 50 years colposcopy. A retrospective and a look ahead. Ann Obstet Ginecol Med Perinat 1988 Nov-Dec;1096:319-50.
2. Wright TC, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ .2001 ASCCP Consensus Guidelines for the Management of Women With Cervical Cytological Abnormalities. JAMA 2002;287:2120-2129.
3. De Palo G. Colposcopia e patologia do trato genital inferior / Colposcopy and lower genital tract pathology. 2nd ed. Rio de Janeiro: Medsi Editora Médica e Científica; 1996.
4. Stafil A. New nomenclature for colposcopy. Report of the committee on Terminology. Obstet Gynecol 1976; 48: 123-4.
5. Stafil A, Wilbanks GD. An international terminology of colposcopy: Report of the nomenclature committee of the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy. Obstet Gynecol 1991; 77:313-4.
6. Sosa MB. Colposcopia: repassando la historia / Colposcopy: reviewing the history. Gyneconet. Available from: URL: <http://www.gyneconet.com/articulos/634.htm>

7. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998 Apr; 91(4):626-31.
8. Benedet JL, Anderson GH, Maticic JP, Miller DM. A quality-control program for colposcopic practice. *Obstet Gynecol* 1991 Nov;78(5 Pt 1):872-5.
9. Hilgarth M, Menton M. The colposcopic screening. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996 Mar;65(1):65-9.
10. Pete I, Toth V, Bosze P. The value of colposcopy in screening cervical carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998;19(2):120-2.
11. Carta G, Di Stefano L, Catellani Perelli A, Toro G, Moscarini M. Colposcopy, cytology and histology in the diagnosis of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1999;26(2):60-6.
12. Massad LS, Collins YC. Strength of correlations between colposcopic impression and biopsy histology. *Gynecol Oncol* 2003 Jun;89(3):424-8.
13. Davison JM, Marty JJ. Detecting premalignant cervical lesions. Contribution of screening colposcopy to cytology. *Reprod Med* 1994 May;39(5):388-92.
14. Olatunbosun OA, Okonofua FE, Ayangade SO. Screening for cervical neoplasia in an African population: simultaneous use of cytology and colposcopy. *Int J Gynaecol Obstet* 1991 Sep;36(1):39-42.
15. Gullotta G, Margariti PA, Rabitti C, Balsamo G, Valle D, Capelli A, et al. Cytology, histology, and colposcopy in the diagnosis of neoplastic non-invasive epithelial lesions of the cervix. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997;18(1):36-8.

16. Edebiri AA. The relative significance of colposcopic descriptive appearances in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 1990 Sep;33(1):23-9.
17. Hopman EH, Kenemans P, Helmerhorst TJ. Positive predictive rate of colposcopic examination of the cervix uteri: an overview of literature. *Obstet Gynecol Surv* 1998 Feb;53(2):97-106.
18. Sianturi R. Colposcopic index of HPV and CIN patients. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1993 Jun;19(2):127-31.
19. Reid R, Stanhope CR, Herschman BR, Crum CP, Agronow SJ. Genital warts and cervical cancer. A colposcopic index for differentiating subclinical papillomaviral infection from cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1984 Aug 15;149(8):815-23.
20. Reid R, Scalzi P. Genital warts and cervical cancer. VII. An improved colposcopic index for differentiating benign papillomaviral infections from high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1985 Nov 15;153(6):611-8.
21. Kierkegaard O, Byralsen C, Hansen KC, Frandsen KH, Frydenberg M. Association between colposcopic findings and histology in cervical lesions: the significance of the size of the lesion. *Gynecol Oncol* 1995 Apr;57(1):66-71.
22. Stafil A, Mattingly RF. Colposcopic diagnosis of cervical neoplasia. *Obstet Gynecol.* 1973 Feb;41(2):168-76.
23. Walker P, Dexeus S, De Palo G, Barrasso R, Campion M, Girardi F, et al. Nomenclature Committee of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. International terminology of colposcopy: an updated report from the

- International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2003 Jan;101(1):175-7.
24. Syrjänen K, Naud P, Derchain SM, Roteli-Martins C, Longatto-Filho A, Hammes LS, et al. Comparing pap smear cytology, aided visual inspection, screening colposcopy, cervicography and HPV testing as optional screening tools in Latin America. Study Design and Baseline Data of the LAMS Study (Latin American Screening Study). Proceedings of the 21st International Conference & Clinical Workshop Papillomavirus; 2004 Feb 20-26; Mexico.
25. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriaty A, O'connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114-9.
26. Scully RE, Bonfiglio TA, Silverberg SG, Wilkinson EJ. World Health Organization International Classification of Tumours. Histological Typing of Female Genital Tract Tumours. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1994.
27. Parker MF, Zahn CM, Vogel KM, Olsen CH, Miyazawa K, O'Connor DM. Discrepancy in the interpretation of cervical histology by gynecologic pathologists. *Obstet Gynecol* 2002 Aug;100(2):277-80.
28. Benedet JL, Maticic JP, Bertrand MA. The quality of community colposcopic practice. *Obstet Gynecol* 2004 Jan;103(1):92-100.
29. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol* 1996 Feb 15;143(4):406-7.
30. Fahs MC, Mandelblatt J, Schechter C, Muller C. Cost effectiveness of cervical cancer screening for the elderly. *Ann Intern Med* 1992 Sep 15;117(6):520-7.

31. Fahs MC, Plichta SB, Mandelblatt JS. Cost-effective policies for cervical cancer screening. An international review. *Pharmacoeconomics*. 1996 Mar;9(3):211-30.
32. Cecchini S, Bonardi R, Iossa A, Zappa M, Ciatto S. Colposcopy as a primary screening test for cervical cancer. *Tumori* 1997 Sep-Oct;83(5):810-3.
33. Tatti S, Chabelski C, Naud P, Derchain SM, Roteli-Martins C, Hammes L et al. Colposcopy as an optional screening tool in low-resource settings of Latin America. Tentative Experience from the LAMS Study (Latin America Screening Study). Proceedings of the 21st International Conference & Clinical Workshop Papillomavirus; 2004 Feb 20-26; Mexico.
34. Carriero C, Di Gesu A, Conte R, Ferreri R, Loizzi P. Grading colposcopic appearance: paired comparison between two methods for differentiating benign papillomaviral infection from high-grade dysplasia of the uterine cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 1991 Feb;34(2):139-44.
35. Gonzalez Sanchez JL, Rodriguez de Santiago JD, Menendez Velazquez J, Perez Hernandez JJ. The combined colposcopic index as a diagnostic method in human papilomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia. *Ginecol Obstet Mex* 1993 Mar;61:72-5.
36. Focchi J, Sakano CRB, Sakano M, Martins NV, Lima GR. Significado histológico da zona de transformação atípica colposcópica / Histologic meaning of the atypical transformation zone (ATZ) in colposcopy. *Rev Paul Med* 1988 Mar-Apr;106(2):102-4.
37. Torrisi A, Castagnoli B, Minucci D. Colposcopic pictures in cervical intraepithelial neoplasia grade III. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1984;11(4):141-6.

38. Coppleson M, Dalrymple JC, Atkinson KH. Colposcopic differentiation of abnormalities arising in the transformation zone. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1993 Mar;20(1):83-110.
39. Mosseti C, De Palo G, Remotti G, Marchionni M, De Virgilis G, Montanari R, Gilardi EM, Stefanon B. Proposal for a colposcopic classification. *The cervix* 1987;5:25.
40. Barrasso R, Coupez F, Ionesco M, de Brux J. Human papilloma viruses and cervical intraepithelial neoplasia: the role of colposcopy. *Gynecol Oncol* 1987 Jun;272:197-207.
41. Shafi MI, Dunn JA, Finn CB, Kehoe S, Buxton EJ, Jordan JA, Luesley DM. Characterization of high- and low-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 1993 Jul;3(4):203-207.

## **ANEXO 1 – CONSENTIMENTO INFORMADO**



## **MELHORIA DA QUALIDADE DOS PROGRAMAS DE CONTROLE DE CÂNCER DE COLO DO ÚTERO NA AMÉRICA LATINA**

### **LAMS – Latin American Screening Study - INCO-DEV**

## **TERMO DE CONSENTIMENTO**

Prezada paciente,

Você está fazendo parte de um projeto em que buscamos avaliar qual o melhor método de rastreamento para câncer de colo uterino e qual a maneira mais adequada para seguimento, mas antes de falarmos sobre o projeto, gostaríamos de lhe explicar um pouco mais sobre o câncer de colo uterino.

### **Por que falamos de câncer de colo uterino?**

O câncer de colo uterino é um dos tipos de câncer que mais mata no Brasil. Em algumas regiões, ele ocupa o primeiro lugar. Mas ele possui uma particularidade: antes de tornar-se uma doença maligna, ele apresenta lesões precursoras, isto é, lesões que ainda não são câncer mas que poderão se tornar. E como temos acesso ao colo uterino através do exame ginecológico, podemos detectar estas lesões precursoras antes de chegarem ao estado de câncer e assim tratá-las.

### **Quais são as lesões precursoras?**

Sabemos que a grande maioria dos casos de câncer de colo uterino está ligada à presença de um vírus no colo uterino, o chamado HPV (Papilomavírus Humano). Este vírus é de transmissão sexual e causa lesões que são classificadas em ordem crescente de gravidade:

NIC I – chamamos de NIC I aquela lesão inicial, que é a primeira a se manifestar;

NIC II – são aquelas lesões moderadas, que estão no meio do caminho entre inicial e grave;

NIC III – lesão avançada, que na grande maioria das vezes poderá progredir para câncer de colo uterino.

### **Como procurar estas lesões?**

Existem várias maneiras de identificar estas lesões. Vamos aqui lhe falar sobre as três que realizamos em nosso ambulatório:

- 1) Exame de Papanicolau (também conhecido como “citopatológico de colo uterino” ou “preventivo”) – é o exame que a maioria das mulheres realiza em consultórios médicos, quando é coletado material do colo do útero e analisado em laboratório, para ver se não existem alterações em suas células.
- 2) Inspeção de colo de útero – neste exame, aplicamos dois líquidos reagentes sobre o colo do útero; caso exista alguma lesão no colo, estes líquidos tornam esta lesão mais aparente permitindo ao médico identificá-la.
- 3) Pesquisa do HPV (também conhecida como “hibridização”) – este exame procura identificar a presença do vírus HPV pois, como falamos antes, ele está associado a lesões precursoras e ao próprio câncer de colo uterino; neste exame coletamos material do colo uterino e realizamos a pesquisa do HPV; este exame não costuma ser realizado normalmente em ambulatórios pelo seu custo.

### **Se algum exame for alterado, o que fazer?**

Em primeiro lugar, os testes anteriores eram apenas de rastreio. Ou seja, identificam apenas as mulheres que possuem risco de terem alguma lesão. Se algum teste destes (exame de Papanicolau, inspeção de colo de útero ou pesquisa do HPV) der positivo, a paciente realizará um exame confirmatório chamado COLPOSCOPIA. A colposcopia é o exame do colo uterino através de potentes lentes de aumento que

confirmará ou não as lesões. Na presença de alguma lesão suspeita, é realizada a biópsia do local alterado e, com esta amostra, temos o diagnóstico definitivo na maioria dos casos.

**O que é o projeto em que você está fazendo parte?**

Trata-se de um projeto dividido em duas partes. Na primeira parte, que será executada durante um ano, estaremos rastreando cerca de 3000 mulheres para câncer de colo uterino ou lesões precursoras. Para sabermos se você possui alguma lesão, serão oferecido o exame de Papanicolau e inspeção de colo uterino. Para algumas pacientes também será oferecida a pesquisa do HPV. As pacientes que possuírem exames normais receberão alta do nosso ambulatório no primeiro ano, sendo orientadas a fazer a revisão ginecológica e o exame de Papanicolau anualmente. A segunda parte do projeto inclui as pacientes que apresentarem exames alterados neste rastreamento. Estas serão tratadas e observadas por mais dois anos em nosso ambulatório de pesquisa, após, serão encaminhadas ao ambulatório normal da ginecologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre ou, se necessário, a outro centro especializado de atendimento. Este acompanhamento será de acordo com modelos médicos aceitos mundialmente. Não estaremos submetendo você a nenhum procedimento diferente ou experimental.

**Qual o sigilo da pesquisa?**

**Os dados coletados nesta pesquisa são de interesse médico e em nenhum momento seu nome será revelado a outras pessoas que não fazem parte de nosso grupo. Quando os dados forem apresentados em revistas e jornais médicos, sua identidade será mantida no sigilo.**

**Sinta-se à vontade para decidir sobre sua participação. Caso não deseje participar, em nenhum momento isto prejudicará seu atendimento futuro neste hospital. Caso deseje participar, assine abaixo. Desde já, grato pela atenção.**

Assinatura: \_\_\_\_\_

Responsável pelo termo: .....

Assinatura: \_\_\_\_\_

Paciente: .....

Assinatura: \_\_\_\_\_

Responsável (se menor que 18 anos): .....

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/200\_\_

Pesquisador responsável: Dr. Paulo Naud - Telefone para contato: 3316.8703

\* ENTREGAR UMA VIA À PACIENTE

## **ANEXO 2 – FORMULÁRIO DE REGISTRO DE DADOS**

## REVISÕES COLPOSCÓPICAS

Nome \_\_\_\_\_ Nro de identificação

Data da biópsia: \_\_/\_\_/\_\_ Observador [1] [2] [3]

### Zona de transformação:

- [1] totalmente ectocervical
- [2] componente endocervical, mas visível satisfatoriamente
- [3] componente endocervical, não visível satisfatoriamente

### Achado colposcópico na zona de transformação:

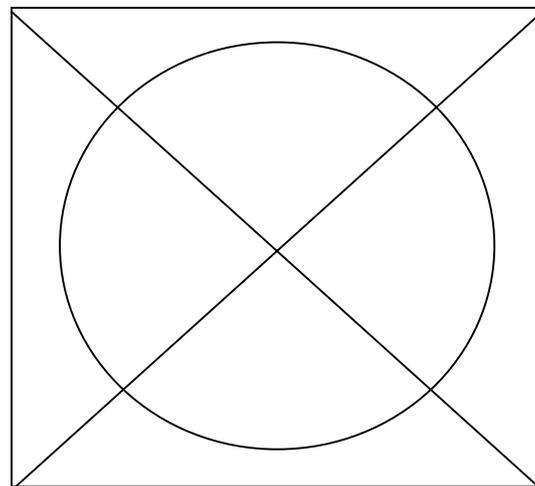
- [1] sim
- [2] não

### Está associado a outros achados com exceção de área iodo negativa?

- [1] sim
- [2] não

### Bordas externas:

- [1] definidas
- [2] indefinidas



Tamanho do achado colposcópico em relação a toda área visível do colo: \_\_\_\_\_%

Tamanho do conjunto de achados em relação a toda área visível do colo: \_\_\_\_\_%

### Achado colposcópico:

- |                         |                        |
|-------------------------|------------------------|
| [1] EAB plano           | [2] EAB denso          |
| [3] Mosaic fino         | [3] Mosaic grosseiro   |
| [5] Pont. fino          | [6] Ponti. grosseiro   |
| [7] Iodo parc.+         | [8] Iodo negativo      |
| [9] Vasos atípicos      | [10] Condiloma         |
| [11] Ceratose           | [12] Erosão            |
| [13] Inflamação-colpíte | [14] Atrofia           |
| [15] Pólipo             | [16] Carcimoma invasor |
| [17] Normal             |                        |

### Possui teste de Schiller positivo?

- [1] sim
- [2] não

### Impressão:

- [1] alterações benignas
- [2] baixo grau
- [3] alto grau
- [4] câncer

### Resultado da biópsia:

---

---

---