

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

FOTOGRAFIA CERVICAL DIGITAL: UMA ALTERNATIVA À COLPOSCOPIA

ELISE DE CASTRO HILLMANN

Porto Alegre

2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

FOTOGRAFIA CERVICAL DIGITAL: UMA ALTERNATIVA À COLPOSCOPIA

ELISE DE CASTRO HILLMANN

Orientador: Prof. Dr. José Geraldo Lopes Ramos

Co-Orientador: Prof. Dr. Omar Moreira Bacha

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação  
em Medicina: Ciências Médicas, UFRGS, como  
requisito para obtenção do título de Doutor

Porto Alegre

2015

## CIP - Catalogação na Publicação

de Castro Hillmann, Elise

Fotografia Cervical Digital: uma alternativa à colposcopia / Elise de Castro Hillmann. -- 2015. 116 f.

Orientador: José Geraldo Lopes Ramos.  
Coorientador: Omar Moreira Bacha.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2015.

1. Fotografia Digital. 2. Colposcopia. 3. Lesão intraepitelial cervical. 4. Cervicografia. 5. Rastreamento. I. Lopes Ramos, José Geraldo, orient. II. Moreira Bacha, Omar, coorient. III. Título.

## **Banca Examinadora**

Prof. Dr. Helena Von Eye Corleta

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

Univesidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Eduardo Pandolfi Passos

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

Univesidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Suzana Arenhart Pessini

Serviço de Ginecologia do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Prof. Dr. Luciano Serpa Hammes

Superintendente de Educação, Pesquisa e Responsabilidade Social do Hospital Moinhos de Vento

“What it boils down to is one percent inspiration  
and ninety-nine percent perspiration.”

Thomas Edison

Ao meu avô e a minha filha,  
minha maior perda e o meu maior presente nesses 4 anos.

## **Agradecimentos**

Ao Prof. Dr. José Geraldo, meu orientador, por todo seu apoio e confiança, principalmente por ter me aceito sob sua orientação no momento em que mais precisei. Muito obrigada por poder contar com suas orientações em momentos de tantas escolhas.

Ao Prof. Dr. Omar Moreira Bacha, meu co-orientador, pelo seu apoio, respeito e confiança. Obrigada por acreditar em mim. Não tenho palavras para descrever como mudaste a minha vida, mas espero que saibas como sou grata. *Je me souviens.*

Às pacientes que me auxiliaram a realização destas pesquisas. Muitas estavam passando por momentos de grande stress, mas pensando no bem maior aceitaram contribuir para a ciência. São atitudes como esta que levarão a humanidade à grandes descobertas. Obrigada pela confiança.

Ao PPGCM pela oportunidade de realização deste trabalho multidisciplinar. É através da troca de conhecimentos que enriquecemos.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sua equipe de funcionários é como uma grande família. Um agradecimento especial à equipe de oncogenital e aos funcionários da Zona 6.

À Capes pela bolsa de doutorado sanduíche que oportunizou meu estágio no exterior.

Ao CNPq pela bolsa de doutorado.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul por toda a minha formação. Da graduação ao doutorado, ensino gratuito e de qualidade.

Ao Hospital do Câncer de Barretos pela oportunidade de conhecer e trabalhar com uma instituição exemplar dedicada à prevenção e o tratamento do câncer.

Ao Hôpital Charles Le Moyne, especialmente ao departamento de Ginecologia e ao Centro de Pesquisa Clínica, pela maravilhosa acolhida.

Aos Profs. Dr. Michel Roy, Dr. Gaetan Paris e Dr. Victor Nizard pelo auxílio na realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Ricardo dos Reis, por todos os ensinamentos, mesmo os não gineco-científicos. És um modelo de profissional. Um exemplo de pessoa perante os novos desafios da vida.

Ao Prof. Dr. Waldemar Rivoire por todos ensinamentos passados. És parte da história colposcópica mundial, obrigada por compartilhar tantas histórias.

À Enf. Luciana Dezorzi pela tua amizade, inspiração e energia. Tuas palavras me transmitiram sempre muita tranquilidade e sabedoria em momentos turbulentos. Tua luz é contagiante. Tua dedicação às pacientes é exemplar.

À Miréia Sulzbach por toda ajuda nesta jornada. Aprendi muito contigo. Esse trabalho não aconteceria se não destes o empurrão inicial importando a câmera usada neste estudo.

L'atelier des mots obrigada por aceitarem o desafio de me ensinar francês e sempre ajudar na tradução dos termos mais esquisitos que vocês já ouviram falar. *Oui, on parle français!*

À Patrícia Miraglia Bacha pela amizade e por todas palavras de incentivo.

À minha família por todo apoio, incondicional, sempre. Não importando o tamanho do desafio, nem a dificuldade do momento, minha família sempre esteve presente me apoiando e incentivando a seguir em frente.

À minha filha, Louise, por deixar a mamãe seguir pesquisando até o fim da gestação, por não chutar muito durante os congressos, por esperar pacientemente a mamãe terminar de ler aquele parágrafo antes do mamá, por tentar dormir enquanto a mamãe trabalhava na estatística, por ser o bebê mais compreensivo do mundo!

Ao Alexandre Rodrigues Chaves, amor da minha vida, meu grande companheiro e incentivador. Obrigada pelo apoio, por todos empurrões e noites em claro. Embarcaste comigo neste desafio, nunca soltaste a minha mão, sempre acreditaste em mim (mesmo quando eu mesma não acreditava), espero retribuir a altura. Comemoraremos o final de mais esta etapa juntos.

## Resumo

**Background:** A maioria dos métodos de rastreamento do câncer de colo de útero depende da colposcopia para a confirmação do diagnóstico. A colposcopia sofre com a falta de disponibilidade, a necessidade de longos deslocamentos por parte das pacientes e longas filas de espera. **Objetivo:** Avaliar o desempenho da Fotografia Cervical Digital como um método alternativo à colposcopia. **Método:** Foram realizadas colposcopias e Fotografias Digitais Cervicais em 228 pacientes. As Fotografias Digitais Cervicais foram avaliadas através da internet por três colposcopistas experientes. A concordância entre os métodos foi calculada através de Kappa e as porcentagens de concordância. Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia diagnóstica foram calculados para a colposcopia e a Fotografia Cervical Digital. A histologia foi utilizada como padrão-ouro. **Resultados:** A Fotografia Cervical Digital e a colposcopia concordaram em 89,9% dos casos ( $K=0,588$ ). A Fotografia Cervical Digital e a colposcopia apresentaram desempenhos comparáveis, a sensibilidade foi de 52,5% e 35,0%, a especificidade de 91,86% e 91,28%, o valor preditivo positivo de 60,0% e 48,3%, valor preditivo negativo de 89,3% e 85,8%, e a acurácia diagnóstica de 84,4% e 80,7%, respectivamente. **Conclusão:** A Fotografia Cervical Digital é um método alternativo promissor à colposcopia.

### PALAVRAS CHAVE

Fotografia Cervical Digital, colposcopia, câncer de colo uterino, neoplasia intraepitelial, rastreamento, cervicografia digital, avaliação digital.

## Abstract

**Background:** Most cervical cancer screening methods relies on colposcopy to confirm the diagnosis. Colposcopy suffers from the lack of availability, long patients' displacement and waiting times. **Objective:** Evaluate the performance of the Cervical Digital Photography as an alternative method to colposcopy. **Methods:** Colposcopy and Cervical Digital Photography were performed in 228 women. The Cervical Digital Photographs were evaluated through internet by 3 colposcopy experts. The agreement between methods was calculated with kappa and percentages of agreement. Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and diagnostic accuracy were calculated for colposcopy and Cervical Digital Photography. Histology was the gold standard. **Results:** Cervical Digital Photography and colposcopy agreed in 89.9% of the cases ( $K=0.588$ ). Cervical Digital Photography and colposcopy had comparable performances, sensitivity was 52.5% and 35.0%, specificity was 91.86% and 91.28%, positive predictive value was 60.0% and 48.3%, negative predictive value was 89.3% and 85.8%, and diagnostic accuracy was 84.4% and 80.7%, respectively. **Conclusion:** Cervical Digital Photography is a promising alternative method to colposcopy.

### KEYWORDS

Cervical Digital Photography; colposcopy; cervical cancer; CIN; LSIL; HSIL; screening; digital cervicography; digital evaluation.

## Lista de Tabelas

Tabela 1. Porcentagem de distribuição de novos casos em mulheres, no Canadá, 2014. (Adaptado de Canadian Cancer Statistics 2014) .....	8
Tabela 2. Comparação de nomenclaturas utilizadas na descrição de lesões cervicais .....	11
Tabela 3. Regressão, Persistência e progresso das neoplasias intraepiteliais cervicais (Adaptado de Ostor, 1993) .....	11
Tabela 4. Comparação das nomenclaturas e características dos métodos visuais (adaptado de Wright, 2002) .....	18
Tabela 5. Resultados dos estudos que utilizaram a inspeção visual com ácido acético como método de rastreio para a detecção de LIEAG e câncer (adaptado de Wright, 2002) .....	20
Tabela 6. Resultados da redução da incidência e da mortalidade (adaptado de Sankaranarayanan, 2007) .....	22
Tabela 7. Comparação do desempenho de diferentes métodos de colposcopia (Estudos de Ferris et al) .....	33
Tabela 8. Comparação dos estudos de avaliação do desempenho da Fotografia Cervical Digital.....	38

## Lista de Figuras

Figura 1. Modelo esquemático da estratégia de busca (termos gerais) .....	5
Figura 2. Modelo esquemático da estratégia de busca (termos específicos).....	6
Figura 3. Taxas de incidência mundial do câncer cervical por 100.000 mulheres (de todas as idades) (adaptado de World Health Organization, 2012).....	7
Figura 4. Representação espacial das taxas brutas de incidência da neoplasia maligna de colo do útero, por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2014 .	9
Figura 5. Progresso do epitélio normal ao câncer invasivo (adaptado de Rivoire, 2006).....	10
Figura 6. Gráfico de redução da incidência do câncer cervical no grupo intervenção, por anos (adaptado de Sankaranarayanan, 2007).....	22
Figura 7. Representação esquemática da colposcopia digital (adaptado de Shafi, 1995).....	28
Figura 8. Nikon Coopix 5400 (câmera utilizada no estudo de Cremer, 2005).....	35
Figura 9. Canon 350D (câmera utilizada no estudo de Chen, 2008).....	35
Figura 10. Sony Mavica FD71 (câmera utilizada no estudo de Bomfim-Hyppólito, 2006).....	36
Figura 11. Sony DSC-W35 (câmera utilizada no estudo de Khodakarami, 2011)	37
Figura 12. Sony cybershot W120 (câmera utilizada no estudo de Hillmann, 2013) .....	38

## Lista de Abreviaturas

AGC	Atipias de células glandulares ( <i>atypical glandular cells</i> )
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASC-H	Atipias de significado indeterminado em células escamosas não podendo excluir alto grau ( <i>atypical squamous cells cannot exclude HSIL</i> )
ASC-US	Atipias de significado indeterminado em células escamosas ( <i>atypical squamous cells of undetermined significance</i> )
CD	<i>Compact disc</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico ( <i>deoxyribonucleic acid</i> )
DVD	<i>Digital video disc</i>
DVI	Inspeção visual direta ( <i>direct visual inspection</i> )
EAD	Educação a distância
FCD	Fotografia Cervical Digital
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HD	Disco rígido ( <i>hard drive</i> )
HIV	Vírus da imunodeficiência humana ( <i>human immunodeficiency virus</i> )
HPV	Papilomavírus humano ( <i>human papillomavirus</i> )
HSIL	<i>High grade squamous intraepithelial lesion</i>
IC 95%	Intervalo de Confiança 95%
IFCPC	International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IVD	Inspeção Visual Direta
JEC	Junção escamo-colunar
LEEP	Procedimento de excisão eletrocirúrgica com alça ( <i>loop electrosurgical excision procedure</i> )
LSIL	<i>Low grade squamous intraepithelial lesion</i>
LIEAG	Lesão intraepitelial escamosa de alto grau ( <i>high grade squamous intraepithelial lesion - HSIL</i> )
LIEBG	Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau ( <i>low grade squamous intraepithelial lesion - LSIL</i> )
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical
OMS	Organização Mundial da Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
VIA	Inspeção visual com ácido acético ( <i>visual inspection with acetic acid</i> )
VILI	Inspeção visual com lugol ( <i>visual inspection with Lugol's iodine</i> )

## Sumário

1. Introdução.....	4
2. Revisão da literatura .....	5
2.1. Estratégias para localizar e selecionar as informações .....	5
2.2. Epidemiologia.....	7
2.3. Lesões pré-malignas do colo uterino .....	9
2.4. Rastreamento do câncer de colo do útero.....	13
2.5. Exame de Papanicolaou .....	14
2.6. Métodos visuais.....	17
2.6.1. Downstaging.....	19
2.6.2. VIA E VILI.....	19
2.6.3. Especuloscopia.....	23
2.6.4. Cervicografia.....	23
2.7. A colposcopia.....	25
2.7.1. Colposcopia digital .....	28
2.7.2. Colposcopia no Brasil .....	30
2.7.3. Colposcopia no Canadá .....	30
2.8. Telemedicina.....	31
2.8.1. Telecolposcopia .....	32
2.8.2. Fotografia Cervical Digital .....	33
3. JUSTIFICATIVA.....	39
4. OBJETIVOS.....	40
4.1. Objetivo geral .....	40
4.2. Objetivos secundários.....	40
5. Referências bibliográficas da revisão.....	41
6. ARTIGO 1 EM INGLÊS.....	53

6.1. Introduction .....	55
6.2. Methods.....	56
6.3. Results .....	58
6.4. Discussion.....	59
6.5. Conclusion .....	61
6.6. Tables and Figures .....	63
6.7. References.....	69
7. ARTIGO 2 EM INGLÊS.....	71
7.1. Introduction .....	73
7.2. Methods.....	73
7.3. Results .....	77
7.4. Discussion.....	81
7.5. Conclusion .....	84
7.6. References.....	85
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	88
9. PERSPECTIVAS .....	93
10. ANEXOS.....	94
10.1. ANEXO I.....	94
10.1.1. MATERIAL E MÉTODOS.....	94
10.1.1.1. Delineamento .....	94
10.1.1.2. Amostra .....	94
10.1.1.3. Critérios de inclusão .....	94
10.1.1.4. Critérios de exclusão .....	95
10.1.1.5. Medidas e Metodologia .....	95
10.1.1.6. Análise estatística .....	96
10.1.2. QUESTÕES ÉTICAS .....	97
10.2. ANEXO II.....	98
10.2.1. Ficha de coleta de dados (em francês).....	98
10.3. ANEXO III .....	99
10.3.1. Ficha colposcópica (em francês).....	99

10.4.	ANEXO IV.....	100
10.4.1.	Formulário eletrônico de avaliação da Fotografia Cervical Digital (francês).....	100
10.5.	ANEXO V.....	103
10.5.1.	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (francês).....	103
10.5.2.	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (inglês).....	107
10.6.	ANEXO VI.....	111
10.6.1.	Fotografias Cervicais Digitais.....	111
10.6.1.1.	Casos normais/benignos (concordância entre histologia/colposcopia/fotografia).....	111
10.6.1.2.	Casos LSIL (concordância entre histologia/colposcopia/fotografia)	112
10.6.1.3.	Casos HSIL (concordância entre histologia/colposcopia/fotografia)	114
10.6.1.4.	Caso câncer (concordância entre histologia/colposcopia/fotografia)	116

## 1. Introdução

O câncer de colo de útero é o terceiro mais incidente entre mulheres no mundo e a sétima neoplasia mais incidente no geral. Sua mortalidade geral é de 50%, sendo responsável por cerca de 266.000 mortes em 2012, em que 85% delas ocorreram em países em desenvolvimento (1). Apesar de sua incidência continuar diminuindo, o rastreamento do câncer de colo uterino segue sendo um desafio tanto em países desenvolvidos, como em desenvolvimento (2, 3).

O rastreamento primário por citologia, também chamado de exame Papanicolaou, é o método mais utilizado no mundo(4). Porém, esse método depende da utilização de outros exames para a confirmação do diagnóstico. A colposcopia é um exame chave no sistema de rastreamento do câncer de colo do útero, no entanto, ele não é amplamente disponível nem em países desenvolvidos, nem em países em desenvolvimento (5, 6).

Novos métodos de rastreamento têm sido intensamente investigados nas últimas décadas (7-17). Os guidelines de manejo de alteração citológicas também sofrem constantes mudanças, principalmente após as descobertas relacionadas aos subtipos de HPV de alto risco para lesões cervicais (18-22).

O desafio do exame colposcópico é como oferecê-lo ampla e adequadamente a todas as mulheres que o necessitam. Independente do método de rastreio primário utilizado, a colposcopia é o exame que proporciona a realização de biópsias e tratamentos guiados. Apesar da incidência do câncer de colo uterino diminuir, a demanda pelo exame colposcópico segue em alta, pois ele faz parte de todos os guidelines de manejo de alterações cervicais (19, 20, 23, 24).

O desenvolvimento de um método que proporciona uma investigação cervical colposcópica a distância pode auxiliar no rastreamento do câncer de colo do útero, independente do método de rastreamento primário ou do nível de desenvolvimento do país em que este novo método for aplicado.

A Fotografia Cervical Digital (FCD) é um método alternativo de avaliação cervical. Alguns autores vêm investigado este método como uma alternativa ao exame de Papanicolaou (9, 25-29). Poucos autores investigaram este método como uma alternativa ao exame colposcópico (30).

Este estudo buscou avaliar o desempenho da Fotografia Cervical Digital como um método alternativo à colposcopia.

## 2. Revisão da literatura

### 2.1. Estratégias para localizar e selecionar as informações

A revisão de literatura foi focalizada nas estratégias alternativas para o rastreamento do câncer de colo do útero, especificamente na Fotografia Cervical Digital. As buscas foram realizadas nas bases de dados: Pubmed, Bireme (LILACS, IBECs, MEDLINE, Biblioteca Cochrane, SciELO), LUME (Repositório Digital – Dissertações e Teses UFRGS), Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações, Google Scholar e livros-texto. Artigos citados pelos artigos selecionados também foram incluídos de acordo com sua relevância. As diretrizes e os seguintes sites também foram revisados: <http://www.inca.gov.br/>, <http://www.cancer.ca/>, <http://www.colposcopia.org.br/>, <http://sogc.org/scc/>, <http://www.asccp.org/>.

As palavras-chave utilizadas foram: *cervical cancer, screening, in developing countries, digital photography, digital cervicography, cervicography*. Combinações entre os termos foram utilizadas para a melhor seleção dos artigos. O modelo esquemático da estratégia de busca é apresentado nas figuras abaixo (Figuras 1 e 2).

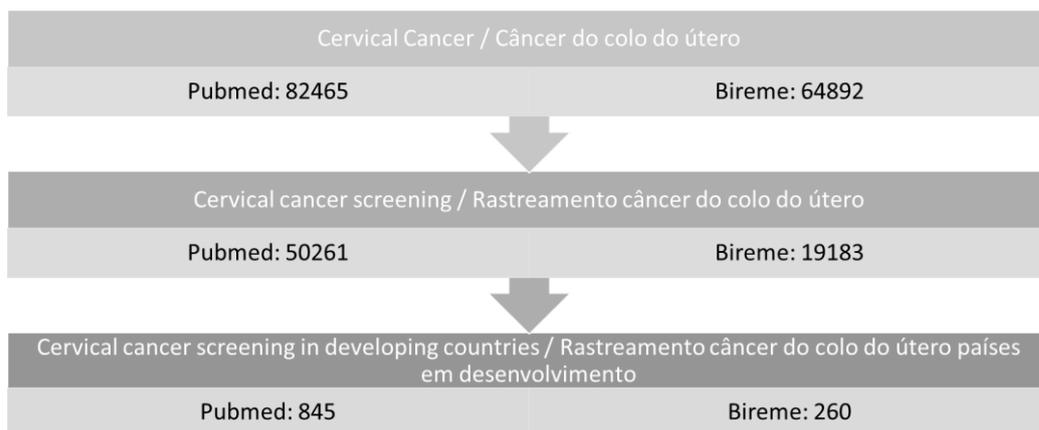
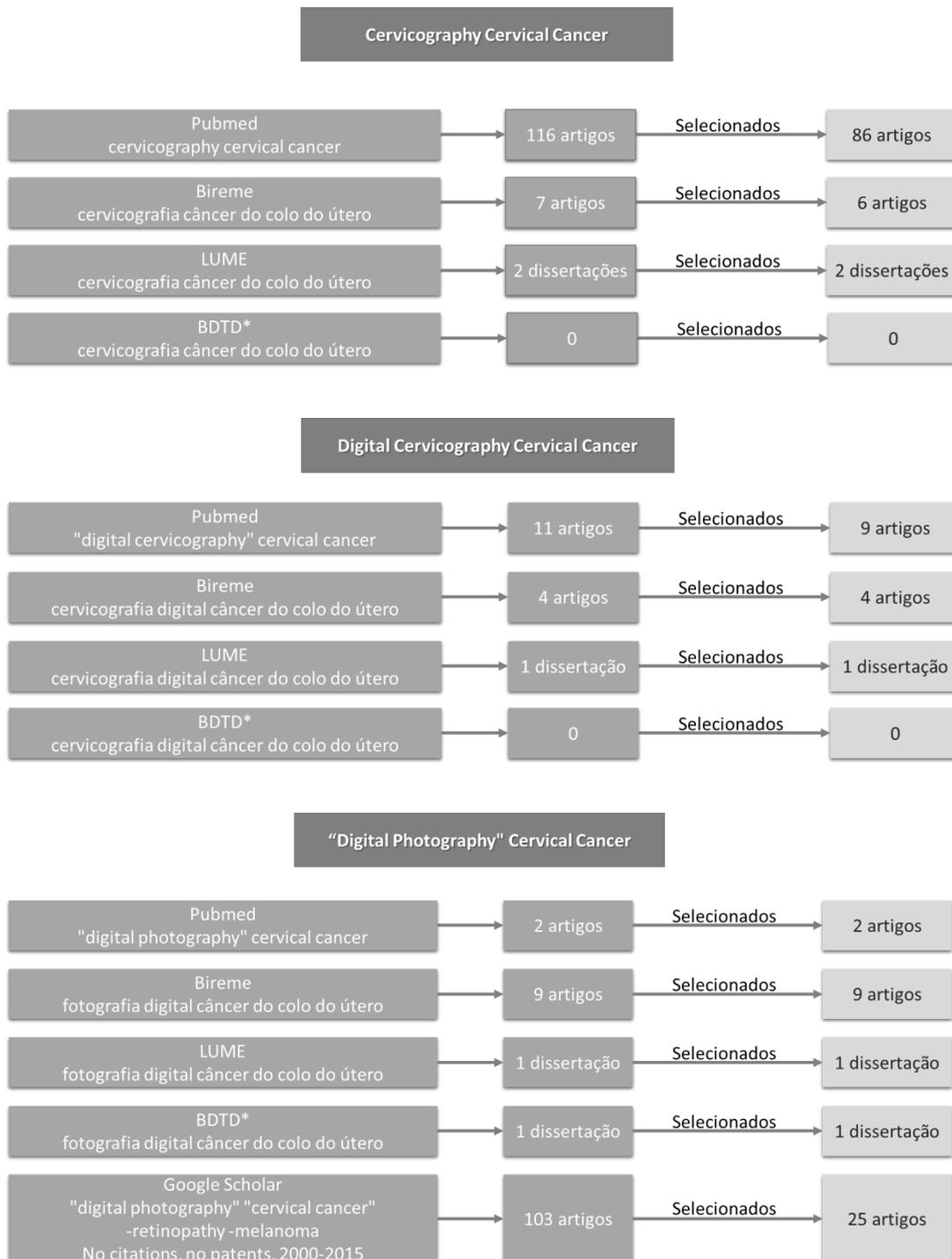


Figura 1. Modelo esquemático da estratégia de busca (termos gerais)



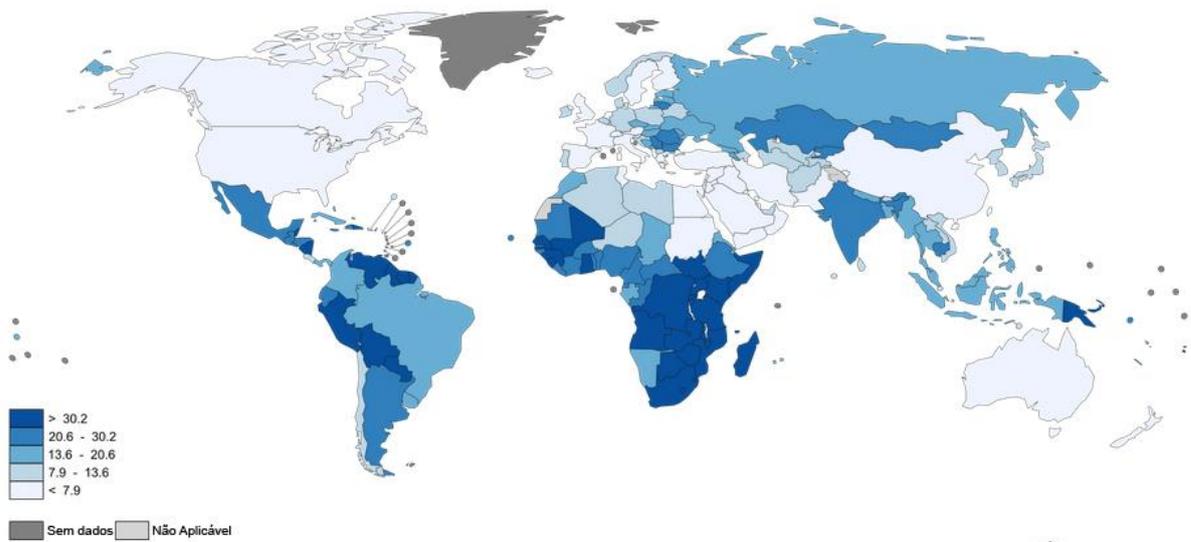
\* BDTD= Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (<http://bdttd.ibict.br>)

**Figura 2. Modelo esquemático da estratégia de busca (termos específicos)**

## 2.2. Epidemiologia

O câncer de colo uterino é um grande problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Sua incidência recentemente caiu da segunda para a quarta neoplasia que mais afeta mulheres no mundo todo, somente sendo ultrapassado pelo câncer de mama, colorretal e pulmão. Corresponde a terceira maior causa de mortalidade de mulheres. Atualmente, cerca de meio milhão de mulheres são acometidas pela doença a cada ano e, destas, 50% morrem. Esta patologia ocasiona, em muitos países menos desenvolvidos, mais perda de anos-vida do que qualquer outro tumor (1, 31, 32).

As mais altas taxas de incidência do câncer do colo do útero são observadas em países em desenvolvimento, indicando uma forte associação desse tipo de câncer com as condições de vida precária, com os baixos índices de desenvolvimento humano, com a ausência ou fragilidade das estratégias de educação comunitária (promoção e prevenção em saúde) e com a dificuldade de acesso a serviços públicos de saúde para o diagnóstico precoce e o tratamento das lesões precursoras (ver Figura 3). Em muitos países em desenvolvimento, o câncer de colo uterino é ainda mais prevalente que o câncer de mama, sendo a primeira causa de morte (32, 33). Segundo a OMS, 85% de todos os casos de câncer de colo uterino encontra-se em países em desenvolvimento, principalmente nas regiões da América do Sul, América Central e Leste Africano (1).



**Figura 3. Taxas de incidência mundial do câncer cervical por 100.000 mulheres (de todas as idades) (adaptado de World Health Organization, 2012)**

Apesar das altas taxas de mortalidade, o câncer de colo de útero é um dos cânceres com o maior potencial de prevenção e cura quando diagnosticado precocemente, ficando atrás apenas do câncer de pele (34).

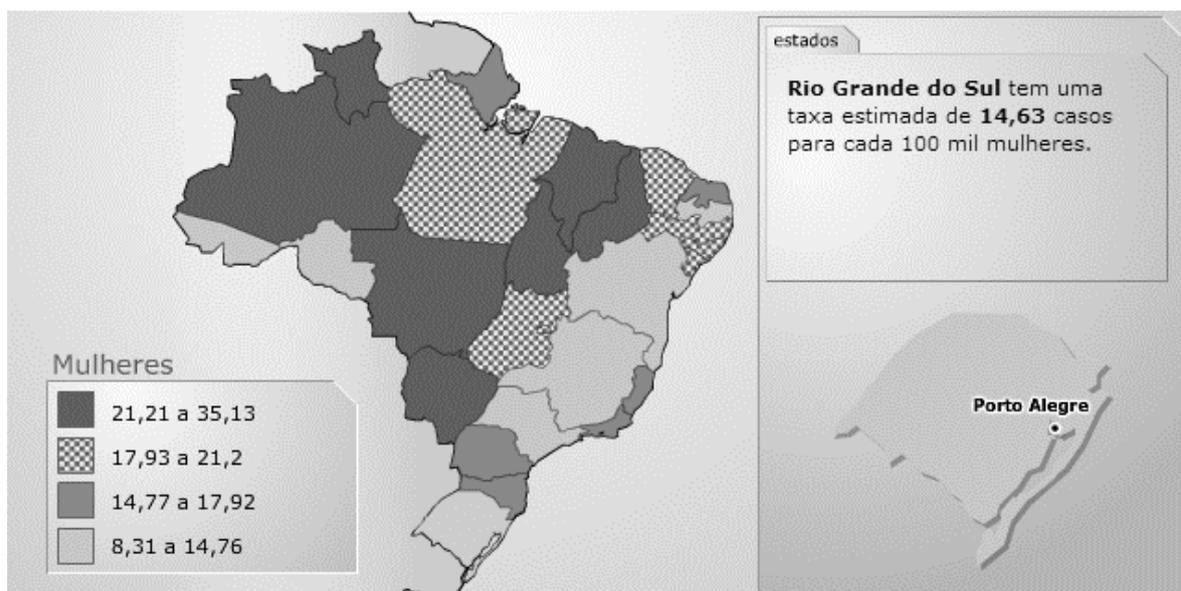
No Canadá, o câncer é a principal causa de morte, tanto para homens como para mulheres, alcançando quase 30% dos casos, seguido por doenças cardiovasculares. A probabilidade de uma mulher desenvolver câncer ao longo da sua vida é de 41%(35). No Canadá, o câncer de colo de útero é o 13º em incidência entre mulheres (ver Tabela 1) e o 17º em mortalidade. A morbimortalidade do câncer cervical tem diminuído significativamente, nos últimos 30 anos, no Canadá. Conforme a estatística publicada em 2014, estava previsto para este ano 7,5 casos de câncer de colo uterino diagnosticados a cada 100 000 mulheres, e 1,6/100 000 de mortes por esse tumor. Dos 1450 novos casos de câncer de colo uterino no Canadá, em 2012, é estimado que 290 serão diagnosticados no estado do Québec, apenas atrás do estado de Ontário (550 novos casos) (35).

**Tabela 1. Porcentagem de distribuição de novos casos em mulheres, no Canadá, 2014. (Adaptado de Canadian Cancer Statistics 2014)**

Local	%
Mama	26,1%
Pulmão	13,3%
Colorectal	11,6%
Corpo do útero	6,4%
Tireóide	4,9%
Non-Hodkin linfoma	3,9%
Melanoma	3,2%
Ovário	2,9%
Leucemia	2,7%
Pâncreas	2,5%
Rim	2,4%
Bexiga	2,1%
Colo do útero	1,6%

Algumas características foram identificadas, como específicas no Canadá, como de maior risco para o câncer de colo uterino: baixo status sócio-econômico, minoridade visível, comunidades ameríndias e mulheres imigrantes. Alguns estudos mostraram a falta de informação em relação ao câncer de colo uterino, a dificuldade de comunicação (barreiras linguísticas), e outros tabus como favorecedores da maior incidência do câncer de colo do útero entre esses grupos. (5, 36-41)

No Brasil, as taxas de incidência do câncer do colo do útero também têm diminuído, porém não tão significativamente como no Canadá. O câncer de colo de útero é o quarto tipo mais comum entre mulheres no Brasil. De acordo com a última estimativa do INCA, em 2014 eram esperados 15,33 novos casos para cada 100 000 mulheres. No Rio Grande do Sul eram esperados 14,63 novos casos por 100.000 mulheres, em 2014 (ver Figura 4). (42) O Ministério da Saúde relata que a incidência de câncer de colo do útero surge na faixa etária de 20 a 29 anos e o seu risco aumenta rapidamente até a faixa etária de 45 a 49 anos (pico de incidência). A taxa de sobrevivência média estimada em países em desenvolvimento é menor quando comparada a países desenvolvidos (41% *versus* 51%-66% após cinco anos), principalmente devido ao fato de as pacientes em países em desenvolvimento geralmente serem diagnosticadas em estágios mais avançados da doença. A taxa de sobrevivência média mundial estimada é de 49% (42).



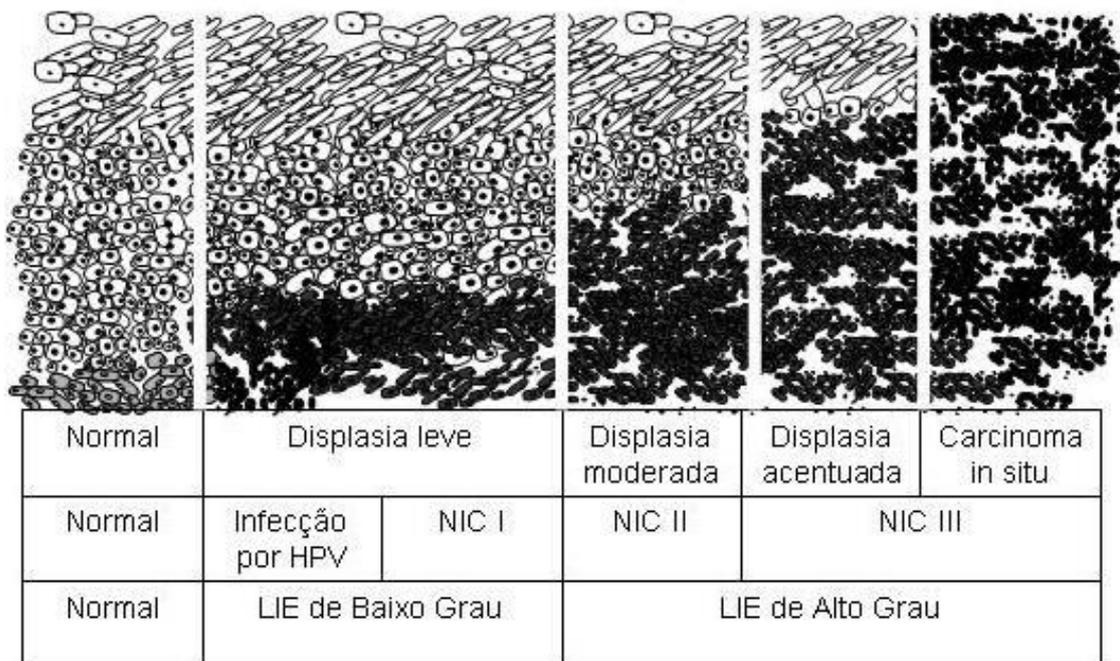
**Figura 4. Representação espacial das taxas brutas de incidência da neoplasia maligna de colo do útero, por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2014**

### 2.3. Lesões pré-malignas do colo uterino

O câncer de colo uterino é uma doença que se caracteriza pela evolução lenta, iniciando em estágios pré-malignos, denominados de neoplasia intraepitelial cervical (NIC), até a doença chegar à forma invasora.

A neoplasia intraepitelial cervical (NIC), também chamada de lesão intraepitelial escamosa (*LIE*), constitui-se na lesão precursora do câncer de colo uterino. Essa lesão tem características morfológicas atípicas na sua aparência celular, como a diferenciação, a

estratificação e a maturação, em que as anormalidades nucleares incluem uma maior relação núcleo-citoplasma, hiper cromasia, pleiomorfismo nuclear e a discariose. Tanto o número de figuras mitóticas quanto o seu posicionamento em relação à superfície do epitélio são importantes para avaliar a gravidade da lesão: quanto maior o número e mais superficiais as mitoses, mais grave é a lesão. As NICs podem afetar as criptas glandulares, assim como a superfície epitelial (Figura 5) (34, 43).



**Figura 5. Progresso do epitélio normal ao câncer invasivo (adaptado de Rivoire, 2006)**

As lesões cervicais pré-invasoras possuem nomenclaturas distintas e são divididas de diferentes maneiras pela citologia, exames visuais (como a colposcopia, inspeção visual, cervicografia, fotografia cervical digital, etc), e pela histologia. No entanto, a importância clínica está na diferenciação entre achados normais, de baixo grau, alto grau e câncer invasor. As diferentes nomenclaturas podem ser comparadas na Tabela 2 (44, 45). Nos últimos anos, a nomenclatura histológica foi revista pelo Colégio Americano de Patologistas e pela Sociedade Americana para Colposcopia e Patologia Cervical, esses recomendaram que a utilização dos termos de “lesão escamosa intraepitelial de baixo grau” e “lesão escamosa intraepitelial de alto grau” também sejam adotados pela histologia, na busca de facilitar a correlação dos achados (46). A nomenclatura colposcópica está em constante mudança na busca de melhor descrever seus achados e correlacioná-los aos achados histológicos (45, 47-49). O estudo da adequação desta nomenclatura já foi, inclusive, objeto de estudo de dissertação de mestrado deste Programa de Pós-Graduação, pelo Dr. Luciano Serpa Hammes, em 2004 (50).

**Tabela 2. Comparação de nomenclaturas utilizadas na descrição de lesões cervicais**

	Citologia	Exames Visuais	Histologia
Normal	Normal	Achados colposcópicos normais	Normal
Baixo Grau	Lesão Intraepitelial de Baixo Grau (LSIL)	Achados colposcópicos de grau menor	Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) I  Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) II
Alto Grau	Lesão Intraepitelial de Alto Grau (HSIL)	Achados colposcópicos de grau maior	Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) III
Câncer	Carcinoma epidermóide invasor / Adenocarcinoma invasor	Suspeita de Invasão	Carcinoma epidermóide invasor / Adenocarcinoma invasor

O famoso estudo de Ostor, 1993, descreveu a história natural da neoplasia intraepitelial cervical, estabelecendo as taxas esperadas de regressão, persistência e progressão de para invasão (Tabela 3) (51). Outros estudos apresentam taxa de regressão de NIC I de até 88% (52, 53).

**Tabela 3. Regressão, Persistência e progresso das neoplasias intraepiteliais cervicais (Adaptado de Ostor, 1993)**

	Regresso	Persistência	Progresso para invasão
NIC I	57%	32%	1%
NIC II	43%	35%	5%
NIC III	32%	56%	12%

A NIC I é a primeira na escala de gravidade das lesões intraepiteliais; possui alta taxa de regressão espontânea e raramente progride até a forma de um câncer invasivo. Já pacientes com NIC II progredirão em maior proporção para NIC III, embora algumas lesões regridam. A NIC III é o estágio mais grave da lesão precursora antes de se tornar uma lesão invasora (34, 51).

O câncer invasivo geralmente estará presente a partir dos 45 anos, o que torna a faixa entre 30 e 35 anos ideal para o rastreamento, pois a maior parte das lesões menores (atipias, coilocitoses e NIC I) já terão regredido, permanecendo apenas as lesões de alto grau (NIC II e III) com maior potencial maligno (54).

O rastreamento de lesões intraepiteliais é tão importante quanto o rastreio do câncer cervical, afinal, cerca de 80% dos cânceres cervicais primários surgem de displasias escamosas de alto grau já existentes. Quanto aos subtipos de cânceres cervicais invasivos podemos dizer que 20% são adenocarcinomas, porém em diversos países em desenvolvimento a proporção dos adenocarcinomas tem aumentado em relação aos carcinomas escamosos. Apesar de tipos oncogênicos de papilomavírus humano (HPV) terem sido identificados em adenocarcinomas, o cigarro não está relacionado a esse subtipo. Na maioria dos casos o adenocarcinoma *in situ* é provavelmente a lesão precursora, mas esta não é detectada com a mesma eficiência, pelo exame de Papanicolaou, como as lesões pré-invasivas escamosas. Outros subtipos raros são cânceres adenoescamosos, carcinomas de pequenas células (neuroendócrinos) e os carcinomas de células claras, que somam menos de 5% dos adenocarcinomas (4).

A principal causa do desenvolvimento de lesões intraepiteliais e do câncer cervical é o HPV, pois mais de 90% dos cânceres cervicais de células escamosas contêm o DNA do HPV. Apesar de diversos tipos de HPV estarem associados a neoplasias anogenitais, os tipos que causam os cânceres invasivos são: 16, 18, 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56 e 58. Os tipos de HPV 16 e 18 são os mais relacionados com o câncer de colo uterino, tendo como diferenciação duas unidades transcricionais, E6 e E7 (principais oncogenes), que codificam proteínas essenciais para a replicação viral. Diversos estudos buscam relacionar os subtipos de HPV, com o grau das lesões intraepiteliais, assim como, identificar as taxas de progressão, persistência e regressão relacionadas a cada lesão e subtipo de HPV (4, 21, 53, 55-62).

No entanto, as lesões cervicais causadas pelo HPV do tipo 16 foram as principais relacionadas à progressão para lesões de maior gravidade e se forem seguidas por tempo suficiente aproximadamente 80% progredirão, diferentemente das lesões causadas por outros tipos de HPV (21).

Contudo, a presença do HPV não é suficiente para o desenvolvimento de lesões intraepiteliais, muitas pacientes carregam o vírus, porém não apresentam lesões intraepiteliais cervicais. Para o aparecimento de lesões cervicais são necessários outros fatores associados.

Os fatores de risco para lesões cervicais geralmente eles estão associados ao aumento da exposição da paciente ao vírus HPV e à imunossupressão, podemos citar:

- atividade sexual precoce (iniciada antes dos 16 anos);
- multiplicidade de parceiros sexuais (um número maior do que quatro);
- história de verrugas genitais;
- pacientes imunossuprimidas (grávidas, transplantadas, e outras);
- tabagismo (4, 31, 63, 64).

Hoje, sabe-se que esses diferentes estágios de pré-malignidade 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”, possibilitando que através do diagnóstico precoce das lesões pré-malignas previna-se que estas evoluam para lesões invasoras (65, 66).

#### **2.4. Rastreamento do câncer de colo do útero**

O exame citopatológico é o principal método de rastreio de câncer de colo uterino e suas lesões precursoras, porém ele não é adequado para países de poucos recursos devido ao seu alto custo e manutenção. Nos locais em que são escassos os recursos, materiais e humanos, a ênfase deve ser dada mais à abrangência da cobertura do que à frequência dos exames e a exames mais sensíveis do que a um único teste citológico. Testes mais específicos no rastreio do câncer cervical são mais úteis em locais onde a prevalência da doença é baixa, o que não é o caso do Brasil (7, 14, 27, 54, 67, 68). No entanto, independente do país em estudo, todo método escolhido deve se mostrar custo-efetivo e ser aplicável na sua região. Alguns estudos comprovaram uma custo-efetividade maior de métodos alternativos à citologia, porém sua aplicação era utópica, devido a disponibilidade de profissionais envolvidos nessas metodologias alternativas (69).

É estimada uma redução de cerca de 80% da mortalidade do câncer de colo uterino com a realização do rastreamento de mulheres na faixa etária de 25 a 65 anos com o teste de Papanicolaou, e o respectivo tratamento das lesões necessárias. O que leva o Ministério da Saúde do Brasil a ressaltar a importância de se garantir a organização, a integralidade e a qualidade dos programas de rastreamento, assim como o seguimento das pacientes (24).

O desenvolvimento de uma política de rastreamento do câncer de colo do útero que funcione para qualquer população requer a consideração de diversas variáveis, tais como: a

idade de início e fim do rastreio; a frequência dos exames; manejo do encaminhamento e tratamento das pacientes; métodos de rastreio (54, 70). Infelizmente, nenhum estudo é capaz de considerar todas essas variáveis, portanto, especialistas em saúde pública frequentemente tomam as suas decisões baseadas em modelos matemáticos; estes são capazes de avaliar diferentes estratégias combinando informações sobre a história natural da doença com o desempenho de diferentes métodos de rastreio. Esses modelos podem prover a compreensão através de valores quantitativos e investigar o custo-benefício dos métodos diagnósticos (70).

No Brasil, a atual orientação do Ministério da Saúde, é de que “toda mulher que tem ou já teve atividade sexual deve submeter-se a exame preventivo periódico, especialmente se estiver na faixa etária dos 25 aos 59 anos de idade; inicialmente, um exame deve ser feito a cada ano e, caso dois exames seguidos (em um intervalo de 1 ano) apresentarem resultado normal, o exame pode passar a ser feito a cada três anos“. Apesar desta orientação o Brasil não possui programas organizados de rastreamento do câncer de colo, pois não há um controle das mulheres que realizam os exames e nem da periodicidade com que o fazem (24).

No Canadá, o rastreamento é indicado para mulheres sexualmente ativas após os 21 anos. A indicação é de que o exame Papanicolaou seja repetido a cada ano ou até a cada 3 anos, dependendo dos resultados prévios. Mesmo após a interrupção das relações sexuais, o exame deve continuar a ser realizado periodicamente. Em relação a mulheres histerectomizadas a recomendação é que a indicação do seguimento dos exames de rastreio seja discutido com o seu médico (71).

## **2.5. Exame de Papanicolaou**

O método citológico, também chamado exame de Papanicolaou, foi criado por George Papanicolaou em 1940, e consiste na coleta de material citológico do colo do útero, sendo coletada uma amostra da parte externa (ectocérvice) com uma espátula de Ayre e outra da parte interna (endocérvice) com uma escova endocervical; a lâmina é posteriormente avaliada por um citopatologista na busca de alterações celulares. Esse método revolucionou o rastreio do câncer de colo do útero e de suas lesões precursoras (72).

A sensibilidade e a especificidade da citologia podem variar muito, de 11% a 99% e de 14% a 97%, respectivamente, de acordo com o local em que ela é realizada (73). A maioria dos estudos demonstra que a citologia cervical apresenta uma sensibilidade baixa e uma especificidade alta. Porém, a baixa sensibilidade da citologia é considerada aceitável, pois

através das múltiplas repetições do exame (anualmente ou a cada três anos) sua sensibilidade aumenta. A isso, soma-se a característica do lento desenvolvimento do câncer de colo de útero. Até a doença chega na sua forma invasora ela passará por múltiplas oportunidades de detecção, tornando assim a sensibilidade do exame Papanicolaou suficiente para um bom rastreio.

Em países em que o rastreamento citológico é rotineiro foi observada uma redução de três a cinco vezes na incidência do câncer de colo do útero após o mesmo ter sido introduzido. Os países da Escandinávia são um ótimo exemplo de como programas de rastreamento organizados e com ampla cobertura diminuem tanto a incidência quanto a mortalidade do câncer de colo de útero. Na Finlândia, onde o programa de rastreamento citológico iniciou-se na década de 1950, as taxas de incidência estão entre as menores do mundo (5,5 casos por 100.000 mulheres). Em contraste, na Noruega, que não desenvolveu nenhum programa nacional de rastreamento, as taxas de câncer cervical também reduziram, porém seguem sendo três vezes maiores que as da Finlândia (15,6 casos por 100.000 mulheres) (74, 75).

A citologia, como qualquer outro método diagnóstico, possui falhas. Estas geralmente se encontram na coleta inadequada, na preparação defeituosa da lâmina, na falta da correta identificação da lâmina ou em erros no processo de avaliação da lâmina (como em todo exame avaliador dependente) (26).

Conforme a revisão de Cronjé, a real sensibilidade da citologia é igual ou inferior a 50%; apesar da maioria dos estudos apresentar uma sensibilidade superior a 70%, essa discrepância pode ser explicada pelo fato de nem todos os casos que apresentaram exame negativo terem sido biopsiados para a confirmação desta negatividade (54). De acordo com estudos do mesmo autor a sensibilidade para a detecção de NIC II ou mais grave foi de 53%, enquanto a sensibilidade utilizando o ponto de corte em NIC I foi de 23% (11, 67). Para uma citologia de qualidade necessita-se muito investimento, tanto na implantação quanto na manutenção da qualidade desta (72).

Em muitos dos países em desenvolvimento faltam recursos para estabelecer o tradicional método de rastreamento de câncer de colo uterino por citologia, que prevê a realização de 12 a 31 exames entre as idades de 20 e 50 anos; sendo assim, o número de exames citológicos deve ser restrito (11, 28, 54). A Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs em seu manual *Planning and implementing cervical cancer prevention and control programs: a manual for managers* (76) uma política de realização de pelo menos um exame citológico entre as idades de 35 a 40 anos, porém quando o número de exames citológicos

na vida é reduzido a sensibilidade do exame deve ser aumentada (11, 14, 77). Infelizmente, o rastreamento por citologia tem baixa sensibilidade e requer um nível de infraestrutura que é insustentável na maioria dos países em desenvolvimento (28).

Existem algumas desvantagens que dificultam a implantação de programas de rastreamento citológico em países ainda sem rastreamento. São elas:

- a necessidade de programas efetivos de saúde;
- a necessidade de treinamento de pessoal para a coleta das amostras;
- o transporte entre o local de coleta e o laboratório;
- a necessidade de treinamento de pessoal em técnicas laboratoriais para a análise das amostras;
- uma infraestrutura de alto custo para a coleta e a análise do material;
- um difícil e caro controle de qualidade;
- a necessidade de exames repetitivos devido à baixa sensibilidade;
- e o fato do exame não proporcionar um resultado imediato, fazendo com que muitas mulheres sejam perdidas no acompanhamento (7, 11, 26, 27, 54, 67, 77).

Esses defeitos do método citológico motivaram pesquisadores a avaliar métodos de rastreio alternativos e adjuntos à citologia (78).

Outro fato que também trouxe problemas para o método da citologia foi a sua popularização, que causou uma sobrecarga nos laboratórios de análise e, conseqüentemente, uma sobrecarga dos citopatologistas, o que baixou mais ainda a sensibilidade do método. Esse fato fez com que fosse criada uma legislação para a regulamentação dos laboratórios de citologia, limitando o número de lâminas avaliadas por citopatologistas por dia (79). Porém, os sistemas de fiscalização no Brasil são falhos.

É importante lembrar que para o diagnóstico do câncer de colo uterino o método de rastreio por citologia depende do diálogo entre três especialidades médicas que incluem o citologista, na interpretação do exame de Papanicolaou; o colposcopista, na interpretação do epitélio cervical; e o patologista, na interpretação da biópsia cervical. Essas três etapas do processo de rastreamento são reconhecidas por terem uma alta taxa de erro inerente, e também levam a um enorme aumento no custo dessa política de rastreio (21, 54, 70).

O colposcopista tem grande importância em locais que adotaram a citologia como método de rastreamento, pois ele também ajuda a definir o manejo das pacientes com citologia alterada (80).

É provável que no futuro outros exames substituam a citologia total ou parcialmente, como método de rastreamento primário para a detecção do câncer de colo de útero. Porém, enquanto isso não ocorre o valor do exame de Papanicolaou permanece inalterado, apesar de suas falhas (81).

## **2.6. Métodos visuais**

Até a década de 1990, o teste de Papanicolaou convencional constituiu-se na principal estratégia utilizada em programas de rastreamento para o controle do câncer de colo do útero. Porém, ressurgiu o interesse do uso de métodos não citológicos para o rastreamento de doenças do colo uterino em locais de poucos recursos, onde a citologia não está disponível, e em países desenvolvidos, onde se busca reduzir o erro inerente da citologia com a associação de métodos visuais de rastreamento (27, 67, 70). Esses novos métodos de rastreamento, como testes de detecção do DNA do HPV e os métodos visuais de inspeção do colo do útero, utilizando ácido acético (VIA) ou lugol (VILI), são apontados, em vários estudos, como eficazes na redução das taxas de mortalidade por câncer de colo do útero. Estas técnicas têm sido avaliadas mais intensamente nas últimas décadas (7, 13-16, 27, 54, 82, 83).

Em oposição aos recursos e aos treinamentos custosos necessários à citologia, os métodos visuais são relativamente simples, não requerem um laboratório, são baratos e tem seu resultado imediato, permitindo o rastreamento e o tratamento na mesma consulta (70, 84, 85).

Existem diferentes métodos de inspeção visual e, apesar dos exames serem parecidos, suas técnicas diferem um pouco, basicamente no uso ou não de aumento e no uso ou não de diferentes agentes químicos para a diferenciação do epitélio em normal ou anormal. Porém, em diversos casos a mesma técnica é chamada por diferentes termos, o que dificulta os estudos comparativos de técnicas visuais. A Tabela 4 compara as diferentes nomenclaturas e as diferentes características de cada método visual.

**Tabela 4. Comparação das nomenclaturas e características dos métodos visuais (adaptado de Wright, 2002)**

Termos em português	Termos em inglês	Uso de aumento	Reagente
Inspeção do colo	Downstaging	não	não
Teste de Schiller	Schiller test		iodo
teste do lugol	Lugol's Iodine test	não	
inspeção visual com lugol (VILI)	visual inspection with Lugol's Iodine (VILI)		
Inspeção visual com ácido acético (VIA)	Visual inspection with acetic acid (VIA)	não	ácido acético de 3%-5%
Inspeção visual direta (IVD)	Direct visual inspection (DVI)		
lavado de ácido acético	acetic acid washes		
visualização com ácido acético	acetic acid visualization		
teste diagnóstico do ácido acético	acetic acid screening test		
teste do ácido acético	acetic acid test		
Inspeção visual auxiliada	Aided visual inspection	de 2,5x a 4x	ácido acético de 3%-5%
(sem equivalente)	gynoscopy		
(sem equivalente)	avioscopy		
IVD com aumento	DVI with magnification		
inspeção visual com ácido acético e aumento	visual inspection with acetic acid and magnification		
Especuloscopia	Speculoscopy	de 4x a 6x	ácido acético de 3%-5%
Cervicografia	Cervicography	Através do uso de lentes	ácido acético de 3%-5%
Cervicografia Digital	Digital Cervicography	Através do uso de lentes	ácido acético de 3%-5% e lugol
Fotografia Cervical Digital	Cervical Digital Photography		

### 2.6.1. Downstaging

*Downstaging* é o método que procura a detecção de lesões cervicais através do uso de um espéculo para a visualização do colo de útero sem a utilização de aumento ou de agentes químicos (ácido acético, lugol, etc), por enfermeiros e outros profissionais da saúde (não médicos). (70, 86, 87). Porém, este método apresentou baixo desempenho, levando as autoridades a concluir que esta técnica oferece pequenos benefícios como método de rastreamento de câncer de colo de útero e das suas lesões precursoras (70, 86).

### 2.6.2. VIA E VILI

Apesar de não ser uma técnica desenvolvida recentemente e, sim, mais antiga que o próprio rastreamento citológico, a inspeção cervical a olho nu tem ganhado destaque no rastreamento do câncer de colo uterino, principalmente em países em desenvolvimento.

A inspeção visual com ácido acético (*visual inspection with acetic acid* – VIA) consiste na aplicação de ácido acético (3%-5%) no colo uterino e de sua avaliação, quanto ao aparecimento de manchas acetobranças, a olho nú. O ácido acético provoca a precipitação temporária das proteínas do núcleo e citoplasma, tornando essas áreas opacas e brancas. As áreas displásicas, que possuem maior quantidade de núcleos com aumento de cromatina, são as mais afetadas pelo ácido, tornando-se mais acetobranças que o epitélio normal. Alguns autores sugerem a utilização deste método no rastreamento primário, enquanto outros o sugerem como uma ferramenta para adicionar sensibilidade ao rastreamento citológico (16, 17, 82, 88-91).

Outra técnica é a inspeção visual com lugol (*visual inspection with Lugol's Iodine* – VILI) que consiste em corar a mucosa cérvico-vaginal utilizando a solução de lugol (água + iodo + iodeto de potássio), na busca de áreas iodo-claras. A solução de lugol funciona através da interação do iodo com o glicogênio. O epitélio escamoso normal é caracterizado pela abundância de glicogênio, enquanto tecidos displásicos são caracterizados por pequenas porções ou ausência de glicogênio. O aparecimento da cor acastanhada escura indica células normais, e o teste é considerado negativo. O teste é considerado positivo quando estão presentes áreas amarelo-mostarda, mostrando a falta de pigmentação. Infelizmente, o epitélio colunar e áreas de metaplasia, contém pouco ou nenhum glicogênio, dificultando a diferenciação destas áreas com zonas displásicas. O teste também pode apresentar áreas iodo-nulas, ou ainda, a falta de pigmentação em todo o colo, o que geralmente indica uma

paciente menopausada. Assim, o diagnóstico de células anormais é feito pela comparação do grau de fixação de iodo em diferentes áreas do colo uterino (10, 82, 92).

O desempenho apresentado pelos métodos de VIA e VILI, variam bastante, principalmente pelos diferentes critérios utilizados para a positividade dos exames (qualquer alteração, alterações sugestivas de baixo grau ou de alto grau, ou apenas positivas para câncer). A revisão de Wright et al, apresenta uma sensibilidade para o método de VIA que varia entre 65% e 96% e uma especificidade entre 64% e 98% (ver Tabela 5) (70).

**Tabela 5. Resultados dos estudos que utilizaram a inspeção visual com ácido acético como método de rastreio para a detecção de LIEAG e câncer (adaptado de Wright, 2002)**

Autor(es)	Ano	País	n	Detecção de LIEAG e câncer	
				Sensibilidade (%)*	Especificidade (%)*
Cecchini	1993	Itália	2105	88	75
Ottaviano	1982	Itália	2400	94*	90*
Megevand	1996	África do Sul	2426	66	98
Sankaranarayanan	1998	Índia	2135	90	92
Sankaranarayanan	1999	Índia	1351	96	65
Chirenge	1999	Zimbábue	2148	77	64
Denny et al.	2000	África do Sul	2944	65	84
Belinson et al.	2001	China	1997	71	74
Denny et al.	2002	África do Sul	2754	73	79

\* Estimado a partir de números provindos de manuscrito e pode não refletir ajustes dos erros de verificação

Uma das dificuldades da implementação do método de VIA como exame de rastreamento é o treinamento de novos examinadores, pois a qualidade do exame está diretamente ligada à experiência e ao treinamento do examinador. Apesar disso, a complexidade na avaliação do VIA é inferior à utilizada na avaliação citológica. (27, 70, 93).

Poucos estudos analisaram diretamente a diferença entre avaliadores mais e menos experientes (70, 93). Bhatla et al analisaram a suposta diferença entre profissionais na avaliação dos métodos, VIA e VILI. Médicos e enfermeiros foram treinados durante um mês. Apesar do estudo não citar a carga horária do treinamento nem a qualificação dos treinadores seus resultados são significativos. Houve uma concordância moderada entre enfermeiros e médicos nos achados do método VIA ( $\kappa = 0,57$ ) e uma concordância quase perfeita nos achados do método VILI ( $\kappa = 0,89$ ); foram encontrados mais resultados falso positivos na inspeção visual com ácido acético realizada por enfermeiros do que quando realizada por médicos. A sensibilidade dos enfermeiros foi superior aos médicos (100% versus 87,5%), porém a especificidade foi menor (53% versus 63%), ambas diferenças não foram estatisticamente significativas. Não houve nenhuma vantagem adicional no desempenho ao se realizar a inspeção visual com lugol após o método VIA. (93).

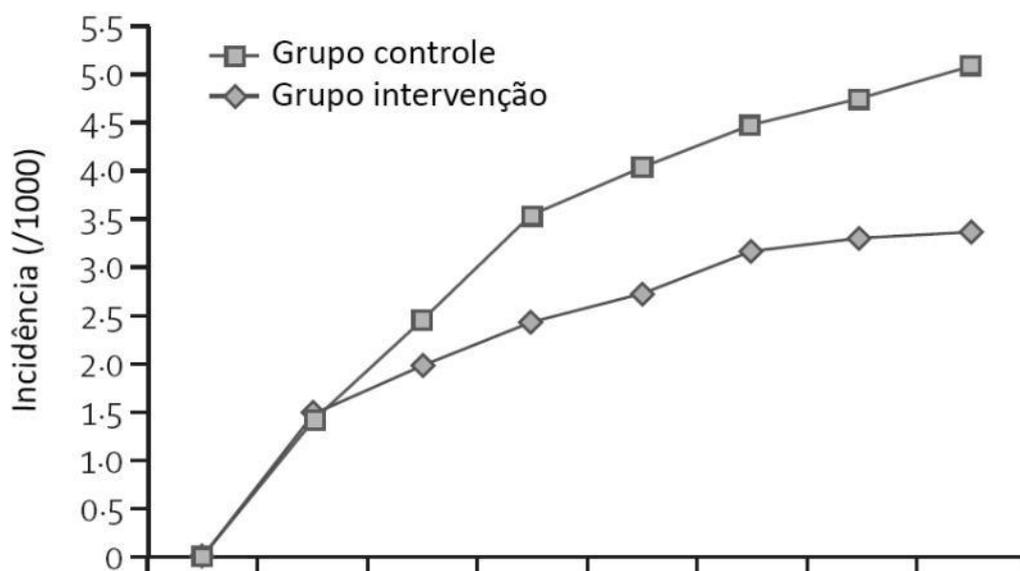
Outro estudo, de Sellors et al, demonstrou que o avaliador com a maior experiência colposcópica obteve uma maior sensibilidade e uma menor especificidade do que os demais avaliadores (94). A possível explicação para essa diferença, provavelmente está na diferença conceitual dos métodos colposcópico e de inspeção visual; enquanto a colposcopia enfatiza a identificação de todas as lesões acetobranças e o uso livre de biópsias, o VIA foi criado como um teste de rastreamento, onde LIEAG são relativamente incomuns na população (70). Um critério de positividade menos restrito leva a uma sensibilidade maior, contudo esta vem acompanhada de um aumento do número de falsos positivos e, conseqüentemente, um valor preditivo positivo menor. É importante lembrar que o aumento do número de falsos positivos leva a uma série de conseqüências, como um maior gasto com novos exames diagnósticos e/ou tratamento desnecessários. Isso encarece o sistema, além de preocupar desnecessariamente a paciente (93).

Em 2007, *Lancet* publicou um grande estudo de Sankaranarayanan et al, em que a eficácia do VIA na redução da incidência e da mortalidade do câncer cervical na Índia foi medida. O estudo foi realizado com o acompanhamento de 49.311 mulheres ao longo de sete anos (95). A amostra foi dividida em: grupo controle, em que as mulheres não foram submetidas a nenhum método de rastreamento, e grupo intervenção, em que as pacientes foram submetidas ao rastreamento por VIA e, no caso de positividade, primeiramente a uma biópsia e depois ao tratamento por crioterapia (nos casos menos graves) ou ao procedimento de excisão eletrocirúrgica com alça (*loop electrosurgical excision procedure – LEEP*) (nos casos mais graves). A utilização de um grupo controle foi aceita devido ao fato da Índia não possuir programas nacionais de rastreamento organizados para a detecção do câncer

cervical. A coleta dos registros de incidência e mortalidade do câncer cervical na Índia foi feita cega quanto à participação ou não das pacientes no estudo. Foi observada uma redução significativa de 25% na incidência (*hazard ratio* = 0,75 IC 95% 0,55 – 0,95) e de 35% na mortalidade (*hazard ratio* = 0,65 IC 95% 0,47 – 0,89) do grupo intervenção em relação ao grupo controle (Tabela 6, Figura 6). Este estudo demonstrou a viabilidade da utilização do VIA como método de rastreamento na prevenção do câncer de colo de útero para países em desenvolvimento (95).

**Tabela 6. Resultados da redução da incidência e da mortalidade (adaptado de Sankaranarayanan, 2007)**

Ponto de encerramento	Controle		Intervenção	
	Anos das pacientes	Taxa bruta (IC 95%)/100000*	Anos das pacientes	Taxa bruta (IC 95%)/100000*
Incidência de câncer cervical	178394	88,6 (74,9-105,3)	274023	60,9 (51,2-73,1)
Incidência de cânceres de estágio II ou mais graves	178394	54,9 (44,5-68,4)	274023	38,3 (31,3-47,5)
Morte por câncer cervical	178781	51,5 (42,0-63,6)	274430	30,2 (24,1-38,5)



**Figura 6. Gráfico de redução da incidência do câncer cervical no grupo intervenção, por anos (adaptado de Sankaranarayanan, 2007)**

Tanto VILI quanto VIA são técnicas relativamente fáceis de serem aplicadas, com baixo custo e resultados imediatos, são adequadas para países com recursos limitados para o rastreamento do câncer de colo uterino. Entretanto, estes métodos apresentam as mesmas limitações que a maioria dos métodos visuais de rastreamento: a subjetividade (qualidade do exame dependente da experiência do examinador), dificuldades do aprendizado e treinamento de novos examinadores (impossibilidade de esclarecer dúvidas durante o exame se o profissional mais experiente não estiver presente), e a inexistência de registro do exame (dificuldade para discussão de casos e controle de qualidade do exame) (90, 91, 96).

### **2.6.3. Especuloscopia**

A especuloscopia é a inspeção da cérvix após a aplicação do ácido acético de 3%-5% com um pequeno aumento (de 4x-6x) e uma luz especial quimioluminescente (54, 70). A especuloscopia se assemelha muito ao método de VIA, no entanto, utiliza uma luz de baixa intensidade azul-branca quimioluminescente e um aparelho de mão ou uma lupa de aumento (4x-6x). A fonte de luz é chamada de Speculite e o método é patenteado sob o nome de PapSure (Watson Laboratories, Corona, CA, USA). (70).

Apesar de diferentes estudos demonstrarem uma melhor eficiência da especuloscopia associada à citologia do que somente a citologia, não há um benefício que justifique o custo e o esforço extra com a especuloscopia. (70).

### **2.6.4. Cervicografia**

A cervicografia foi introduzida na década de 1970 por Adolf Stafl, colposcopista e fotógrafo. É um método que utiliza uma câmera fotográfica *reflex* de 35 mm especialmente desenvolvida para tirar fotografias do colo do útero após a aplicação de ácido acético de 3%-5%, o Cerviscope (National Testing Laboratories Worldwide). Após o exame, o negativo é enviado para a revelação e posteriormente os *slides* são avaliados por um colposcopista (97).

Mais detalhadamente a cervicografia pode ser descrita como a documentação permanente dos achados colposcópicos com o uso de um aparato patenteado, que nada mais é do que uma câmera fotográfica de 35 mm, um tubo de extensão de 50 mm, uma lente macro de 100 mm e um anel de luz. Essa câmera obtém uma fotografia de todo colo uterino. O autor sugere a utilização de um filme Ektachrome 64, com abertura de diafragma F 16. A película

de filme é revelada em um laboratório fotográfico, gerando um *slide*, também chamado de cervicograma. Este é projetado em uma tela de 10 pés de largura, em uma sala escura e analisado a três pés de distância. O aumento, em teoria, é alcançado pela aproximação/distanciamento do avaliador em relação a imagem projetada. Este aumento seria comparável ao aumento colposcópico. O estudo inicial contou com 726 pacientes em que 3,8% foram considerados tecnicamente defeituosos. Apenas as pacientes com achados anormais foram encaminhadas para colposcopia (42,28%), demonstrando a fraqueza do método do estudo inicial. Os *slides* são apenas analisados por avaliadores certificados, devido à patente do exame (97).

A coorte com 8460 mulheres, de Schneider et al (78, 83), avaliou a cervicografia como ferramenta de diagnóstico primário. Todas as pacientes foram testadas para 16 subtipos de HPV, 3 avaliações citológicas (Papanicolaou Smear, ThinPrep e PapNet) e duas fotografias foram obtidas com o Cervicoscope (National Testing Laboratories Worldwide) após a aplicação de ácido acético a 5%.

Todos os casos de HSIL foram identificados pela cervicografia, porém 14,3% destes não foram detectados por nenhum dos três métodos de citologia utilizados. A cervicografia apresentou uma sensibilidade e uma especificidade de 62,5% e 85,0%, respectivamente, se utilizarmos o ponto de corte a partir de atipias; e 49,3% e 95,0%, respectivamente, se utilizarmos o ponto de corte a partir de qualquer classificação positiva (pode incluir casos de alterações benignas, baixo e alto grau). O desempenho da cervicografia não demonstrou estar relacionada ao uso de contraceptivo hormonal, ao tabagismo, ou ao fato da paciente ter recebido anteriormente um resultado de exame citológico alterado. Nesse mesmo estudo a citologia convencional demonstrou uma sensibilidade de 77,2% e uma especificidade de 94,2%, contudo, esses resultados foram obtidos com um alto controle de qualidade realizado por especialistas em citopatologia norte-americanos. Quando comparados o desempenho da cervicografia com a citologia, apenas a sensibilidade demonstrou uma superioridade estatística significativa, porém apenas a cervicografia foi capaz de detectar todos os casos de cânceres invasivos (78, 83).

A cervicografia possui uma vantagem única, que é a comparação das imagens do colo uterino em diferentes momentos, abordagem que permite o acompanhamento de lesões de baixo grau e conseqüentemente tratamentos mais conservadores (98). Outra vantagem é que a obtenção de imagens pode ser obtida por médicos, enfermeiros e técnicos; porém a avaliação dessas imagens deve ser feita apenas por especialistas em colposcopia. Essa

avaliação adiciona tempo ao processo, no entanto, ele é inferior a uma avaliação citológica (78, 79, 83, 99). Os avaliadores dos cervicogramas conseguem avaliar de 60 a 100 pacientes por hora; enquanto recomenda-se que citopatologistas avaliem apenas 10 pacientes por hora (79, 99).

O percentual de imagens defeituosas geralmente fica abaixo de 3% (79), porém o estudo de Baldauf et al apresentou um taxa de imagens defeituosas de 7,8% (99), onde 68% das falhas ocorreram devido ao equipamento. O excesso de sangue no colo uterino pode interferir na avaliação fotográfica, que pode ter sido causado pela coleta de uma amostra citológica, por inflamações cervicais ou pela atrofia do colo em pacientes com idade mais avançada (83, 99).

A cervicografia não é recomendada para detecção de lesões cervicais em mulheres pós-menopáusicas, pois a maior parte das lesões cervicais ocorre na zona de transformação, que com o passar dos anos recua para dentro do canal endocervical, impossibilitando a sua visualização através da cervicografia (78, 83).

O desempenho da cervicografia é limitado pela capacidade de se avaliar a qualidade fotográfica antes da revelação dos *slides*, o seu alto custo (principalmente relacionados à fotografia analógica e a patente do método) e pelo difícil armazenamento das imagens. Outras limitações da cervicografia são inerentes a todos os métodos visuais de avaliação do colo e incluem: experiência do avaliador, localização da lesão (endocolo) e prevalência da doença na população do estudo. O treinamento do avaliador também é imprescindível para se obter uma alta taxa de reprodutibilidade do método; a literatura apresenta uma concordância interobservador moderada. (78, 83, 99).

A cervicografia pode proporcionar um exame à distancia do colo uterino, entretanto, esta possui moderada sensibilidade e algumas limitações significativas, pois é baseada na fotografia no formato analógico e é um método protegido por patente (100-102).

## **2.7. A colposcopia**

A colposcopia, um dos primeiros exames para a observação de lesões cervicais, surgiu da necessidade de se observar lesões leucoplásicas com maior detalhe. O colposcópio, microscópio utilizado para a realização da colposcopia, foi inventado por Hinselmann (1884 -

1959), assistente de Von Fraqué, que estudava leucoplasias da cérvix em busca de uma relação destas com o câncer de colo de útero (43, 72).

Em 1925, na Alemanha, Hinselmann descobre uma série de aspectos superficiais que refletiam variações histológicas nos tecidos epiteliais e dá início a um novo método de exame para a prevenção do câncer de colo de útero e suas lesões precursoras, a colposcopia. Esta surge junto ao aparecimento do nazismo e da Segunda Guerra Mundial, fato que foi uma importante barreira para a disseminação do método (81).

A colposcopia consiste na avaliação do colo do útero através do uso de um microscópio adaptado em um pedestal móvel com fonte de luz própria, o colposcópio. Durante o exame utilizam-se o ácido acético e a solução de lugol, reagentes que ajudam na identificação de áreas de anormalidade, através de ações diferenciadas na composição celular, esses geram padrões distintos de imagem. Os padrões são classificados na busca de se prever o grau da lesão histológica (72, 87).

Apesar de a colposcopia ter sido introduzida há 90 anos, esta pouco mudou desde a descrição original do método, e segue sendo utilizada no rastreamento do câncer de colo de útero, mesmo após um período de estagnação, ocorrido entre os anos de pós-guerra e a década de 1990 (81).

Essa estagnação ocorreu por diversos fatores, principalmente por razões políticas derivadas da Segunda Guerra Mundial, o desaparecimento de clínicas universitárias alemãs no cenário científico mundial (incluindo a universidade-berço da colposcopia) e pela introdução da citologia como método de rastreio. Apesar das dificuldades, a colposcopia continuou a se disseminar em alguns países, como na Suíça, na Itália, na França, na Espanha e no Brasil. No caso dos países europeus, isso ocorreu devido à forte influência germânica na medicina e, no caso do Brasil, devido à atividade de ginecologistas de importantes colônias de imigrantes alemães no sul do país (70, 81).

Podemos dizer que existem duas correntes no uso da colposcopia, com características de distribuição geográfica; a primeira corrente é formada pelos países com influências anglo-saxãs, onde a colposcopia é realizada seletivamente, e a segunda pelos países influenciados pela medicina alemã, nos quais a colposcopia é realizada rotineiramente. No entanto, essa diferença não é restritiva e não pode ser considerada como regra para os países latino-americanos (81).

A maioria dos *guidelines* sugere o encaminhamento das pacientes com citologia alterada para a colposcopia (19), pois em estudos retrospectivos, ficou demonstrado que a falta de acompanhamento destas está relacionada ao desenvolvimento do câncer de colo uterino (103).

A colposcopia tem um papel decisivo no manejo de pacientes em todos os casos de citologia alterada, pois busca confirmar o diagnóstico e eliminar o risco da presença de lesões mais graves subclassificadas pela citologia ou ocultas por lesões de menor gravidade. A mesma também permite realização de biópsias guiadas. A colposcopia também é decisiva no manejo de pacientes muito jovens (com menos de 25 anos), pacientes com citologia normal e HR-HPV positivo por mais de 12 meses, e pacientes grávidas com diagnóstico de NIC 2 ou 3 (19). Além disso, a colposcopia é útil no caso de condições patogênicas benignas, pois além de diagnosticar, ela é importante no tratamento das lesões menores (40).

A Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia (*International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy - IFCCP*) sugeriu, a partir do Congresso Mundial do Rio de Janeiro 2011, que a colposcopia descreva as seguintes características: colposcopia adequada ou inadequada (descrever motivo da inadequação), visibilidade da JEC (completa, parcial, não visível) e o tipo de zona de transformação 1, 2 ou 3 (completamente ectocervical, ectocervical e endocervical, completamente endocervical, respectivamente). Para uma boa avaliação colposcópica, é muito importante que toda a junção escamo-colunar (JEC) seja visualizada, mesmo que esta seja do tipo 3 (completamente endocervical), o que ocorre geralmente em mulheres após a menopausa (45, 48, 49, 104).

O desempenho da maioria dos métodos visuais, incluindo a colposcopia, é avaliador-dependente. A habilidade do avaliador depende do treinamento, da experiência e da competência no processamento e comparação dos padrões visuais com as características estabelecidas de cada lesão cervical (6). Devido a esta forte dependência da habilidade do avaliador é muito difícil definir a verdadeira sensibilidade e especificidade do método. Alguns estudos demonstram uma sensibilidade de 56%, que é considerada baixa (105). É importante considerar também que o padrão-ouro para a confirmação do grau destas lesões intraepiteliais é a histologia, porém as biópsias geralmente são guiadas pela própria colposcopia (6, 106).

Além dessas dificuldades do método, a concordância entre observadores é outro desafio a parte. A própria metodologia aplicada nos estudos de concordância entre colposcopistas não é padrão. Alguns estudos utilizaram duas ou mais avaliações colposcópicas da mesma paciente na mesma clínica, outros utilizaram registros em vídeo e

por fotografia (digitais e analógicos) de colposcopias. Porém, a dúvida em relação a qualidade dos registros colposcópicos e à escolha dos locais de biópsia sempre restarão, tornando assim mais difícil a comparação dos estudos e o estabelecimento da “real” sensibilidade e especificidade do método (94, 105, 107-111).

Conforme o descrito por diversos autores, a colposcopia não é uma técnica fácil de ser dominada, requer muita preparação, caracterizando o método como dispendioso. Devido a necessidade de profissionais altamente treinados na avaliação destes padrões de imagens a disponibilidade dos serviços de colposcopia é muito limitada, independente do nível de desenvolvimento do país estudado. Essas características tornam a colposcopia um exame de difícil acesso e inadequado para o rastreamento primário do câncer de colo uterino e de suas lesões precursoras (40, 54, 69, 76, 77).

### 2.7.1. Colposcopia digital

A colposcopia digital surgiu com a tecnologia digital e permitiu a captura de imagens colposcópicas diretamente para o computador, onde essas imagens podem ser melhoradas e manipuladas de acordo com a necessidade. As imagens são mostradas em tempo real no monitor do computador, e podem ser capturadas, arquivadas, impressas ou enviadas via internet (ver Figura 7) (98).

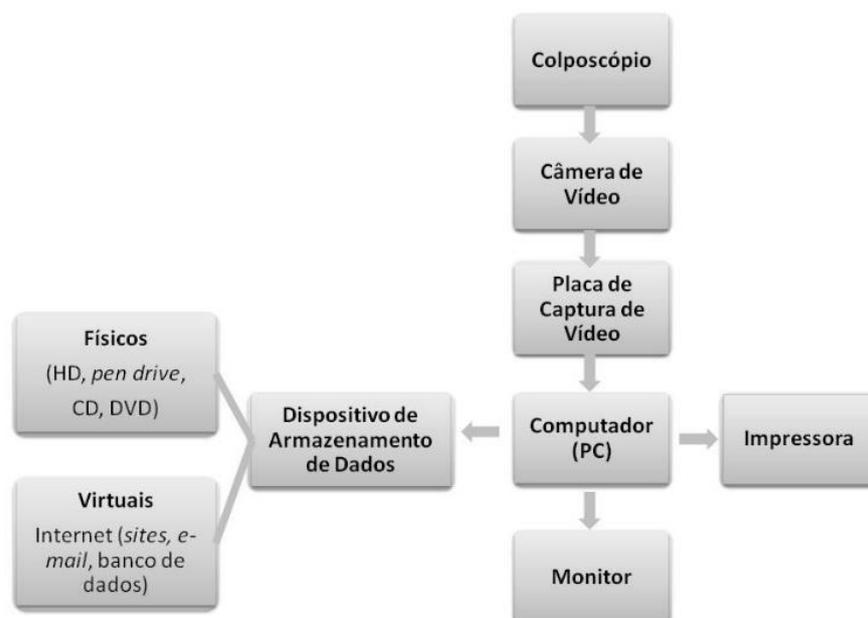


Figura 7. Representação esquemática da colposcopia digital (adaptado de Shafi, 1995)

Craine e Craine, desde 1990, publicaram uma série de artigos explicando o material, a metodologia e as vantagens da então nova imagem colposcópica digital (112-114). A aparelhagem sugerida era um colposcópio acoplado a um sistema computadorizado utilizando um *software* desenvolvido especificamente para a colposcopia. Seu método já utilizava a aplicação de filtros digitais sobre as imagens, inclusive a combinação dos mesmos. Os autores dão destaque às vantagens dessas imagens digitais em relação às analógicas da cervicografia (114). As imagens são capturadas em tempo real, eliminando problemas em relação ao foco, áreas de interesse encobertas (muco, sangue, etc) e outros defeitos que a imagem possa apresentar, pois as imagens defeituosas podem ser imediatamente substituídas (98, 114).

As imagens capturadas podem ser melhoradas através do uso de filtros digitais que acentuam as diferenças na morfologia do colo do útero, por exemplo, aplicação do filtro verde. A imagem digital também permite a medição de áreas anormais, permitindo uma quantificação mais precisa e ágil (98, 115).

Outra vantagem é a facilidade de transmissão das imagens através de redes (virtuais ou físicas). Essa transmissão permite a discussão de casos com outros especialistas e auxilia na educação e no treinamento de outras pessoas, incluindo a própria paciente. Para o uso dessas imagens no treinamento de profissionais de saúde pode-se criar um banco de imagens (98).

A colposcopia digital permite o armazenamento das imagens física ou virtualmente. O arquivamento dessas imagens pode ser facilmente organizado e incluir na própria imagem uma série de dados, como por exemplo: dados da paciente, data da imagem, resultado de exames complementares e etc. O banco de imagens colposcópicas pode ser utilizado de diferentes maneiras; como por exemplo: na comparação de imagens para a avaliação do avanço/retrocesso das lesões de uma mesma paciente, para o ensino e treinamento de profissionais da saúde, na manutenção da qualidade do método e para a pesquisa (98, 114).

No entanto, a colposcopia digital, na maioria dos casos, utiliza uma câmera de vídeo de alta resolução acoplada ao colposcópio. Infelizmente, mesmo uma câmera de vídeo Full HD, só é capaz de gerar uma imagem equivalente a 2,1 megapíxels. Sua resolução é insuficiente para a captura de apenas uma imagem do colo uterino. Diversas imagens devem ser capturas através do uso das lentes do colposcópio (que proporcionam um aumento do

tamanho da imagem) para que todos artefatos colposcópicos sejam registrados, porém essa técnica gera a necessidade de um mapeamento das áreas registradas, impossibilitando a captura de apenas uma imagem para a representação do exame.

### **2.7.2. Colposcopia no Brasil**

No Brasil, o sistema público de saúde, chamado de Sistema Único de Saúde (SUS), é dividido em 3 níveis de atenção: primário, secundário e terciário. Os serviços de saúde do SUS são organizados em redes regionalizadas e hierarquizadas. O nível primário, também chamado de unidade básica de saúde, é a porta de entrada para o acesso a rede especializada, é composto, principalmente, por postos de saúde, em que o objetivo é estar o mais próximo possível do local de moradia ou trabalho da população. O nível secundário é composto por unidades ambulatoriais, que podem estar ligados a estrutura de um hospital, e serviços de apoio diagnóstico e terapêutico, que são responsáveis pela oferta de consultas e exames especializados. No nível terciário temos os serviços de apoio diagnóstico e terapêutico hospitalares (cirurgia oncológica, radioterapia e quimioterapia). A colposcopia é oferecida a população brasileira nos serviços de atenção secundária e terciária (24).

No Brasil, a colposcopia faz parte da investigação de lesões do colo uterino em mulheres que tiveram a oportunidade de serem incluídas no rastreamento do colo uterino e tiveram alguma alteração no exame (citológico, visual ou clínico), realizado na unidade básica de saúde, que indicasse uma possível lesão no colo uterino. A inexistência de um cadastro universal de base populacional impede um programa de rastreamento organizado, diferente do que ocorre em países mais desenvolvidos (116).

As diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero sugerem o encaminhamento das pacientes com alterações citológicas (ASC-US, ASC-H, AGC, células atípicas de origem indeterminada, LSIL, HSIL ou citologia sugestiva de invasão) para unidade secundária e, se necessário, para a unidade terciária. As pacientes são avaliadas pelos níveis secundário e terciário e podem permanecer nos mesmos para acompanhamento colposcópico e/ou tratamento, ou serem re-encaminhadas a unidade básica de saúde de acordo com as diretrizes brasileiras. Não existe nenhum tipo de controle que auxilie no seguimento destas pacientes, muitas perdem o encaminhamento e demoram em retornar à rede (24).

### **2.7.3. Colposcopia no Canadá**

No Canadá, o rastreamento do câncer de colo do útero não é organizado, é oportunista como no Brasil. A colposcopia é considerada uma ferramenta no manejo de pacientes com

citologia anormal, e é realizada por ginecologistas tanto em clínicas hospitalares como em consultórios privados de colposcopia, nos níveis secundários e terciários de atendimento (19).

As diretrizes canadenses sugerem que os programas de colposcopia devem ser coordenados pelos estados e entregues à comunidade em centros de ensino universitário, instalações regionais de câncer ou em hospitais designados. Esta orientação traz algumas dificuldades, principalmente entre canadenses com risco aumentado para câncer de colo do útero, que habitam em zonas afastadas e que já têm uma maior tendência de perda de seguimento. Por outro lado, programas de colposcopia centralizados proporcionam vantagens administrativas, econômicas e de garantia de qualidade (40, 71).

O estudo de Ogilvie et al(40) avaliou a efetividade e comparou as taxas de não-comparecimento de 2 programas de colposcopia, um estabelecido em um Centro de Saúde Comunitário e outro em um Centro de Colposcopia Regional, na tentativa de facilitar o acesso da colposcopia à comunidade, também diminuindo o número de encaminhamentos a outros centros. A taxa de não comparecimento caiu de 17,2% para 1,3% após a instituição do serviço de colposcopia local. O sucesso do programa de colposcopia local também foi creditado a: acessibilidade geográfica, conforto e familiaridade da paciente com o Centro de Saúde Comunitário, sem necessidade de gastos adicionais com transporte ou estacionamento. Outro ponto destacado pelo estudo é de que a familiaridade com os profissionais de saúde do Centro de Saúde Comunitário podem auxiliar na redução de medo e da ansiedade, geralmente relacionada com o exame colposcópico após um resultado citológico anormal. A principal limitação da aplicabilidade deste estudo é a necessidade de um colposcopista experiente em cada Centro de Saúde Comunitária para garantir cuidados de qualidade similar nos centros satélites e regionais.

## **2.8. Telemedicina**

Telemedicina é o uso das telecomunicações e da tecnologia dos computadores para proporcionar serviços médicos para pacientes localizados em áreas remotas (117). A telemedicina permite que médicos e pacientes em áreas distantes/rurais pobres em serviços médicos (previamente isolados) se comuniquem e consultem especialistas em localizações distantes (118).

Mulheres que moram em zonas rurais enfrentam algumas dificuldades para ter um manejo e avaliação de saúde adequados. Isso ocorre devido ao limitado acesso a saúde, a um alto custo, a uma má distribuição geográfica de recursos médicos, ao isolamento dos

médicos rurais, e/ou a falta de cobertura do plano de saúde, além de barreiras relacionadas ao transporte e ao clima (em algumas regiões). A telemedicina pode ser a solução para os problemas de saúde rurais através de uma flexível resposta tecnológica (119).

Outras vantagens da abordagem via telemedicina, são: diminuição na demora do encaminhamento, diminuição das taxas de não comparecimento, manutenção da relação entre o paciente e os seus provedores de cuidados primários (119).

### **2.8.1. Telecolposcopia**

A história da colposcopia digital começou com a digitalização das imagens adquiridas após fotografar o colo uterino durante o exame colposcópico.

Louwers et al (106), na revisão sobre colposcopia digital, compararam os seguintes métodos: imagem digital na colposcopia (soma dos processos de imagem computadorizados e colposcopia), cervicografia (fotografia analógica do colo uterino), colposcópios digitais (também chamados de vídeo colposcópios digitais), telecolposcopia baseada em rede (colposcopia a distância em tempo-real através da internet), e colposcopia baseada em computador (colposcopia através de imagens de vídeo armazenadas para avaliação a distância). Os autores consideraram que os avanços da tecnologia digital facilitaram a avaliação das imagens colposcópicas fora da sala de exame. (106)

Conforme alguns autores (106, 118-120) a telecolposcopia pode melhorar o acesso ao cuidado para mulheres em áreas desprovidas de cuidado médico especializado. A rede digital de telecolposcopia também proporciona aos clínicos locais a possibilidade de comunicação com colposcopistas experientes de outras localidades (120). Outras vantagens incluem: a possibilidade de obter medidas objetivas e precisas das características cervicais, o uso das imagens para a educação colposcópica de profissionais de saúde e pacientes (106).

Ferris et al publicaram uma série de artigos avaliando alternativas de telecolposcopia (colposcopia baseada em rede e colposcopia baseada em computador) e o desempenho da cervicografia. Os autores não encontraram diferença estatisticamente significativa no desempenho dos métodos descritos acima (ver Tabela 7) (118-122).

**Tabela 7. Comparação do desempenho de diferentes métodos de colposcopia (Estudos de Ferris et al)**

Técnica	Sensibilidade	Especificidade
Colposcopia baseada em rede	40,9% a 43,2%	55,3% a 58,1%
Colposcopia baseada em computador	34,1% a 40,9%	58,9% a 59,4%
Colposcopia tradicional	48%	59%

Outro aspecto importante do estudo de Ferris foi a proporção de consultas ao especialista a distância solicitada pelo especialista local (36,2% dos exames). Podemos considerar que se não houvesse a possibilidade desta consulta a distância todas estas pacientes seriam encaminhadas para um centro de referência, aumentando a ansiedade da paciente e os custos do encaminhamento (119). A utilização de vídeo-colposcópios digitais também auxiliam na aderência das pacientes ao seguimento e a diminuição da ansiedade das mesmas, pois este método de colposcopia permite que a paciente veja o seu próprio colo uterino e sua respectiva lesão(123).

Etherington et al conduziram outro estudo utilizando um vídeo-colposcópio e transmitindo vídeo clips gravados para a análise à distância por um colposcopista experiente. Os autores apresentaram uma alta sensibilidade e especificidade do método de 88,9% e 93,3%, respectivamente. O grande problema deste estudo é que os autores utilizaram a opinião dos colposcopistas do hospital como padrão-ouro, ao invés da histologia.(12)

Para alguns autores, em países de poucos recursos e em áreas com poucos colposcopistas experientes disponíveis, seria importante o desenvolvimento de novos dispositivos e a realização de análises de custo-benefício (106, 119). Com o intuito de suprir essas carências do sistema, surge o método da Fotografia Cervical Digital, que não necessita de espera por recursos para dar acesso as pacientes à colposcopia, mesmo que à distância.

### **2.8.2. Fotografia Cervical Digital**

A Fotografia Cervical Digital (FCD), também chamada de cervicografia digital, foi desenvolvida como uma alternativa aos métodos de avaliação visual do colo uterino. Este método tem a capacidade de aprimorar os resultados até então obtidos pelos métodos de inspeção cervical visual. (30, 124-126) Essa técnica é semelhante ao VIA, ao VILI e à

colposcopia, baseando-se nos mesmos princípios de alteração de coloração do colo uterino, através do uso do ácido acético e do lugol. No entanto, esta difere desses métodos na sua capacidade de registro do exame para posterior avaliação, discussão ou acompanhamento. Dessa maneira, teoricamente, as limitações do VIA, do VILI e da colposcopia (inexistência de registro do exame), bem como, da cervicografia (registro analógico) seriam contornadas.

A Fotografia Cervical Digital pode proporcionar uma importante melhoria no ensino, no rastreamento e no manejo do câncer de colo uterino e de suas lesões precursoras, disponibilizar, por exemplo:

- tele-colposcopia: profissionais da saúde em áreas remotas poderiam realizar exames com o auxílio de especialistas em colposcopia de centros de referência distantes, através do envio de fotografias digitais do colo uterino;
- discussão de casos: as fotografias podem ser enviadas pela internet para a discussão dos casos;
- maior facilidade no acompanhamento e tratamento conservador: fotografias poderiam ser arquivadas para uma posterior comparação das imagens;
- ensino e treinamento: possibilidade de ensino da avaliação das lesões cervicais à distância (EAD) e maior facilidade na supervisão dos iniciantes, possibilitando um aprendizado mais robusto e rápido (28, 30, 126).

Apesar do grande potencial do método, a literatura ainda é restrita sobre assunto.

Cremer e colaboradores, em 2005 (124), publicaram um estudo que demonstrou ótimo desempenho da Fotografia Cervical Digital na detecção de NICs (sensibilidade: VIA, 71%; Fotografia Cervical Digital, 86%). O equipamento utilizado foi uma câmera Nikon Coopix 5400 e espéculos Welch Allyn (Skanenteles Falls, NY) com fonte de luz embutida (Figura 8). Todas pacientes foram submetidas a uma colposcopia e uma curetagem endocervical. Entretanto, este estudo contou apenas com 7 casos com alterações entre as 504 biópsias realizadas. Porém as pacientes foram convidadas a participar do estudo em um ambiente de rastreamento primário (124).



**Figura 8. Nikon Coopix 5400 (câmera utilizada no estudo de Cremer, 2005)**

Em 2008, Chen et al (25), apresenta um estudo prospectivo sobre a classificação da Fotografia Cervical Digital com o índice colposcópico de Reid. O equipamento utilizado foi uma câmera Canon 350D, uma lente macro (Canon EFS 60mm), uma fonte de luz contínua e um tripé (Figura 9). Infelizmente, este estudo apresenta diversas falhas metodológicas e não mede o desempenho do método, pois só apresentam o cruzamento da classificação das fotografias com a citologia de cada paciente. O estudo não apresenta um padrão-ouro de confiança. Vinte e seis dos 119 casos obtiveram scores que sugeriam uma investigação mais aprofundada, porém os resultados não foram apresentados. Apenas 4 pacientes foram biopsiadas, destas a Fotografia Cervical Digital identificou corretamente 3 casos (25).



**Figura 9. Canon 350D (câmera utilizada no estudo de Chen, 2008)**

Bomfim-Hyppólito e colaboradores (27), em 2006, em um estudo realizado no Ceará, Brasil, avaliaram 301 mulheres. Foi utilizada uma câmera Sony Mavica FD71, com uma resolução de apenas 1 megapíxel, a menor resolução entre todas utilizadas nos estudos de fotografia digital do colo do útero (Figura 10). O padrão-ouro foi a histopatologia nos casos em que biópsias foram realizadas, e a colposcopia nos restantes. As pacientes também foram submetidas aos métodos de VIA e Papanicolaou. Os autores publicaram um artigo,

inteiramente dedicado ao esclarecimento sobre os critérios de positividade usados para a avaliação da Fotografia Cervical Digital (26).



**Figura 10. Sony Mavica FD71 (câmera utilizada no estudo de Bomfim-Hyppólito, 2006)**

Bomfim-Hyppólito et al não obtiveram casos de falsos negativos pela citologia, porém todos os casos foram identificados pelo VIA e pela cervicografia digital. Por outro lado, foram identificados 68 casos de falsos positivos, justificados pelos autores como casos onde áreas de metaplasias escamosas foram confundidas com lesões acetobranças. A citologia desse estudo identificou apenas 12 dos 81 casos confirmados pela histologia, não detectando 63 casos de LIEBG, quatro de LIEAG e dois casos de câncer. A cervicografia digital apresentou um valor preditivo negativo de 100% e um valor preditivo positivo de 54,4%, enquanto a citologia apresentou 75,3% e 54,5%, respectivamente. A sensibilidade da Fotografia Cervical Digital foi de 100% e a especificidade da mesma foi de 69,1%, utilizando o ponto de corte em LSIL, e de 51,7%, utilizando HSIL. A citologia, utilizando o LSIL como ponto de corte, teve uma sensibilidade de 14,8% e uma especificidade de 95,4%; quando utilizado o ponto de corte em HSIL ou mais grave, a sensibilidade foi de 14,3% e a especificidade foi de 92,8%. Este estudo demonstrou uma superioridade da FCD em relação à citologia no rastreamento do câncer de colo uterino no Brasil. (27)

Cremer recentemente publicou outro estudo sobre a Fotografia Cervical Digital, em que esta foi comparada com a colposcopia, com 207 pacientes que receberam resultados anormais do exame de Papanicolaou. A sensibilidade da Fotografia Cervical Digital e da colposcopia foi de 97,6% na detecção de lesões de alto grau, enquanto a especificidade da FCD foi de 23,6% e da colposcopia foi de 20,6%. O estudo demonstrou que a Fotografia Cervical Digital é um método eficaz na detecção de lesões de alto grau ou mais grave em mulheres com citologia alterada (30).

Khodakarami et al, em 2011(9), compararam o desempenho da citologia, do VIA e da Fotografia Cervical Digital como estratégias de rastreamento. Para a realização das

fotografias o equipamento utilizado foi uma Sony DSC-W35, de 7 megapixels com zoom e flash integrados (Figura 11). Cem pacientes participaram do estudo, todas foram submetidas a biópsias guiadas pela colposcopia. A citologia apresentou a menor sensibilidade (23,5%) e a maior especificidade (100%) entre os 3 métodos, o VIA apresentou a maior sensibilidade (62,5%). A FCD apresentou uma sensibilidade de 46,7% e a menor especificidade (97,6%). Porém, nenhuma sensibilidade ou especificidade foi estatisticamente diferente.



**Figura 11. Sony DSC-W35 (câmera utilizada no estudo de Khodakarami, 2011)**

Bae et al, 2012(127), publicaram seus achados sobre a Fotografia Cervical Digital, chamada por eles de cervicografia digital. Os autores não especificaram o equipamento utilizado e somente pacientes com suspeita de lesões na fotografia foram biopsiadas. Isso resultou em uma prevalência de NIC ou cancer de 88,1% na amostra do estudo. Todas pacientes avaliadas pela cervicografia foram encaminhadas para exame após citologia anormal, porém as pacientes que não apresentaram imagem anormal, não foram biopsiadas. Essa falha metodológica impossibilita a avaliação do desempenho do método. A porcentagem de concordância entre a FCD e a histologia foi de 41,7%.

Um estudo prévio do nosso grupo (126), publicado em 2013, confirmou a aplicabilidade deste método para o rastreamento do câncer de colo em países em desenvolvimento. O estudo transversal avaliou 176 pacientes pelos métodos: VIA, VILI, Fotografia Cervical Digital (FCD) com ácido acético e Fotografia Cervical Digital com Lugol. O equipamento utilizado foi uma câmera Sony cybershot W120 e uma luminária comum com lâmpada incandescente de 60W (Figura 12). A sensibilidade e a especificidade da FCD com ácido acético foi 84,00% e 95,83%, e da FCD com Lugol foi 88,00% e 97,26%, respectivamente. A acurácia diagnóstica da FCD com ácido acético e da FCD com Lugol foi 92,78% e 94,90%, respectivamente. Em relação à Fotografia Cervical Digital com Lugol, este foi o primeiro estudo a avaliar o desempenho desta técnica, que demonstrou ser similar a FCD com ácido acético. Foi possível

concluir que a Fotografia Cervical Digital é um método promissor para o rastreamento do colo uterino e de suas lesões precursoras.



**Figura 12. Sony cybershot W120 (câmera utilizada no estudo de Hillmann, 2013)**

A comparação do desempenho da Fotografia Cervical Digital pelos diferentes estudos pode ser vista na Tabela 8.

**Tabela 8. Comparação dos estudos de avaliação do desempenho da Fotografia Cervical Digital**

	Hillmann, 2013	Cremer, 2005	Bomfim- Hyppólito, 2006	Cremer, 2010	Khodakarami, 2010
n	103	504	301	207	100
Sensibilidade	84	86	100	97,6	46,7
Especificidade	95.83	86	69.1	23.6	97.6
Valor Preditivo Positivo	87.5	8	54.4	24.6	77.8
Valor Preditivo Negativo	94.52	99.8	100	97.5	91.0
Acurácia diagnóstica	92.76	-	-	-	89.8

A principal diferença entre os estudos de Cremer e do nosso é que os estudos de Cremer utilizam uma câmera fotográfica acoplada a um monitor, juntamente com o uso de

espéculos especiais com fonte de luz embutida, onde o exame é realizado por um colposcopista experiente, e o nosso grupo propõe um método menos dispendioso, através da utilização de um espéculo comum de metal, uma luminária comum de lâmpada incandescente, uma câmera fotográfica (sem a necessidade de um monitor acoplado no momento do exame), onde o exame pode ser realizado por qualquer profissional da área da saúde treinado e só após avaliado por um colposcopista experiente (28, 30, 126).

Os estudos sobre a FCD também relatam a facilidade no ensino das técnicas de fotografia digital, assim como, a facilidade da ampliação das áreas de interesse da imagem para uma avaliação mais detalhada (27, 28, 30, 126).

Uma das principais vantagens é que a telecolposcopia e a FCD são métodos livres para crescer sem o peso regulamentar e financeiro relacionado à cervicografia. Estes métodos de avaliação a distância do colo uterino podem facilitar o aprendizado de colposcopistas novatos através da assistência de um preceptor à distância, treinamento contínuo para colposcopistas e controle de qualidade para ensaios clínicos (110, 128).

A principal vantagem do nosso estudo em relação à telecolposcopia é o seu baixo custo, pois nosso estudo propõe apenas o uso de uma câmera fotográfica digital, ao invés de um colposcópio especial e de um sistema especial de telemedicina, como proposto por alguns autores previamente (12, 118-121).

### **3. JUSTIFICATIVA**

Países desenvolvidos e em desenvolvimento enfrentam realidades diferentes em relação ao rastreamento do câncer de colo uterino. Enquanto países em desenvolvimento, como o Brasil, sofrem com a carência de programas de prevenção e rastreamento do câncer de colo uterino, a falta de recursos e de médicos desde o atendimento primário; países desenvolvidos, como o Canadá, têm dificuldades de transpor as grandes distâncias geográficas e também sofrem com a falta de especialistas nas áreas mais distantes dos grandes centros urbanos. Além disso, todo método que possa diminuir os custos sem prejudicar a sua eficácia é importante, pois estes recursos podem ser redirecionados para áreas mais necessitadas.

Considerando os problemas relacionados à colposcopia e ao rastreamento do câncer do colo do útero, o presente estudo busca avaliar o desempenho de um método alternativo que tem o potencial de beneficiar países em desenvolvimento e países desenvolvidos.

Além dos benefícios já citados relacionados diretamente à assistência destas pacientes, a Fotografia Cervical Digital tem o potencial de melhorar o ensino da avaliação do colo uterino, para diversos níveis de profissionais da saúde. Este estudo tem a possibilidade de beneficiar direta e indiretamente mulheres do mundo inteiro.

Entretanto, o desempenho deste método ainda não foi acuradamente medido e comparado com a já estabelecida colposcopia.

Ademais, o conhecimento adquirido com o presente projeto poderá ser compartilhado com outros centros para que possamos estabelecer estudos comparativos entre diferentes populações, melhorando o rastreamento e o manejo do câncer de colo uterino e de suas lesões precursoras.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. Objetivo geral**

- Avaliar o desempenho da Fotografia Cervical Digital.

### **4.2. Objetivos secundários**

- Comparar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia diagnóstica da Fotografia Cervical Digital e da colposcopia.
- Avaliar a concordância entre a Fotografia Cervical Digital e a colposcopia.

## 5. Referências bibliográficas da revisão

1. Organization. WH. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. 2012 [cited 2015]; Available from: <http://globocan.iarc.fr/>.
2. Sankaranarayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2006;20(2):207-25. Epub 2005/12/20.
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(2):74-108. Epub 2005/03/12.
4. Waggoner S. Cervical cancer. *Lancet*. 2003;361(9376):2217-25.
5. Spence AR, Alobaid A, Drouin P, Goggin P, Gilbert L, Provencher D, et al. Screening histories and contact with physicians as determinants of cervical cancer risk in Montreal, Quebec. *Curr Oncol*. 2014;21(6):294-304. Epub 2014/12/10.
6. Jeronimo J, Schiffman M. Colposcopy at a crossroads. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(2):349-53. Epub 2006/05/09.
7. De Vuyst H, Claeys P, Njiru S, Muchiri L, Steyaert S, De Sutter P, et al. Comparison of pap smear, visual inspection with acetic acid, human papillomavirus DNA-PCR testing and cervicography. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005;89(2):120-6.
8. Syrjanen K, Naud P, Derchain S, Roteli-Martins C, Longatto-Filho A, Tatti S, 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. *Anticancer Res*. 2005;25(5):3469-80.
9. Khodakarami N, Farzaneh F, Aslani F, Alizadeh K. Comparison of Pap smear, visual inspection with acetic acid, and digital cervicography as cervical screening strategies. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(5):1247-52. Epub 2010/12/29.
10. Sarian LO, Derchain SF, Naud P, Roteli-Martins C, Longatto-Filho A, Tatti S, et al. Evaluation of visual inspection with acetic acid (VIA), Lugol's iodine (VILI), cervical cytology and HPV testing as cervical screening tools in Latin America. This report refers to partial results from the LAMS (Latin American Screening) study. *J Med Screen*. 2005;12(3):142-9. Epub 2005/09/15.
11. Cronjé H, Parham G, Cooreman B, de Beer A, Divall P, Bam R. A comparison of four screening methods for cervical neoplasia in a developing country. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(2):395-400.

12. Etherington IJ. Telecolposcopy - a feasibility study in primary care. *J Telemed Telecare*. 2002;8 Suppl 2:22-4. Epub 2002/09/10.
13. Ngoma T, Muwonge R, Mwaiselage J, Kawegere J, Bukori P, Sankaranarayanan R. Evaluation of cervical visual inspection screening in Dar es Salaam, Tanzania. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010;109(2):100-4. Epub 2010/02/16.
14. Sherris J, Wittet S, Kleine A, Sellors J, Luciani S, Sankaranarayanan R, et al. Evidence-based, alternative cervical cancer screening approaches in low-resource settings. *Int Perspect Sex Reprod Health*. 2009;35(3):147-54. Epub 2009/10/07.
15. Bhatla N, Gulati A, Mathur SR, Rani S, Anand K, Muwonge R, et al. Evaluation of cervical screening in rural North India. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;105(2):145-9. Epub 2009/02/10.
16. Sankaranarayanan R, Basu P, Wesley RS, Mahe C, Keita N, Mbalawa CC, et al. Accuracy of visual screening for cervical neoplasia: Results from an IARC multicentre study in India and Africa. *Int J Cancer*. 2004;110(6):907-13.
17. Sankaranarayanan R, Nene BM, Dinshaw K, Rajkumar R, Shastri S, Wesley R, et al. Early detection of cervical cancer with visual inspection methods: a summary of completed and on-going studies in India. *Salud Publica Mex*. 2003;45 Suppl 3:S399-407.
18. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-year risk of recurrence after treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: performance of HPV and Pap cotesting in posttreatment management. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17(5 Suppl 1):S78-84. Epub 2013/04/04.
19. Bentley J. Colposcopic management of abnormal cervical cytology and histology. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012;34(12):1188-202. Epub 2012/12/13.
20. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain JM, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *J Low Genit Tract Dis*. 2012;16(3):175-204. Epub 2012/03/16.
21. Syrjanen KJ. Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade and type of the implicated human papillomavirus (HPV). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996;65(1):45-53.
22. Abrahamowicz MB, J.; Bessette, P.; et al. Colposcopy vs. HPV testing to identify persistent precancers post treatment: the CoHIPP trial. [cited 2015]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01051895>.

23. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 61, April 2005. Human papillomavirus. *Obstet Gynecol.* 2005;105(4):905-18. Epub 2005/04/02.
24. Instituto Nacional de Câncer - INCA MdS. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. In: Saúde Md, editor. Rio de Janeiro: Coordenação Geral de Ações Estratégicas. ; 2011. p. 104.
25. Chen Z, Chen H, Lee T. Use of compact digital cervicography: an adjuvant screening tool for precancerous cervical lesions. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2008;47(2):187-91.
26. Franco ES, Hyppolito SB, Franco RG, Oria MO, Almeida PC, Pagliuca LM, et al. [Digital cervicography criteria: improving sensitivity in uterine cervical cancer diagnosis]. *Cad Saude Publica.* 2008;24(11):2653-60. Epub 2008/11/15. Critérios de positividade para cervicografia digital: melhorando a sensibilidade do diagnostico do cancer cervical.
27. Bomfim-Hyppólito S, Franco E, Franco R, de Albuquerque C, Nunes G. Cervicography as an adjunctive test to visual inspection with acetic acid in cervical cancer detection screening. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;92(1):58-63.
28. Cremer M, Jamshidi R, Muderspach L, Tsao-Wei D, Felix J, Blumenthal P. Digital camera assessment for detection of cervical intraepithelial neoplasia in rural El Salvador. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;91(1):42-6.
29. Hillmann Ede C, Dos Reis R, Monego H, Appel M, Hammes LS, Rivoire WA, et al. Cervical digital photography for screening of uterine cervix cancer and its precursor lesions in developing countries. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;288(1):183-9. Epub 2013/02/13.
30. Cremer ML, Peralta EI, Dheming SG, Jimenez ME, Davis-Dao CA, Alonzo TA, et al. Digital assessment of the reproductive tract versus colposcopy for directing biopsies in women with abnormal Pap smears. *J Low Genit Tract Dis.* 2010;14(1):5-10. Epub 2009/12/31.
31. Arrossi S, Sankaranarayanan R, Parkin DM. Incidence and mortality of cervical cancer in Latin America. *Salud Publica Mex.* 2003;45 Suppl 3:S306-14. Epub 2004/01/30.
32. Waggoner SE. Cervical cancer. *Lancet.* 2003;361(9376):2217-25.
33. PAHO PAHO. Cervical Cancer in Latin America and the Caribbean: Fact Sheet 2001. 2001 [cited 2004 27/9/4]; Available from: <http://www.paho.org/English/AD/DPC/NC/ccbriefsnapshot.htm>.
34. Guidozi F. Screening for cervical cancer. *Obstet Gynecol Surv.* 1996;51(4):247-52.

35. Society CC. Canadian Cancer Statistics 2014. Toronto 2014. Available from: <http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2014-EN.pdf>.
36. Dunn S, Rossiter L, Ferne J, Barnes E, Wu W. Improved adherence to colposcopy through nurse-led telephone counselling and multifaceted patient support. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35(8):723-9. Epub 2013/09/07.
37. Cerigo H, Coutlee F, Franco EL, Brassard P. Factors associated with cervical cancer screening uptake among Inuit women in Nunavik, Quebec, Canada. *BMC public health.* 2013;13:438. Epub 2013/05/07.
38. Cerigo H, Macdonald ME, Franco EL, Brassard P. Inuit women's attitudes and experiences towards cervical cancer and prevention strategies in Nunavik, Quebec. *International journal of circumpolar health.* 2012;71:17996. Epub 2012/03/30.
39. Cerigo H, Macdonald ME, Franco EL, Brassard P. Awareness and knowledge about human papillomavirus among Inuit women in Nunavik, Quebec. *Journal of community health.* 2011;36(1):56-62. Epub 2010/06/03.
40. Ogilvie GS, Shaw EA, Lusk SP, Zazulak J, Kaczorowski JA. Access to colposcopy services for high-risk Canadian women: can we do better? *Can J Public Health.* 2004;95(5):346-51. Epub 2004/10/20.
41. Kelly J, Lanier A, Santos M, Healey S, Louchini R, Friborg J, et al. Cancer among the circumpolar Inuit, 1989-2003. II. Patterns and trends. *International journal of circumpolar health.* 2008;67(5):408-20. Epub 2009/02/04.
42. INCA INdC-. Estimativa 2014 - Incidência de Câncer no Brasil. Ministério da Saúde; 2014.
43. Waldemar Augusto Rivoire EC, Heleusa Monego, Márcia Appel e Ricardo dos Reis. A Lesão Intraepitelial no Colo Uterino. In: Fernando Freitas CHM, Waldemar Augusto Rivoire, Eduardo Pandolfi Passos e colaboradores, editor. *Rotinas em Ginecologia.* 5ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2006. p. 331-9.
44. INCA INdC-. Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2006.
45. Tatti S, Bornstein J, Prendiville W. Colposcopy: a global perspective: introduction of the new IFCPC colposcopy terminology. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2013;40(2):235-50. Epub 2013/06/05.
46. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and

consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Arch Pathol Lab Med. 2012;136(10):1266-97. Epub 2012/06/30.

47. Hammes LS, Naud P, Passos EP, Matos J, Brouwers K, Rivoire W, et al. Value of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC) Terminology in predicting cervical disease. J Low Genit Tract Dis. 2007;11(3):158-65. Epub 2007/06/29.

48. Quaas J, Reich O, Frey Tirri B, Kuppers V. Explanation and Use of the Colposcopy Terminology of the IFCPC (International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy) Rio 2011. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2013;73(9):904-7. Epub 2014/04/29.

49. Quaas J, Reich O, Kuppers V. Explanation and Use of the Rio 2011 Colposcopy Nomenclature of the IFCPC (International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy): Comments on the general colposcopic assessment of the uterine cervix: adequate/inadequate; squamocolumnar junction; transformation zone. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2014;74(12):1090-2. Epub 2015/01/09.

50. Hammes LS. Correlação entre achados colposcópicos e diagnóstico histológico segundo a Classificação Colposcópica da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia de 2002. Repositório Digital - LUME: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2004.

51. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol. 1993;12(2):186-92.

52. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 1998;92(4 Pt 2):727-35. Epub 1998/10/09.

53. Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, Costa MC, Sobrinho JP, Prado JC, et al. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. J Natl Cancer Inst. 2003;95(17):1336-43. Epub 2003/09/04.

54. Cronje HS. Screening for cervical cancer in developing countries. Int J Gynaecol Obstet. 2004;84(2):101-8. Epub 2004/02/12.

55. Saúde INdCMd. Estimativa 2010. Rio de Janeiro 2009 [cited 2010 junho 2010]; Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/>.

56. Duggan MA, Boras VF, Inoue M, McGregor SE, Robertson DI. Human papillomavirus DNA determination of anal condylomata, dysplasias, and squamous carcinomas with in situ hybridization. Am J Clin Pathol. 1989;92(1):16-21. Epub 1989/07/01.

57. Handley JM, Maw RD, Lawther H, Horner T, Bharucha H, Dinsmore WW. Human papillomavirus DNA detection in primary anogenital warts and cervical low-grade intraepithelial neoplasias in adults by in situ hybridization. *Sex Transm Dis.* 1992;19(4):225-9. Epub 1992/07/01.
58. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women who test Pap-negative but are HPV-positive. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(5 Suppl 1):S56-63. Epub 2013/04/04.
59. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV-positive and HPV-negative high-grade Pap results. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(5 Suppl 1):S50-5. Epub 2013/04/04.
60. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-year risks of CIN 2+ and CIN 3+ among women with HPV-positive and HPV-negative LSIL Pap results. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(5 Suppl 1):S43-9. Epub 2013/04/04.
61. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV testing of ASC-US Pap results. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(5 Suppl 1):S36-42. Epub 2013/04/04.
62. Syrjanen K, Mantyjarvi R, Vayrynen M, Syrjanen S, Parkkinen S, Yliskoski M, et al. Evolution of human papillomavirus infections in the uterine cervix during a long-term prospective follow-up. *Appl Pathol.* 1987;5(2):121-35. Epub 1987/01/01.
63. Kjellberg L, Hallmans G, Ahren AM, Johansson R, Bergman F, Wadell G, et al. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer.* 2000;82(7):1332-8. Epub 2001/02/07.
64. Slattery ML, Robison LM, Schuman KL, French TK, Abbott TM, Overall JC, Jr., et al. Cigarette smoking and exposure to passive smoke are risk factors for cervical cancer. *Jama.* 1989;261(11):1593-8. Epub 1989/03/17.
65. Tavassoli FA DP. *Tumours of the Breast and Female Genital Organs.* World Health Organization Classification of Tumours 2003. Lyon: IARC Press, WHO; 2003.
66. 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(16):2114-9.

67. Cronje HS, Cooreman BF, Beyer E, Bam RH, Middlecote BD, Divall PD. Screening for cervical neoplasia in a developing country utilizing cytology, cervicography and the acetic acid test. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001;72(2):151-7. Epub 2001/02/13.
68. Goldie SJ, Kuhn L, Denny L, Pollack A, Wright TC. Policy analysis of cervical cancer screening strategies in low-resource settings: clinical benefits and cost-effectiveness. *Jama*. 2001;285(24):3107-15. Epub 2001/06/28.
69. Vijayaraghavan A, Efrusy MB, Mayrand MH, Santas CC, Goggin P. Cost-effectiveness of high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening in Quebec, Canada. *Can J Public Health*. 2010;101(3):220-5. Epub 2010/08/27.
70. Wright TC, Jr., Denny L, Kuhn L, Goldie S. Use of visual screening methods for cervical cancer screening. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2002;29(4):701-34. Epub 2003/01/02.
71. Society CC. Canadian Cancer Statistics 2012. 2012 [12/02/2013]; Available from: [http://www.cancer.ca/Canada-wide/About%20cancer/Cancer%20statistics.aspx?sc\\_lang=en](http://www.cancer.ca/Canada-wide/About%20cancer/Cancer%20statistics.aspx?sc_lang=en).
72. Apgar BB, G; Rubin, M. Principios e Técnicas do Exame Colposcópico. *Colposcopia -Princípios e Prática*. Rio de Janeiro: Revinter; 2010. p. 538.
73. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol*. 1995;141(7):680-9.
74. Laara E, Day NE, Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet*. 1987;1(8544):1247-9. Epub 1987/05/30.
75. Vaccarella S, Franceschi S, Engholm G, Lonnberg S, Khan S, Bray F. 50 years of screening in the Nordic countries: quantifying the effects on cervical cancer incidence. *Br J Cancer*. 2014;111(5):965-9. Epub 2014/07/06.
76. Alliance for Cervical Cancer Prevention., EngenderHealth, International Agency for Research on Cancer., JHPIEGO., Pan American Health Organization., Program for Appropriate Technology in Health. *Planning and implementing cervical cancer prevention and control programs : a manual for managers*. Seattle: Alliance for Cervical Cancer Prevention; 2004. 255 p. p.
77. World Health Organization. *Comprehensive cervical cancer control : a guide to essential practice*. Geneva: World Health Organization; 2006. 272 p. p.

78. Schneider DL, Herrero R, Bratti C, Greenberg MD, Hildesheim A, Sherman ME, et al. Cervicography screening for cervical cancer among 8460 women in a high-risk population. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(2 Pt 1):290-8. Epub 1999/02/13.
79. Wright VC, editor. *Clínicas Obstétricas e Ginecológicas da América do Norte: Interlivros*; 1993.
80. Lonky NM, Sadeghi M, Tsadik GW. Poor correlation of high-grade cervical dysplasia with referral cytology: clinical implications. *Prim Care Update Ob Gyns.* 1998;5(4):161.
81. Dexeus S, Cararach M, Dexeus D. The role of colposcopy in modern gynecology. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2002;23(4):269-77. Epub 2002/09/07.
82. Sankaranarayanan R, Wesley R, Thara S, Dhakad N, Chandralekha B, Sebastian P, et al. Test characteristics of visual inspection with 4% acetic acid (VIA) and Lugol's iodine (VILI) in cervical cancer screening in Kerala, India. *Int J Cancer.* 2003;106(3):404-8.
83. Schneider D, Burke L, Wright T, Spitzer M, Chatterjee N, Wacholder S, et al. Can cervicography be improved? An evaluation with arbitrated cervicography interpretations. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(1):15-23.
84. Denny L, Kuhn L, Pollack A, Wainwright H, Wright TC, Jr. Evaluation of alternative methods of cervical cancer screening for resource-poor settings. *Cancer.* 2000;89(4):826-33. Epub 2000/08/22.
85. Denny L, Kuhn L, Risi L, Richart RM, Pollack A, Lorincz A, et al. Two-stage cervical cancer screening: an alternative for resource-poor settings. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(2):383-8. Epub 2000/08/15.
86. Sankaranarayanan R, Nene B, Dinshaw K, Rajkumar R, Shastri S, Wesley R, et al. Early detection of cervical cancer with visual inspection methods: a summary of completed and on-going studies in India. *Salud Publica Mex.* 2003;45 Suppl 3:S399-407.
87. International Agency for Research on Cancer., IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies. *Cervix cancer screening.* Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2005. 302 p. p.
88. Gaffikin L, Lauterbach M, Blumenthal PD. Performance of visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening: a qualitative summary of evidence to date. *Obstet Gynecol Surv.* 2003;58(8):543-50.
89. Mahe C, Gaffikin L. Screening test accuracy studies: how valid are our conclusions? Application to visual inspection methods for cervical screening. *Cancer Causes Control.* 2005;16(6):657-66.

90. Patro BK, Nongkynrih B. Review of screening and preventive strategies for cervical cancer in India. *Indian J Public Health*. 2007;51(4):216-21.
91. Sankaranarayanan R, Gaffikin L, Jacob M, Sellors J, Robles S. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005;89 Suppl 2:S4-S12.
92. Ghosh P, Gandhi G, Kochhar PK, Zutshi V, Batra S. Visual inspection of cervix with Lugol's iodine for early detection of premalignant & malignant lesions of cervix. *The Indian journal of medical research*. 2012;136(2):265-71. Epub 2012/09/11.
93. Bhatla N, Mukhopadhyay A, Joshi S, Kumar A, Kriplani A, Pandey RM, et al. Visual inspection for cervical cancer screening: evaluation by doctor versus paramedical worker. *Indian J Cancer*. 2004;41(1):32-6. Epub 2004/04/24.
94. Sellors JW, Jeronimo J, Sankaranarayanan R, Wright TC, Howard M, Blumenthal PD. Assessment of the cervix after acetic acid wash: inter-rater agreement using photographs. *Obstet Gynecol*. 2002;99(4):635-40. Epub 2002/06/01.
95. Sankaranarayanan R, Esmey PO, Rajkumar R, Muwonge R, Swaminathan R, Shanthakumari S, et al. Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster-randomised trial. *Lancet*. 2007;370(9585):398-406. Epub 2007/08/07.
96. Akinola OI, Fabamwo AO, Oshodi YA, Banjo AA, Odusanya O, Gbadegesin A, et al. Efficacy of visual inspection of the cervix using acetic acid in cervical cancer screening: a comparison with cervical cytology. *J Obstet Gynaecol*. 2007;27(7):703-5.
97. Staffl A. Cervicography: a new method for cervical cancer detection. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;139(7):815-25. Epub 1981/04/01.
98. Shafi M, Luesley D. Modern image capture and data collection technology. *Clin Obstet Gynecol*. 1995;38(3):640-3.
99. Baldauf JJ, Dreyfus M, Lehmann M, Ritter J, Philippe E. Cervical cancer screening with cervicography and cytology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1995;58(1):33-9. Epub 1995/01/01.
100. Mitchell H. Is there a role for screening by cervicography in Australia? *The Medical journal of Australia*. 1989;150(8):441-4. Epub 1989/04/17.
101. Turner MJ, Byrne BM, Flannelly G, Maguire P, Lenehan PM, Murphy JF. A clinical review of cervicography. *Irish journal of medical science*. 1990;159(2):50. Epub 1990/02/01.

102. Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Meyer P, Philippe E. Cervicography. Does it improve cervical cancer screening? *Acta cytologica*. 1997;41(2):295-301. Epub 1997/03/01.
103. Kinlen LJ, Spriggs AI. Women with positive cervical smears but without surgical intervention. A follow-up study. *Lancet*. 1978;2(8087):463-5. Epub 1978/08/26.
104. Luyten A, Buttman-Schweiger N, Hagemann I, Scherbring S, Boehmer G, Gieseck F, et al. Utility and Reproducibility of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy Classification of Transformation Zones in Daily Practice: A Multicenter Study of the German Colposcopy Network. *J Low Genit Tract Dis*. 2014. Epub 2014/08/05.
105. Massad LS, Collins YC. Strength of correlations between colposcopic impression and biopsy histology. *Gynecol Oncol*. 2003;89(3):424-8. Epub 2003/06/12.
106. Louwers JA, Kocken M, ter Harmsel WA, Verheijen RH. Digital colposcopy: ready for use? An overview of literature. *BJOG*. 2009;116(2):220-9. Epub 2008/12/17.
107. Gage JC, Hanson VW, Abbey K, Dippery S, Gardner S, Kubota J, et al. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol*. 2006;108(2):264-72. Epub 2006/08/02.
108. Jeronimo J, Massad LS, Castle PE, Wacholder S, Schiffman M. Interobserver agreement in the evaluation of digitized cervical images. *Obstet Gynecol*. 2007;110(4):833-40. Epub 2007/10/02.
109. Massad LS, Jeronimo J, Schiffman M. Interobserver agreement in the assessment of components of colposcopic grading. *Obstet Gynecol*. 2008;111(6):1279-84. Epub 2008/06/03.
110. Ferris DG, Litaker M. Interobserver agreement for colposcopy quality control using digitized colposcopic images during the ALTS trial. *J Low Genit Tract Dis*. 2005;9(1):29-35. Epub 2005/05/05.
111. Hopman EH, Voorhorst FJ, Kenemans P, Meyer CJ, Helmerhorst TJ. Observer agreement on interpreting colposcopic images of CIN. *Gynecol Oncol*. 1995;58(2):206-9. Epub 1995/08/01.
112. Craine BL, Craine ER, O'Toole CJ, Ji Q. Digital imaging colposcopy: corrected area measurements using shape-from-shading. *IEEE Trans Med Imaging*. 1998;17(6):1003-10. Epub 1999/02/27.
113. Crisp WE, Craine BL, Craine EA. The computerized digital imaging colposcope: future directions. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(6):1491-7; discussion 7-8. Epub 1990/06/01.
114. Craine B, Craine E. Digital imaging colposcopy: basic concepts and applications. *Obstet Gynecol*. 1993;82(5):869-73.

115. Mikhail M, Merkatz I, Romney S. Clinical usefulness of computerized colposcopy: image analysis and conservative management of mild dysplasia. *Obstet Gynecol.* 1992;80(1):5-8.
116. Instituto Nacional de Câncer MdS. Câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2013 [20/02/2013]; Available from: [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home+/colo\\_uterio/definicao](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home+/colo_uterio/definicao).
117. Bashshur RL, Armstrong PA. Telemedicine: a new mode for the delivery of health care. *Inquiry.* 1976;13(3):233-44. Epub 1976/09/01.
118. Ferris DG, Litaker MS, Macfee MS, Miller JA. Remote diagnosis of cervical neoplasia: 2 types of telecolposcopy compared with cervicography. *J Fam Pract.* 2003;52(4):298-304. Epub 2003/04/12.
119. Ferris DG, Macfee MS, Miller JA, Litaker MS, Crawley D, Watson D. The efficacy of telecolposcopy compared with traditional colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2002;99(2):248-54. Epub 2002/01/30.
120. Ferris DG, Bishai DM, Litaker MS, Dickman ED, Miller JA, Macfee MS. Telemedicine network telecolposcopy compared with computer-based telecolposcopy. *J Low Genit Tract Dis.* 2004;8(2):94-101. Epub 2005/05/06.
121. Ferris DG, Litaker MS, Miller JA, Macfee MS, Crawley D, Watson D. Qualitative assessment of telemedicine network and computer-based telecolposcopy. *J Low Genit Tract Dis.* 2002;6(3):145-9. Epub 2006/10/20.
122. Ferris DG, Litaker MS, Gilman PA, Leyva Lopez AG. Patient acceptance and the psychological effects of women experiencing telecolposcopy and colposcopy. *J Am Board Fam Pract.* 2003;16(5):405-11. Epub 2003/12/04.
123. Takacs P, Chakhtoura N, De Santis T. Video colposcopy improves adherence to follow-up compared to regular colposcopy: a randomized trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2004;270(3):182-4. Epub 2004/06/19.
124. Cremer M, Jamshidi RM, Muderspach L, Tsao-Wei D, Felix JC, Blumenthal PD. Digital camera assessment for detection of cervical intraepithelial neoplasia in rural El Salvador. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005;91(1):42-6.
125. Jamshidi R, Blumenthal P. Digital assessment of the reproductive tract (DART). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;37 Suppl 3:S171-3.

126. Hillmann EC, dos Reis R, Monego H, Appel M, Hammes LS, Rivoire WA, et al. Fotografia Cervical Digital para o rastreamento de câncer de colo uterino e suas lesões precursoras. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010.
127. Bae SN, Kim JH, Lee CW, Song MJ, Park EK, Lee YS, et al. Correlation between the digital cervicography and pathological diagnosis performed at private clinics in Korea. International journal of medical sciences. 2012;9(8):698-703. Epub 2012/10/24.
128. Ferris DG, Litaker MS. Colposcopy quality control by remote review of digitized colposcopic images. Am J Obstet Gynecol. 2004;191(6):1934-41. Epub 2004/12/14.

## 6. ARTIGO 1 EM INGLÊS

### **WHO IS GOING TO COLPOSCOPY? A MONTÉRÉGIE REGION STUDY.**

Elise de Castro Hillmann<sup>1</sup>, Michel Roy<sup>2</sup>, Gaetan Paris<sup>2</sup>, Victor Nizard<sup>3,4</sup>, Omar Moreira Bacha<sup>3,4</sup>,  
José Geraldo Lopes Ramos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Postgraduate Program in Medicine: Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brazil <sup>2</sup>Université Laval, QC, Canada, <sup>3</sup> Université de Sherbrooke, QC, Canada, <sup>4</sup> Hôpital Charles Le Moyne, QC, Canada

### Abstract

**Background:** Colposcopy is one key step in cervical cancer screening. Through colposcopy histological diagnosis can be confirmed and even treatment can be done. Epidemiological data is key to more cost effective health systems. This study aims to describe the colposcopy patients' profile attending a colposcopy referral center at the Montérégie region, in Canada. **Methods:** The study was conducted at the Charles LeMoynes Hospital, QC, Canada. Two-hundred-and-forty-one patients were enrolled between October 2013 and October 2014. All patients referred to colposcopy were distributed between two colposcopists in the general gynecology outpatient clinic at the hospital. **Results:** 50% of the patients came from outside their CISSS region. The mean age of the patients was 37.4 years. Most part of the patients were referral due to abnormal pap smears (49%), 44% were due colposcopy follow-up and 7% due to other reasons. Colposcopy classified 59.5% of the patients with normal or benign modifications. The incidence of high grade lesions was 10.3%, 12.6%, 19.3% at cytology, colposcopy and final histology respectively. Although, we had two suspicious cases of cancer in cytology, only one was confirmed as cervical cancer. The other cancer cytology was confirmed by endometrial biopsy as an endometrial adenocarcinoma, after the colposcopy and the cervical biopsies were negative. **Conclusion:** This is the first study showing the characteristics of colposcopy patients in Monteregie region and Quebec Province. Colposcopy resembles to perform as elsewhere. Cervical cancer screening in Montérégie region can be improved through new referral policies and coverage extension.

## 6.1. Introduction

Cervical cancer is the third most common cancer in women in the world, it is estimated to have 529,000 new cases each year. It has a mortality incidence ratio of 52%. Most cases are in developing countries. For 2014, 1450 new cases of cervical cancer are expected for all Canada, of those 290 in the Quebec. It corresponds to 7 per 100.000 cervical cancer cases in Canada and 6 per 100.000 in Quebec (1).

The mortality rate for cervical cancer in Canada decreased by 2.7% per year between 2000 and 2009 (1). The decrease in mortality rate has followed the reduction in the cervical cancer incidence rate over the same period of time. The latter is largely the result of Pap test screening (5) which has helped detect precancerous and malignant lesions at an earlier stage when treatment is more effective.

Canada provides free universal health care to their residents. Each province manage its own health system. In Quebec, the government body responsible for the health system and the payment of their respective professionals is the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) (2).

Montérégie region is located in Quebec, at the southeast border of Montreal, with a total population of Montérégie 1.508.127 habitants (3). It's composed of 14 regional county municipalities (RCM), with 177 municipalities, and 2 Indian reserves: Akwesasne and Kahnawake. The health and social services of the Montérégie region was divided in 9 different Local Service Network (Réseau local de services – RLS) and its health and social services centres (CSSS). After February 2015 the 9 RLS were regrouped in 3 different Health and social services integrated centers (Centre intégré de santé et de services sociaux – CISSS): Montérégie East, Montérégie West and Montérégie Center (4, 5).

Colposcopy is the diagnostic recommended exam in cases of suspected abnormalities of the vulva, vagina and cervix (6). Most countries have their guidelines regulated by their own Society of Colposcopists, most of them are reviews based on the algorithm of the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) and adapted to their own reality (7). Sometimes, is difficult to the colposcopy's societies to adapt their guidelines if they don't have enough studies to describe the profile of their patients and services, especially outside the greatest metropolis.

In Quebec cervical cancer screening is not organized, it is opportunistic. (8) There is no organized referral system, but is expected that family physicians refer their patients to the

closer colposcopy clinic available. Unfortunately, most of the time the referral to specialized physicians is based in personal preferences and appointments availabilities.

This study aims to describe the colposcopy patients' profile attending a colposcopy referral center at the Montérégie region, in Canada.

## **6.2. Methods**

### *Study design*

A cross sectional study in a colposcopy referral center, in Canada.

### *Sample*

This study was conducted at the Charles LeMoynes Hospital, Greenfield Park, which receives most part of colposcopy referred patients of the Montérégie region in Quebec, Canada. During the time of our study, all patients referred to colposcopy were distributed between two colposcopists in the general gynecology outpatient clinic at the hospital. The study also included patients that were attending the clinic for colposcopy follow-up.

Patients are referred to colposcopy in Canada, mostly due to abnormalities in their Pap smear results. Other reasons to referral include abnormal bleeding, presence of visual lesion in cervical inspection, cervical polyp, etc.

Patients attending to the colposcopy clinic of the Charles Le Moynes hospital were invited to participate between October 2013 and October 2014. Between October 2013 and January 2014 the study was conducted only with one of the two colposcopists' agenda and subsequently with both colposcopists.

Three hundred and eighteen patients attended to the clinic during the study period. Of those, 245 were enrolled and 4 were excluded of the final analysis (colposcopy examination was not possible). Our final sample consisted of 241 patients.

Thirteen patients were attending at the clinic for cervical treatment and were excluded of the colposcopy analysis, but included in the patients' profile analysis.

### *Protocol*

Patients that agreed to participate signed the informed consent and responded a quick profile questionnaire. The questionnaire included questions about age, gestational history, previous diseases, birth control, menopause, pap smear history, smoke, hormonal medication, allergies, colposcopy reason.

After they were submitted to the colposcopy. Patients were submitted to additional examination only if their clinical history/exam suggested further investigation. Additional treatment followed the same assumption. Additional investigation included: high-risk HPV test, endocervical curettage (ECC), ectocervical biopsies, polypectomies, endometrial biopsies, coldknife cone, Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP), hysterectomy, radiotherapy and chemotherapy.

Most of data was collected prospectively and direct from the patient, postal code, place of birth and the histology results information were exceptions, those were extracted from the hospital database.

The colposcopists filled out colposcopy forms specially designed for this study. The colposcopy form was designed according to the new nomenclature of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (9). The colposcopy form included squamous columnar junction (SCJ) evaluation, colposcopy adequacy, one descriptive part, geographic lesion drawing, schiller test, final colposcopy impression (normal/benign, low grade, high grade, invasive cancer findings) and observations.

Only patients that underwent at least one biopsy were consider to have a histology result. The final histology result of each patient was based considering the worse histology report. Even if histology is consider the gold standard, sometimes the histology report remains unable to affirm the lesion grade. Histology reports that were classified as "CIN undetermined grade" were recoded as low grade lesions and reports of "CIN undetermined grade possible high grade" were recoded as high grade lesions, to better understanding of tables comparing colposcopy and cytology with final histology.

### *Ethics*

Ethics approval for the study was provided by Research Ethics Board of Charles LeMoyne Hospital. All participants provided written informed consent.

### *Statistical Analysis*

Data was collected and analyzed using Excel 2013 and IBM SPSS Statistics 19.0.softwares. Distributions are shown in absolute number of patients and percentage of the sample. Parametric variables are shown as mean  $\pm$  standard deviation when normal distribution and median (range), otherwise. Chi-square is used to present the association between Pap smear and colposcopy.

### 6.3. Results

The Charles Le Moyne Hospital is located in the heart of the RLS de Champlain, only 37.3% of the patients came from this region. Besides its location, most patients came from adjunct RLS (56.6%) and 6.1% from outside Montérégie region. The new division of the health and social services also does not change much the referral regions profile. The hospital region (Montérégie Centre) is 50% referral against, 17.1% CISSS Montérégie West, 26.8% CISSS Montérégie East and 6.1% outside Montérégie region (Figure 1. Referral region of colposcopy patients.). Patients needed to travel a median distance of 11.4 km (0.4-551 km) between home and the colposcopy clinic, located at the hospital. The distribution of the patients' referral Borough can be seen in Table 1.

Patients' characteristics are shown in Table 2. The mean age of the patients was 37.4 years, and menopausal age was 49.6 years. The median pregnancies and natural deliveries was 1, median abortions and miscarriages was 0. 15.4% of the patients were in menopause, of those 21.4% had used or still used hormonal therapy. 24.6% of patients smoked. We had 11 patients with some kind of immunosuppression (1 HIV+, 1 lupus, 2 rheumatoid disease, 7 previous cancer treatments including chemotherapy). Only 20.2% of the patients were tested for High Risk HPV (HR-HPV), of those 67.4% were positive. Of the patients attending the colposcopy clinic due to abnormal cytology the median time between the Pap smear and the colposcopy was 85 days, between the Pap smear and the treatment was 140 days and between colposcopy and treatment 57 days.

The main reason patients were at the colposcopy clinic was due to abnormal pap smears (49%), 44% were due colposcopy follow-up and 7% were there to investigate the cervix due to other reasons (heavy bleeding, polyps, dyspareunia, etc), as shown in Figure 2A. The percentage of the patients' birth control methods are shown in Figure 2B. Most patients were born in Québec 88.3%, followed by immigrant patients 10.4% and patients born in other provinces of Canada 1.3% (Figure 2C).

Most patients had never done any cervix treatment (Figure 2D). Of those who had, the most common previous histology was high grade lesion (62%), as seen in Figure 2E. Figure 2F describes the percentages of each abnormality from 112 abnormal cytologies, 44.9% LSIL, 25.2% ASCUS, 15% ASC-H, 2.8% AGC-NOS, 1.8% carcinomas (confirmed as one cervical and one endometrial). Not all pap smears were done by the same laboratory, 59.8% of the pap smears were done by the hospital laboratory, 35.7% were done outside the hospital and 4.5% the information was missing.

Thirteen patients were excluded because their colposcopy was done in a previous appointment. For the colposcopy analysis we used the 215 patients which all data were collected prospectively. Colposcopy and treatment characteristics are described in Table 3. Of the 215 patients, 201 underwent at least one biopsy (93.5%), and 48 (22.3%) underwent additional treatment. Only cervical results are shown in Table 3.

The incidence of high grade lesions was 10.3%, 12.6%, 19.3% at cytology, colposcopy and final histology respectively. Although, we had two suspicious cases of cancer in cytology, only one was confirmed as cervical cancer. The other cancer cytology was confirmed by endometrial biopsy as an endometrial adenocarcinoma, after the colposcopy and the cervical biopsies were negative.

Most patients were treated with a LEEP or cold knife cone, 27.1% were treated with cryotherapy. The patient that was treated with hysterectomy was a case of adenocarcinoma *in situ* in a patient with persistent bleeding that not responded to non-invasive traditional treatment. After discussing with the patient the decision was made towards a surgical treatment. The only confirmed case of cervical cancer was staged as IIB and was treated with radiotherapy and chemotherapy.

Colposcopy performance was calculated using histology as gold standard. Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and diagnostic accuracy were estimated for colposcopy diagnosis using two different cut-off points, low grade lesions or worse and high grade lesions or worse. The results can be seen in Table 4. The specificity and the diagnostic accuracy using the high grade cut-off point performed better than the low grade cut-off point and were statistically significant.

#### **6.4. Discussion**

The referral patients system is not organized by the health system. The referrals are based in personal choices of the family physician. Even if we consider the new CISSS division, only 50% of the patients came from the hospital referral region. The hospital reputation can have played an important role in the physician choice, since it is the biggest hospital and oncology centre of the region. Unfortunately, this contributes to health system failures, longer waiting lists for the region patients and worse financial planning of the system. Referral system should be organized and based in the CISSS regions and demands, not in personal choices.

Considering that higher incidences of cervical cancer are seen in developing countries, mostly due the lack or unorganized screening programs (10-12). Developed countries, such

as Canada, suffers from the same problems. The lack of screening is also present in the Canadian population. In the Montérégie region, 16% of the population had never been screened and 19.3% had not been screened for at least 3 years since the last pap smear (13). Unorganized screening programs can have problems with budgeted logistic, access distribution and extensive waiting lists. The median time between abnormal pap smears and the colposcopic examination was 85 days, despite the fact that the SOGC recommends waiting times between 2 weeks (suggestive of carcinoma) and 8 weeks (ASC-H and LSIL)(14). Kupets et al, 2011, found a median wait time between 24 days (malignancy) and 108 days (AGC), in the population based study in the Ontario province, Canada. (15). Showing that the problems with the cervical cancer screening in the Montérégie region are not only in the referral system, nor in the Quebec province.

Waiting times for colposcopic evaluations are vital to be solved. Data in this study exposed that 44% of the colposcopy clinic appointments are used for patients' follow-up and 62% of the treated patients, attending to the clinic, have been treated for high grade lesion. Nowadays, HPV tests are being investigated as a screening tool to identify patients with previous high grade disease that can be dismissed of the colposcopy follow-up by the confirmation of HPV clearance (16). Even still those investigations are not standard, the Quebec's cervical cancer screening guideline already considers the possibility of using HPV tests to follow-up women treated for high-grade lesion (17).

Smoke is one of the risk factors related to cervical cancer (18). One fourth (24.6%) of the patients attending to the colposcopy clinic smoked. This proportion is much higher than the average proportion of women smoking in Quebec (12.2%), even if we considered together the occasional smokers (5.0%), according to 2012 government statistics (19). This finding is expected since smoking can compromise the immunologic system and ease the development of cervical lesion in these patients.

Eighty-five percent of the patients referred to colposcopy due to abnormal pap smear had minor or undetermined grade cytology. Other study in Canada reported 88% of patients referred due to the same cause (20). The percentage of each abnormal cytology category of our study were also very similar to those presented by an Ontario provincial study (20).

In other population based study, 4% of the high grade pap smears were confirmed as invasive disease, of those 31.8% were endometrial cancers (15). We just had 2 cases of invasive disease, both previous classified by cytology as carcinomas (one epidermoid and one undifferentiated). These findings suggests the importance of further endometrial investigation in cases of malignant findings in cytology.

Regarding the patients' birth place, this study showed a greater proportion of immigrants in relation to Canadians born outside the province of Quebec. It is important to consider that Canada population have the highest percentage of immigrants among the G8 (20.6% are foreign-born). Quebec is the third province in the list of highest immigrant population, receiving 14.4% of the Canadian immigrants. 91% of the newly arrived choose metropolitan areas to live. Montérégie region attracts great part of the newly arrived, since it is offer more affordable prices while still part of the metropolitan area. Brossard, one of the Montérégie boroughs, and the second that most referred patients to our colposcopy clinic has the highest proportion of visible minorities in all the municipalities in Montréal (38.3%)(21). Immigrant women and visible minorities were previous identified with higher risk for developing cervical cancer in Quebec (2).

In relation to the colposcopy performance, colposcopy achieved better results using high grade cut-off point, diagnostic accuracy was 80.69%, while diagnostic accuracy of LSIL cut-off point was 65.84%. Colposcopy presented low sensitivity (61.25% for LSIL cut-off point and 37.5% for HSIL cut-off point), these results presents because some patients had a negative colposcopy while the endocervical curettage was positive. These occurrence is know as a limitation of both methods (colposcopy and photography), because menopause women and women previously treated with cryotherapy, lesions tend to appear only endocervically.

Hammes et al(22) also estimated the colposcopy performance in predicting the histology outcome using the same cut-off points, they found higher sensibility (86.0%) and lower specificity (30.3%) for the low grade cut-off point, both were statistically significant different than our results. Theirs high grade cut-off point also performed better, but theirs sensitivity (61.1%) and specificity (94.4%) were not statistically different than ours. It is important that high grade cut-off points perform better, since they are clinically more relevant than low grade lesion. High grade findings suggest interventions, while low grade results can be follow-up since most lesions tends to regress (14, 23).

## **6.5. Conclusion**

This is the first study showing the characteristics of colposcopy patients in Montérégie region. Cervical cancer screening in Montérégie region can be improved through new referral policies and coverture extension. Additional researches can better address the immigrants and minority groups relations with cervical screening in the region. Colposcopy resembles to perform as elsewhere, but further studies are necessary.



6.6. Tables and Figures

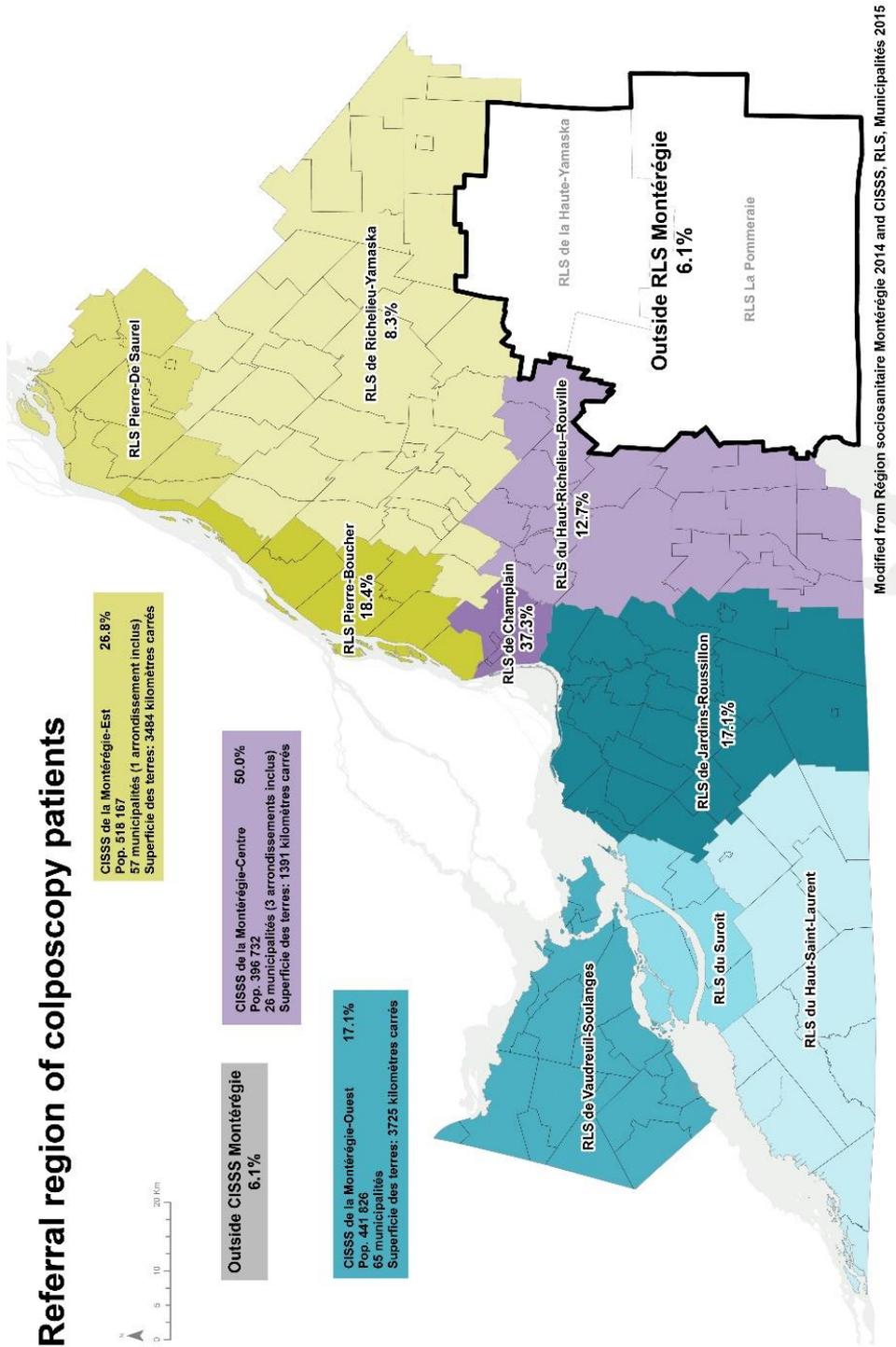


Figure 1. Referral region of colposcopy patients.

**Table 1. Referral Borough**

	N	%
Saint-Hubert	38	16.7
Brossard	33	14.5
Longueuil	28	12.3
La Prairie	15	6.6
Saint-Jean-sur-Richelieu	14	6.1
Chambly	9	3.9
Saint-Lambert	7	3.1
Sainte-Julie	6	2.6
Montréal*	6	2.6
Saint-Constant	6	2.6
Saint-Basile-le-Grand	5	2.2
Saint-Philippe	5	2.2
Candiac	5	2.2
Greenfield Park	5	2.2
Varenes	4	1.8
Sainte-Catherine	3	1.3
Beloeil	3	1.3
Boucherville	3	1.3
Marieville	3	1.3
Saint-Bruno-de-Montarville	3	1.3
Terrebonne*	3	1.3
Delson	2	0.9
LeMoyne	2	0.9
Richelieu	2	0.9
Saint-Jean-Baptiste	2	0.9
Saint-Mathieu-de-Beloeil	2	0.9
Carignan	1	0.4
Farnham*	1	0.4
Kahnawake	1	0.4
l'épiphanie*	1	0.4
La Tuque*	1	0.4
McMasterville	1	0.4
Mont-Saint-Hilaire	1	0.4
Otterburn Park	1	0.4
Saint-Amable	1	0.4
Saint-Jacques-le-Mineur	1	0.4
Saint-Marc-sur-Richelieu	1	0.4
Saint-Mathieu	1	0.4
Sherbrooke*	1	0.4
Vaughan*	1	0.4

\*City (Outside Montérégie region)

**Table 2. Patients' Characteristics**

	n	%
Age†	37.4±0.80	
Pregnancies*	1 (0-13)	
Natural deliveries*	1 (0-10)	
Abortions*	0 (0-11)	
Miscarriages*	0 (0-9)	
Menopause	35	15.4
Hormonal therapy	6	21.4
Menopause age†	49.62±0.86	
Smoke	56	24.6
Cigarettes per day*	10 (1-25)	
Immunosuppressed	11	4.8
Use of pill and smoking combined	17	7.5
HPV tested	46	20.2
High grade +	31	67.4
Number of cervix pre treatment	0 (0-2)	
Distance between home and colposcopy clinic (Km)	11.4 (0.4-551)	
Time between abnormal pap smear and colposcopy (days)* (n=93)	85 (9-958)	
Time between abnormal pap smear and treatment (days)* (n=35)	140 (70-375)	
Time between colposcopy and treatment (days)* (n=38)	57 (0-176)	

† Mean±Std. Error

\* Median (Range)

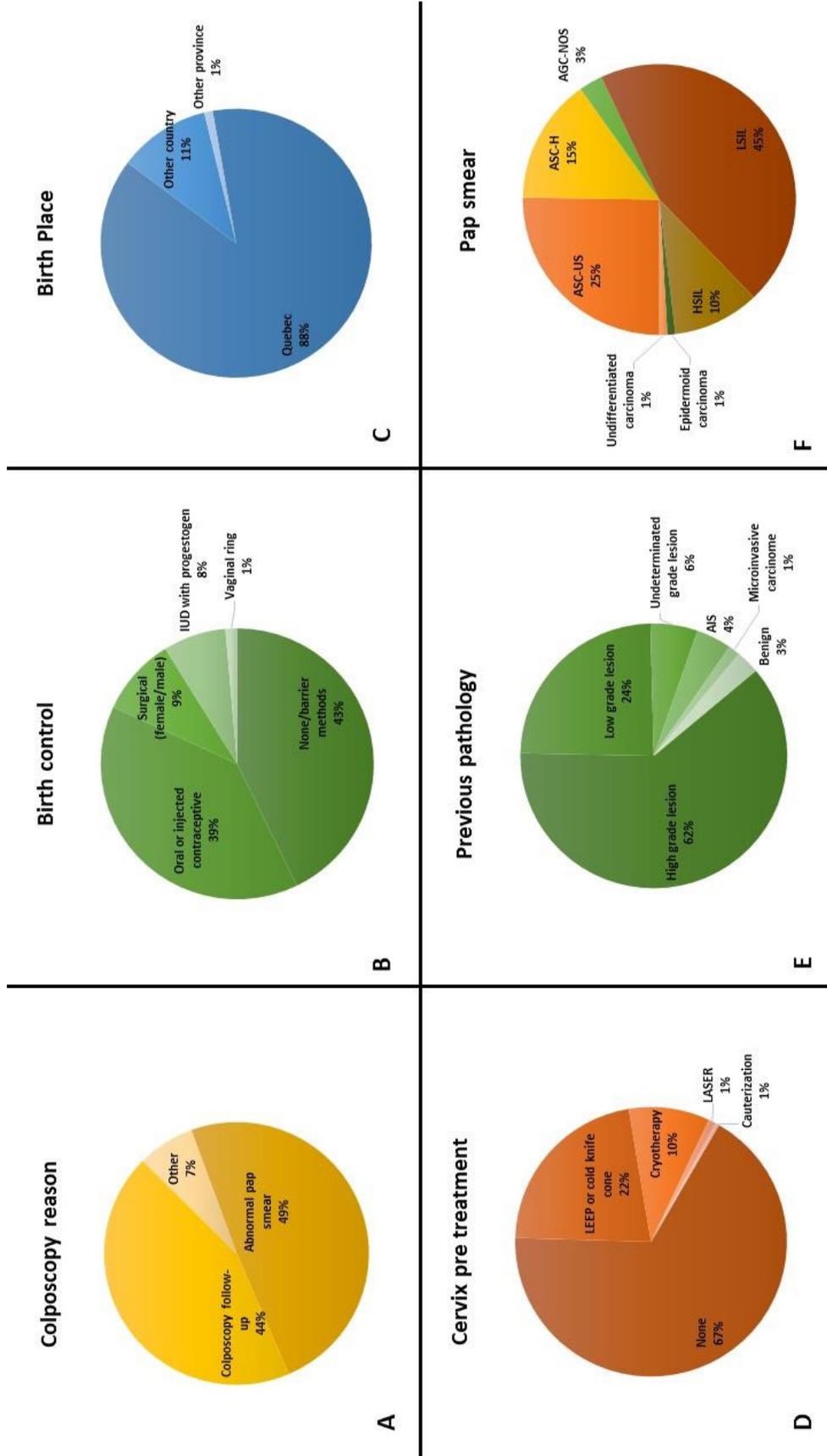


Figure 2

**Table 3. Colposcopy and treatment characteristics**

	n	%*
Colposcopist A	90	39.5
Colposcopist B	125	54.8
Excluded	13	5.7
Colposcopy quality		
Adequate	192	89.7
Inadequate	22	10.3
SCJ visibility		
Completely visible	174	81.3
Partially visible	27	12.6
Not visible	13	6.1
Positive Schiller test	108	51.4
Colposcopy diagnosis		
Normal	52	24.2
Benign modifications	76	35.3
Findings of low grade lesion	58	27
Findings of high grade lesion	27	12.6
Findings of invasive cancer	2	0.9
Biopsy done		
Only ECC	57	28.3
Only ectocervical	70	34.8
ECC+ ectocervical	74	36.8
Biopsy results		
Negative	28	13
Benign	95	44.2
CIN I	43	20
CIN II+	34	15.8
Cancer	1	0.5
Treatment done		
LEEP/ cold knife cone	33	68.8
Cryotherapy	13	27.1
Surgery	1	0.5
Radiotherapy+Chemotherapy	1	0.5
Final histology result		
Negative	28	13.9
Benign	94	46.5
CIN I	40	19.8
CIN II+	39	19.3
Cancer	1	0.5

\*Only valid percents are shown.

**Table 4. Colposcopy performance**

	LSIL or worse		HSIL or worse	
	Estimate	CI 95%	Estimate	CI 95%
Sensitivity	61.25%	(50.29, 71.18)	37.50%	(24.22, 52.97)
Specificity	68.85%	(60.17, 76.39)	91.36%	(86.02, 94.78)
Positive Predictive Value	56.32%	(45.85, 66.26)	51.72%	(34.43, 68.61)
Negative Predictive Value	73.04%	(64.29, 80.31)	85.55%	(79.54, 90.02)
Diagnostic Accuracy	65.84%	(59.06, 72.03)	80.69%	(74.7, 85.54)

\*CI 95%= Confidence Interval 95%

## 6.7. References

1. Society CC. Canadian Cancer Statistics 2014. Toronto 2014. Available from: <http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2014-EN.pdf>.
2. Spence AR, Alobaid A, Drouin P, Goggin P, Gilbert L, Provencher D, et al. Screening histories and contact with physicians as determinants of cervical cancer risk in Montreal, Quebec. *Curr Oncol*. 2014;21(6):294-304. Epub 2014/12/10.
3. Québec IdIS. Statistical profiles by region and geographical RCMs. 2015 [01/02/2015]; Available from: [http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/profils/region\\_00/region\\_00.htm](http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/profils/region_00/region_00.htm).
4. Québec Sess. Health and Social Services System in Brief. 2014 [01/05/2015]; Available from: <http://www.msss.gouv.qc.ca/en/sujets/organisation/en-bref/gouvernance-et-organisation/reseaux-locaux-de-services>.
5. Québec Sess. Région sociosanitaire Montérégie 2014  
CISSS, RLS, Municipalités 2015. 2015.
6. Society CC. Canadian Cancer Society. 2015 [01/05/2015]; Available from: <http://www.cancer.ca/>.
7. (ASCCP) ASfCaCP. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP). 2015 [01/05/2015]; Available from: <http://www.asccp.org/>.
8. Cerigo H, Macdonald ME, Franco EL, Brassard P. Inuit women's attitudes and experiences towards cervical cancer and prevention strategies in Nunavik, Quebec. *International journal of circumpolar health*. 2012;71:17996. Epub 2012/03/30.
9. Tatti S, Bornstein J, Prendiville W. Colposcopy: a global perspective: introduction of the new IFCCPC colposcopy terminology. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2013;40(2):235-50. Epub 2013/06/05.
10. International Agency for Research on Cancer., IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies. Cervix cancer screening. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2005. 302 p. p.
11. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-917. Epub 2011/02/26.
12. Sankaranarayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2006;20(2):207-25. Epub 2005/12/20.
13. Québec IdISd. Comportements de santé chez les femmes : temps écoulé depuis la dernière mammographie et le dernier test de PAP, Montérégie et ensemble du Québec, 2000-2001, 2003 et 2005. 2009 [cited 2015]; Available from: <http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/profils/profil16/societe/sante/comportements16.htm>.

14. Bentley J. Colposcopic management of abnormal cervical cytology and histology. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012;34(12):1188-202. Epub 2012/12/13.
15. Kupets R, Paszat L. How are women with high grade Pap smear abnormalities managed? A population based study. *Gynecol Oncol.* 2011;121(3):499-504. Epub 2011/03/02.
16. Abrahamowicz MB, J.; Bessette, P.; et al. Colposcopy vs. HPV testing to identify persistent pre-cancers post treatment: the CoHIPP trial. [cited 2015]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01051895>.
17. Québec Gd. Guidelines on Cervical Cancer Screening in Québec. In: Québec INdSPd, editor. 2011.
18. Slattery ML, Robison LM, Schuman KL, French TK, Abbott TM, Overall JC, Jr., et al. Cigarette smoking and exposure to passive smoke are risk factors for cervical cancer. *Jama.* 1989;261(11):1593-8. Epub 1989/03/17.
19. Dubé GL, A.; Laprise, P. Enquête sur les habitudes tabagiques des Québécois: une étude portant sur des comportements méconnus face à un phénomène connu. *Zoom santé.* 2012(38).
20. Kupets R, Lu Y, Vicus D, Paszat L. Colposcopic episodes of care: referral, treatment, follow-up, and exit patterns of care for women with abnormal pap smears. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(12):1079-84. Epub 2015/02/11.
21. Canada Gd. Immigration and Ethnocultural Diversity in Canada. In: Canada S, editor. 2011.
22. Hammes LS, Naud P, Passos EP, Matos J, Brouwers K, Rivoire W, et al. Value of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC) Terminology in predicting cervical disease. *J Low Genit Tract Dis.* 2007;11(3):158-65. Epub 2007/06/29.
23. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol.* 1993;12(2):186-92.

## 7. ARTIGO 2 EM INGLÊS

### **CERVICAL DIGITAL PHOTOGRAPHY: AN ALTERNATIVE METHOD TO COLPOSCOPY**

Elise de Castro Hillmann<sup>1</sup>, Michel Roy<sup>2</sup>, Gaetan Paris<sup>2</sup>, Victor Nizard<sup>3,4</sup>, Omar Moreira Bacha<sup>3,4</sup>,  
José Geraldo Lopes Ramos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Postgraduate Program in Medicine: Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brazil <sup>2</sup>Université Laval, QC, Canada, <sup>3</sup> Université de Sherbrooke, QC, Canada, <sup>4</sup> Hôpital Charles Le Moyne, QC, Canada

## ABSTRACT

**Background:** Most cervical cancer screening methods relies on colposcopy to confirm the diagnosis. Colposcopy suffers from the lack of availability, long patients' displacement and waiting times. **Objective:** Evaluate the performance of the Cervical Digital Photography as an alternative method to colposcopy. **Methods:** Colposcopy and Cervical Digital Photography were performed in 228 women. The Cervical Digital Photographs were evaluated through internet by 3 colposcopy experts. The agreement between methods was calculated with kappa and percentages of agreement. Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and diagnostic accuracy were calculated for colposcopy and Cervical Digital Photography. Histology was the gold standard. **Results:** Cervical Digital Photography and colposcopy agreed in 89.9% of the cases ( $K=0.588$ ). Cervical Digital Photography and colposcopy had comparable performances, sensitivity was 52.5% and 35.0%, specificity was 91.86% and 91.28%, positive predictive value was 60.0% and 48.3%, negative predictive value was 89.3% and 85.8%, and diagnostic accuracy was 84.4% and 80.7%, respectively. **Conclusion:** Cervical Digital Photography is a promising alternative method to colposcopy.

## KEYWORDS

Cervical Digital Photography; colposcopy; cervical cancer; CIN; LSIL; HSIL;; screening; digital cervicography; digital evaluation.

## 7.1. Introduction

Cervical cancer is the third most common cancer among women in the world (1). Most cases (88%) are expected in developing countries. Cervical cancer overall mortality incidence is 52%. For 2014, 1450 new cases of cervical cancer were expected in Canada, of those 290 in the Quebec province (2).

Even though, cervical cancer incidence is decreasing all over the world after the adoption of Pap smear screening (1, 3), Pap smear screening alone is not capable of reduce cervical cancer mortality, it depends of the system capacity, to confirm the diagnosis and treat patients(4). Colposcopy plays a key role in the system, while it evaluates cervical status, enables guided biopsies and helps in a better lesion visualization during treatments such as cryotherapy, LEEP and cold knife cone.

Colposcopy is the recommended exam in cases of abnormal cytology, except in very specific cases of ASCUS (5, 6). Colposcopy is also the exam necessary to define the patient's flow and the most used for the follow up after the patient's treatment. The challenge of colposcopy in most countries is how to offer this exam, in the adequate amount of time, for all the patients in need. The demand of colposcopy experts is a problem in both developed as in developing countries.

The lack of experts creates long displacement and waiting times. If colposcopy could be realized in distant places and in a fast way, over the internet, the problem could be solved without the need of more qualified colposcopists.

Cervical Digital Photography (CDP) was already suggest as an alternative cervical screening method by previous studies (7-11). This method proved to be an adequate screening method to developing countries. The following question remained: how it is compared to colposcopy?

The aim of this study is to evaluate the performance of the Cervical Digital Photography as an alternative method to colposcopy.

## 7.2. Methods

### *Study design*

A cross sectional study in a colposcopy referral center, in Canada.

### *Sample*

This study was conducted at the Charles LeMoyne Hospital, Greenfield Park. This hospital is the biggest of the Montérégie region in Quebec, Canada, and is the only oncology reference center. The general gynecology outpatient clinic of the hospital had two colposcopists at the time of the study. All patients referred to colposcopy were distributed between the two colposcopists. The study also included patients that were attending the clinic for colposcopy follow-up. Patients attending to the colposcopy clinic of the Charles Le Moyne hospital were invited to participate between October 2013 and October 2014.

Three hundred and eighteen patients attended to the clinic during the study period. Of those, 228 were enrolled and 16 were excluded of the final analysis (no histology examination). The final sample consisted of 212 patients.

### *Protocol*

Patients that were referred for colposcopy for the first time, were educated about colposcopy, cervical lesion and the possible treatments. Then, they were invited to participate in the study. All patients that agreed to participate signed the informed consent and responded a quick profile questionnaire. The questionnaire included questions about age, gestational history, previous diseases, allergies, birth control, menopause, pap smear history, smoke, hormonal medication, colposcopy reason. All data was collected prospectively, only postal code and place of birth were exceptions. Those were extracted from the hospital database.

At that point, the patient was guided to the examination table. If the patient need Pap smear or a High- Risk HPV test (HR-HPV test) it was done before the colposcopy. The colposcopy exam followed the following steps: the cervix was exposed with the speculum, the acetic acid was applied, the cervix was dried with a cotton swab (if needed), the cervix was evaluated through the colposcope, the colposcope was withdraw, at least two cervical digital photographs were taken, the Lugol's iodine was applied (if patient was not allergic), the cervix was dried with a cotton swab (if needed), at least two more others photographs were taken, the colposcope was repositioned, the Schiller's test was evaluated, biopsies were performed (if needed), the examination was finished and the colposcopist filled the rapport. All photographs were taken directly from the cervix, without the colposcope aid or any direct contact with the patient skin.

The camera used was a Canon EOS T3i, 18-135 mm Canon lens with Image Stabilizer and a Meike flash ring light (FC100) (see Image 1). The Canon camera and the lens were one of the two standard kits sold by Canon.



**Image 1. Canon EOS T3i, 18-135 mm Canon lens with Image Stabilizer and Meike flash ring light (FC100)**

All photographs were taken using the following configuration: “P” function, with the automatic central focal point, spot metering, auto white balance, ISO Auto, all images were generate in RAW mode. At least two photographs were taken of each reagent solution (acetic acid and Lugol’s iodine), one with the focal point in the anterior lip and other in the posterior lip of the cervix. If the photographer remained doubtful about the photographs quality, more images were taken to ensure photograph excellence.

After, they were submitted to the colposcopy. Patients were submitted to additional examination only if their clinical history/exam suggested further investigation. Additional treatment followed the same assumption. Patients that did not had any histological examination were excluded of the performance analisis (negative colposcopy, normal cytology, no further clinical history of abnormality). Additional investigation included: endocervical curettage (ECC), ectocervical biopsies, polypectomies, endometrial biopsies, Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP), cold knife cone, hysterectomy, radiotherapy and chemotherapy.

The colposcopists filled out colposcopy forms specially designed for this study. The colposcopy form was designed according to the new nomenclature of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (12). The colposcopy form included squamous columnar junction (SCJ) evaluation, colposcopy adequacy, one descriptive

artefacts section, geographic lesion drawing, schiller test, final colposcopy impression (normal/benign, low grade, high grade, invasive cancer findings) and observations segment.

Patients allergic to iodine were only submitted to the acetic acid examination and had only been photographed with the non-allergic solution.

The images were converted to JPG, and organized by patients' folders. Each folder was identified by a number and also contained a brief anamnesis file (age, colposcopy purpose, previous gestational information, birth control method, smoke, menopause, HR-HPV, immunosuppression, cytology result and previous cervix treatment). The patients' folders were unidentifiable, as well as all the photographs, to ensure confidentiality.

The folders were uploaded to a personal cloud storage service, allowing access only to invited guests, but at anywhere in the world with internet access. An online cervical photography evaluation form was designed for the online evaluations. It was built with the same features as the colposcopy report and included an evaluator identification. The two main differences between the paper colposcopy report and the online form, are that the colposcopy lesion draw was substituted by a question regarding which cervix quadrant had the main lesion and in the online form most questions were of obligatory fulfilment (SJC status, colposcopy adequacy, colposcopy diagnosis, etc). The online cervical photography evaluation form generated a generic spreadsheet with all the informed data.

The evaluators could choose the digital evaluation equipment that they were more comfortable with, to evaluate the cervical photographs. This evaluation method can be done using a personal computer, laptop, tablet or even a smartphone. The only mandatory feature of the equipment was that it had internet access.

All the evaluators had 1 hour basic training to unsure best nomenclature use, online form comprehension and classification system. Each evaluator was free to work odd hours or shifts.

Two experienced colposcopists evaluated all the patients' photographs blinded for each other's diagnoses. The cases where there were disagreement in the final diagnoses were reviewed by a third blind experienced evaluator.

Only patients that underwent at least one biopsy (ectocervical or endocervical) were considered to have histology result. The final histology result of each patient was based considering the worse histology report (biopsies, cones, surgeries). Histology reports that were classified as "CIN undetermined grade" were recoded as low grade lesions and reports of "CIN

undetermined grade possible high grade” were recoded as high grade lesions. All histological samples were evaluated at the Charles Le Moyne pathology department (4 pathologists).

### *Ethics*

Ethics approval for the study was provided by Research Ethics Board of Charles Le Moyne Hospital (AA-HCLM-13-032). All participants provided written informed consent.

### *Statistical Analysis*

Data were processed and analyzed with EXCEL 2013, IBM SPSS Statistics 19.0 and OpenEpi 3.03a softwares. Parametric variables are shown as mean  $\pm$  standard deviation. The interobserver and intermethod agreements were calculated among colposcopy, CDP and pathology using together the percentages agreement (overall, positive, negative percent agreement) and kappa statistic, as suggested by the U. S. Food and Drug Administration (FDA) (13)). The histological diagnosis was considered as gold standard. Patients with no suspicion of cervical lesions were not biopsied for ethical reasons. The colposcopy and CDP sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and diagnostic accuracy were calculated. Different evaluation classifications and cut-off points were compared (cervix classified into 4 categories, 2 categories with low grade cut-off point, 2 categories with high grade cut-off point). Data were considered to be statistically significant at  $p < 0.05$ .

## **7.3. Results**

Patients' characteristics are displayed in Table 1. Most patients were younger than 45 years old (74.2%), were premenopausal (84.2%) and used some kind of birth control method (55.8%) other than barrier. Only a small portion of the patients were tested for HR-HPV (20.2%), but most part of them were positive (60.9%). More than half of the sample (51.3%) had to travel more than 10 km for examination.

Almost half of the sample were attending the colposcopy clinic due to abnormal cytology (45.6%), the other half was doing a colposcopy follow up (47.8%) and only 6.6% were referred due to other reasons (heavy bleeding, polyps, dyspareunia, etc). A significant percentage (21.9%) of the patients were submitted to some kind of treatment (LEEP, cold knife cone, cryotherapy, surgery, radiotherapy and chemotherapy) after the colposcopy. Other colposcopy characteristics of the sample can be seen in Table 2.

Table 3 shows the findings comparison between colposcopy, Cervical Digital Photography and histology. Although both colposcopy and CDP evaluated 2 cases as suggestive of cancer, only one case was confirmed as a IIB stage of epidermoid carcinoma.

The CDP evaluators agreed in 54.8% of their photography diagnosis. One hundred three cases were reviewed by the third evaluator. The agreement between the colposcopy and the CDP can be seen in Table 4. Positive, negative and overall percent agreement are shown adjacent to kappa agreement, for a more complete understanding of our results.

Table 5 displays the tests performance comparison. Cervical Digital Photography shown a higher diagnostic accuracy than colposcopy, nevertheless there was no significant statistical difference between them. All aspects of the CDP method (sensitivity, specificity, positive and negative predictive values) performed better than colposcopy, but they were not statistically significant.

Table 1. Patients characteristics

	n	%
Age		
median		35.4
range		18-77
<21 y	2	0.9
21-25 y	39	17.1
25-35 y	70	30.7
35-45 y	54	23.7
45-55 y	43	18.9
>55 y	20	8.8
Pregnancies		
0	84	36.8
1	32	14.0
2	73	32.0
>2	39	17.1
Menopause		
Yes	36	15.8
No	192	84.2
Menopause age		
median		50.0
range		41-58
Birthcontrol		
None/barrier	96	44.2
Oral or injected contraceptive	82	37.8
Surgical (female/male)	20	9.2
IUD with progestogen	16	7.4
Vaginal ring	3	1.4
Smoke		
Yes	52	22.8
No	176	77.2
Cigarettes per day		
<10	11	28.2
≥10	28	71.8
High risk HPV tested		
Yes	46	20.2
No	182	79.8
High risk HPV result		
Positive	28	60.9
Negative	18	39.1
Immunosuppressed		
No	217	95.2
Lupus	1	0.4
Rheumatism	2	0.9
HIV +	1	0.4
Other cancer/Chemotherapy	7	3.1
Cervical pre treatment		
None	147	64.4
1	77	33.8
2	4	1.8
Cervical pre treatment type		
LEEP/ cold knife cone	54	66.7
Cryotherapy	22	27.2
LASER	4	4.9
Cauterization	1	1.2
Distance home-colposcopy (Km)		
median		11.4
range		0.4-551
< 2 km	17	7.5
2-10 km	94	41.2
10-50 km	112	49.1
> 50 km	5	2.2

Table 2. Colposcopy characteristics

	n	%
Colposcopy reason		
Abnormal pap smear	104	45.6
Colposcopy follow-up	109	47.8
Other	15	6.6
Colposcopist A	103	45.2
Colposcopist B	125	54.8
Colposcopy quality		
Adequate	202	88.6
Inadequate	25	11.0
missing	1	0.4
Biopsy		
Only exocervical	79	34.6
Only endocervical	58	25.4
Both	75	32.9
Not done	16	7.0
CDP quality		
Adequate	185	81.1
Inadequate	43	18.9
Colposcopy SCJ visibility		
Completely visible	184	80.7
Partially visible	30	13.2
Not visible	13	5.7
missing	1	0.4
CDP SCJ visibility		
Completely visible	164	71.9
Partially visible	44	19.3
Not visible	20	8.8
Treatment done		
Yes	50	21.9
No	178	78.1

Table 3. Comparison of findings between colposcopy, Cervical Digital Photography and histology

	Colposcopy		Cervical Digital Photography		Histology results	
	n	%	n	%	n	%
Negative/Benign findings	123	58	138	65.1	131	61.8
Findings of low grade	60	28.3	39	18.4	41	41
Findings of high grade	27	12.7	33	15.6	39	39
Findings of cancer	2	0.9	2	0.9	1	0.5

Table 4. Agreement between colposcopy and Cervical Digital Photography

	K	Overall % of		Positive % of		Negative % of	
		agreement	agreement	agreement	agreement	agreement	agreement
colposcopy x CDP (4 categories)	0.488	72.8	-	-	-	-	-
colposcopy x CDP (binary LSIL cutpoint)	0.566	79.8	78.9	80.3	80.3	80.3	80.3
colposcopy x CDP (binary HSIL cutpoint)	0.588	89.9	60.0	95.3	95.3	95.3	95.3

CDP= Cervical Digital Photography

Table 5. Evaluation of diagnostics tests

	Sensitivity		Specificity		PPV		NPV		Diagnostic accuracy	
	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI
Colposcopy	35.0	22.1-50.5	91.28	86.1-94.6	48.28	31.4-65.6	85.79	80.0-90.1	80.66	74.8-85.4
Cervical Digital Photography	52.5	37.5-67.1	91.86	86.8-95.1	60	43.6-74.4	89.26	83.8-93.0	84.43	78.9-88.7

HSIL cut-off point used

## 7.4. Discussion

This study evaluated the performance of the Cervical Digital Photography as an alternative method to colposcopy. The results demonstrated that Cervical Digital Photography and colposcopy had comparable performances, with sensitivity of 52.5% and 35.0%, and specificity of 91.86% and 91.28%, respectively. CDP displayed a better performance than colposcopy, but it was not statistically significant.

Colposcopy and Cervical Digital Photography presented low sensitivities, nevertheless 23.1% and 31.6% of the false negative, respectively, were presented in patients with only endocervical biopsies and had both colposcopy and CDP assessed as normal/benign cases. These endocervical hidden lesion remain as a cervical diagnosis challenge.

The equipment was chosen in an effort to balance price-usability-photograph quality. Nowadays, similar newer model (Canon EOS T5i) is costing U\$ 899. Another important aspect of this method is the possibility to use different cameras, other authors already shown it (7-9, 11, 14). Though, most of them did not compare the method's performance with a full colposcopy, besides VIA and VILI methods.

The use of digital equipment to register the cervix has the advantage to provide countless images at low cost. In case of technical quality doubt, other pictures can be taken to ensure image quality. Digital photographs are also amazing educational tools, providing students the opportunity to see rare cases.

This study was the first to investigate this method with the use of an online evaluation system, demonstrating its full use for remote cervical assessment. Online forms can oblige the fulfilment of some question, this a great feature for research purposes, since it lowers the incidence of missing information in the final report. The use of an online real-time evaluation form also provides a pre arranged spreadsheet information, with no need to transfer paper information into databases. Online forms also provide standard information.

The study of interrater reliability is always difficult because the relations cannot be well assessed just with the use of one calculation (Kappa or agreement percent). Although, the kappa statistic presented in this paper is not high, the percentage of agreement was high. These findings may seems ambiguous, but this peculiar kappa statistic characteristic and kappa's non linear distribution has long been discussed in the literature (15-18). Interrater reliability is influenced by disease incidence, number of possible evaluation categories, different evaluation expertise, etc (13, 19). This study presented Kappa and agreement percentages between CDP and colposcopy, showing a good agreement (kappa=0.588 and

agreement percent=89.9%). Nonetheless, others authors reported a colposcopy diagnosis agreement of 56.8% and justified that the interobserver variability is inevitable in all human evaluation (20).

Colposcopy and histology together are used as a gold standard for diseases screening studies, but they also have their flaws. It is difficult to study methods considered as gold standard for cervical cancer and cervical intraepithelial lesions, due to the lack of parameters. This study suffers from the same bias that all colposcopy studies. It is important to acknowledge that most colposcopy agreements are non-blinded and the CDP evaluations in this study were blinded.

A previous cervical photography study was made using the same photography method, but not the same camera, and compared the CDP with VIA and VILI methods. The study only reported the LSIL cut-off point and presented a sensitivity of 84.0% and specificity of 95.8% (7). Previous studies using cervical digital photography and HSIL cut-off point reported sensitivity between 46.7%-100% and specificity between 23.6%-97.6%, but the methodology used was not always the same (8, 10, 11, 14). Unfortunately, most of these studies had a lower incidence of high grade lesion or worse in their sample (1.3%-2.3%). The study of Khodakarami et al (11) was unique with 15% incidence of high grade lesion or worse and most resemble with this study (18.9%). It was also the study with the most similar performance results. Comparing the study of Khodakarami et al values with this study results the proximity can be seen, sensitivity (46.7% and 52.5 %), specificity (97.6% and 91.9%), positive predictive value (77.8% and 60.0%), negative predictive value (91.0% and 89.3%), diagnostic accuracy (89.8% and 84.4%).

The colposcopy overburden in some health system regions is another challenge. In Quebec, some colposcopy clinics have waiting list longer than six months, while the longer recommended waiting time in Canada is 8 weeks (less worrying cytology abnormalities). CDP can speed up the colposcopy health system, providing an adequate colposcopy waiting time. CDP can also provide examination to patients living outside the most populated regions with low cost. Some of these far away populations have been proven to be in greater risk than more largely populated areas. One example is the Inuit population, mostly located in north Quebec, with 3 times the risk for cervical cancer than the Canadian average (21).

Cervical Digital Photographs are evaluated much faster than traditional colposcopies. The colposcopist only takes few minutes to give his diagnosis looking to a photograph, while a traditional colposcopy takes more time with anamnesis, the patient and exam preparation. This precious colposcopist time, can be expend only in the cervix evaluation, if the CDP

method is adopted. While, anamnesis and physical examination can be executed by a less expensive professional. Cervical Digital Photographs do not need to be taken by a trained physician, they can be done by any person with a basic training in photography and then send to a skilled colposcopist. CDP method is more objective and fast.

If colposcopy was easily available, other more cost effectiveness screening methods could replace the traditional cytology screening. In Quebec, a large cost effective study (22) ended up by recommending not the best cost-effective screening alternative based in the problem of colposcopy availability alone. The presented CDP study would possibly also allow an implementation of a more cost effective cervical cancer screening program in Quebec.

Colposcopy also suffers from non-adherence patients, which have been reported to occur between 0.4% and 47.3% of the referrals (23). Studies have shown that on-site colposcopy politics can enhance the patients' colposcopy adherence (24). CDP can spread the availability of the cervical evaluation with the same or even better quality as colposcopy.

Another CDP advantage over colposcopy is the fact that the colposcopist focus their attention only in the cervical lesion grade and the image pattern. Patients concerns, anxiety, examination pain or discomfort and personal history do not influence in the photograph diagnosis.

This study had some limitations. Not all the colposcopic diagnoses were provided by the same colposcopist. The colposcopies were done by one of the two colposcopists in the study. It would be better if each colposcopy reference diagnosis was provided by a colposcopy team consensus. Unfortunately, it is really difficult to conduct this kind of study in a university clinical environment. The histological diagnosis also was not based in as consensus, it was given by one of the four hospital pathologists. Although, all the histology samples were not reviewed by an expert pathologist, they represent the clinical practice scenario.

Cervical Digital Photography, as colposcopy, is not the most adequate method to evaluate menopause women, since the squamous columnar junction (SCJ) is no longer visible in the most part of these women. Unlike colposcopy, CDP does not offer the alternative endocervical forceps use that could enhance the SCJ visualization.

Cervical Digital Photography could offer a first assessment of cervical lesions. One colposcopist could be assigned to remain receiving photographs from all over the health system, while trained technicians/nurses could make the physical examination and the cervical photography.

## **7.5. Conclusion**

Cervical Digital Photography is a promising alternative method to colposcopy. Additional research could better determine the overall utility of Cervical Digital Photography in clinical practice. Smartphone cameras could also allow an useful alternative to colposcopy, further studies are necessary.

## 7.6. References

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-917. Epub 2011/02/26.
2. Society CC. *Canadian Cancer Statistics 2014*. Toronto 2014.
3. Waggoner S. Cervical cancer. *Lancet*. 2003;361(9376):2217-25.
4. Spence AR, Alobaid A, Drouin P, Goggin P, Gilbert L, Provencher D, et al. Screening histories and contact with physicians as determinants of cervical cancer risk in Montreal, Quebec. *Curr Oncol*. 2014;21(6):294-304. Epub 2014/12/10.
5. Bentley J. Colposcopic management of abnormal cervical cytology and histology. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012;34(12):1188-202. Epub 2012/12/13.
6. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain JM, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *J Low Genit Tract Dis*. 2012;16(3):175-204. Epub 2012/03/16.
7. Hillmann Ede C, Dos Reis R, Monego H, Appel M, Hammes LS, Rivoire WA, et al. Cervical digital photography for screening of uterine cervix cancer and its precursor lesions in developing countries. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;288(1):183-9. Epub 2013/02/13.
8. Bomfim-Hyppólito S, Franco E, Franco R, de Albuquerque C, Nunes G. Cervicography as an adjunctive test to visual inspection with acetic acid in cervical cancer detection screening. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;92(1):58-63.
9. Chen Z, Chen H, Lee T. Use of compact digital cervicography: an adjuvant screening tool for precancerous cervical lesions. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2008;47(2):187-91.
10. Cremer M, Jamshidi R, Muderspach L, Tsao-Wei D, Felix J, Blumenthal P. Digital camera assessment for detection of cervical intraepithelial neoplasia in rural El Salvador. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005;91(1):42-6.
11. Khodakarami N, Farzaneh F, Aslani F, Alizadeh K. Comparison of Pap smear, visual inspection with acetic acid, and digital cervicography as cervical screening strategies. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(5):1247-52. Epub 2010/12/29.

12. Tatti S, Bornstein J, Prendiville W. Colposcopy: a global perspective: introduction of the new IFCCPC colposcopy terminology. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2013;40(2):235-50. Epub 2013/06/05.
13. Administration USDoHaHSFaD. Statistical Guidance on Reporting Results from Studies Evaluating Diagnostic Tests. In: Biostatistics Do, editor. <http://www.fda.gov/2007>.
14. Cremer ML, Peralta EI, Dheming SG, Jimenez ME, Davis-Dao CA, Alonzo TA, et al. Digital assessment of the reproductive tract versus colposcopy for directing biopsies in women with abnormal Pap smears. *J Low Genit Tract Dis.* 2010;14(1):5-10. Epub 2009/12/31.
15. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochemia medica.* 2012;22(3):276-82. Epub 2012/10/25.
16. Feinstein AR, Cicchetti DV. High agreement but low kappa: I. The problems of two paradoxes. *Journal of clinical epidemiology.* 1990;43(6):543-9. Epub 1990/01/01.
17. Chmura Kraemer H, Periyakoil VS, Noda A. Kappa coefficients in medical research. *Statistics in medicine.* 2002;21(14):2109-29. Epub 2002/07/12.
18. de Vet HC, Mokkink LB, Terwee CB, Hoekstra OS, Knol DL. Clinicians are right not to like Cohen's kappa. *Bmj.* 2013;346:f2125. Epub 2013/04/16.
19. Morris R, MacNeela P, Scott A, Treacy P, Hyde A, O'Brien J, et al. Ambiguities and conflicting results: the limitations of the kappa statistic in establishing the interrater reliability of the Irish nursing minimum data set for mental health: a discussion paper. *International journal of nursing studies.* 2008;45(4):645-7. Epub 2007/10/26.
20. Jeronimo J, Massad LS, Castle PE, Wacholder S, Schiffman M. Interobserver agreement in the evaluation of digitized cervical images. *Obstet Gynecol.* 2007;110(4):833-40. Epub 2007/10/02.
21. Kelly J, Lanier A, Santos M, Healey S, Louchini R, Friborg J, et al. Cancer among the circumpolar Inuit, 1989-2003. II. Patterns and trends. *International journal of circumpolar health.* 2008;67(5):408-20. Epub 2009/02/04.
22. Vijayaraghavan A, Efrusy MB, Mayrand MH, Santas CC, Goggin P. Cost-effectiveness of high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening in Quebec, Canada. *Can J Public Health.* 2010;101(3):220-5. Epub 2010/08/27.
23. Lester H, Wilson S. Is default from colposcopy a problem, and if so what can we do? A systematic review of the literature. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners.* 1999;49(440):223-9. Epub 1999/05/27.

24. Dunn S, Rossiter L, Ferne J, Barnes E, Wu W. Improved adherence to colposcopy through nurse-led telephone counselling and multifaceted patient support. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35(8):723-9. Epub 2013/09/07.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através do estágio de doutorado-sanduíche tive a oportunidade de vivenciar o funcionamento de dois sistemas públicos de saúde semelhantes, em realidades bem distintas, um em um país bem desenvolvido e outro em nosso país em desenvolvimento.

Sistemas públicos de saúde com acesso gratuito e universal são baseados no modelo inglês, o National Health Service (NHS). O NHS foi criado em 1948, pelo então secretário da saúde Aneurin Bevan. Apoiada no pilar central de um serviço de saúde para todos e inteiramente financiado por taxações, em que cada um paga de acordo com suas possibilidades (<http://www.nhs.uk/>).

No Canadá, cada estado (Province) administra seus próprios recursos e, conseqüentemente, o seu sistema público de saúde. No Quebec, o sistema público de saúde é chamado de *Régie de l'Assurance Maladie du Québec* (RAMq) e foi criado em 1969 (<http://www.ramq.gouv.qc.ca/>).

No Brasil, pode-se dizer que o Sistema Único de Saúde foi criado em 1988 com na Constituição Federal com a determinação do dever do Estado em garantir saúde a toda a população. Porém, somente em 1990 o funcionamento do sistema foi descrito na Lei Orgânica da Saúde (<http://portalsaude.saude.gov.br/>).

Apesar dos dois sistemas de saúde serem baseados no mesmo modelo, eles diferem no seu funcionamento. O sistema canadense é muito mais rígido no que se refere a inclusão de exames, procedimentos e medicamentos cobertos pelo sistema. Não podemos dizer que o seu lema é “*tudo para todos*”. O processo de inclusão de exames, procedimentos e medicamentos é bem elaborado e difícil, sendo muitas vezes alvo de discussões em congressos regionais pela demora no avanço de inovações comprovadas pelas pesquisas médicas.

O sistema canadense também é mais hierárquico e inflexível do que o SUS em relação ao seu sistema de encaminhamentos. Por exemplo, todo paciente para consultar com um especialista necessita ser encaminhado por um médico de família. Infelizmente, a fila de espera por médicos de família é muito longa (> 3 anos), com isso muitos pacientes se

encaminham diretamente para as emergências dos hospitais ou desistem da busca por um médico, ficando assim sem os exames de rastreio adequados.

Ambos sistemas sofrem com a surperlotação de suas emergências e salas cirúrgicas com casos de menor gravidade. E a lista de espera por procedimentos que não envolvem risco de vida pode ser muito longa, comprometendo a qualidade de vida destes pacientes.

O sistema brasileiro é muito mais informatizado que o sistema *quebecois* que possui apenas alguns hospitais e laboratórios informatizados. Na maioria dos hospitais canadenses, apenas os cadastros e as agendas são informatizados, bem como, são raros os hospitais que dispõem de prontuários eletrônicos. O Quebec tem um grande projeto para a informatização de seu sistema, no entanto, apesar de sua previsão inicial para o final da sua implementação ser 2015, o término de implementação ainda está muito distante (<http://www.dossierdesante.gouv.qc.ca/>). No hospital *quebecois* em que esta pesquisa foi realizada apenas os exames laboratoriais e de imagem são informatizados. Todos os prontuários ainda são de papel. A revisão dos dados faltantes e de seguimento das pacientes foi um desafio a parte. Algumas pacientes chegam a ter 7 tomos de prontuários. Todos os exames são pedidos via papel e preenchidos à mão. Para facilitar o preenchimento de tudo, cada paciente possui um cartão de cada hospital com as suas informações em relevo. O cartão é solicitado para a paciente em cada procedimento e passado em uma máquina (como aquelas antigas máquinas de cartão de crédito), para que uma impressão em relevo seja feita com as informações básicas de cada paciente.

Em relação ao rastreio do câncer de colo de útero, este não é organizado em nenhum dos dois sistemas. No entanto, no sistema canadense existe um maior controle do retorno e encaminhamento das pacientes, pois o sistema é sempre centralizado no médico de família, que acompanha todo o seu encaminhamento e tratamento através de cópias dos exames e consultas geralmente fornecidas pelo especialista referenciado. Após os procedimentos necessários, a paciente retorna ao seu médico de família, em que segue sendo acompanhada. A mesma será referenciada novamente somente se necessário. E, em caso de necessidade de mais de um referenciamento, este geralmente é sempre feito a partir de seu médico de família e não do especialista. O médico de família auxilia no monitoramento do seguimento adequado de cada paciente. No Brasil, na maioria das vezes, o médico generalista encaminha a paciente e perde o seguimento da mesma. Mesmo em caso de retorno da paciente ao médico generalista, a mesma costuma ser atendida por outro generalista. A paciente é atendida no mesmo posto de saúde, porém a rotatividade dos médicos é alta.

Em relação às diferenças entre os dois sistemas de saúde o principal ponto a destacar é a diferença social entre as pacientes. No sistema brasileiro, geralmente a população atendida é mais carente e não consegue pagar um seguro de saúde privado, termina dependendo do sistema por não ter outra opção. No sistema canadense, todas as classes sociais são atendidas no mesmo local e da mesma maneira. Mesmo que a paciente tenha condições de pagar um atendimento privado, ela utiliza a rede pública. A paciente canadense busca usufruir dos seus direitos e fiscalizar a qualidade dos serviços prestados pelo sistema público, mesmo que ela possa busca-lo na rede privada. Essa postura, na minha visão, também garante a qualidade do sistema público, que afinal de contas, é pago por todos.

Acredito que cabe colocar aqui que a visão da sala de espera dos consultórios da rede pública de saúde canadense é muito curiosa e peculiar à visão brasileira. Podemos escutar diferentes idiomas, pacientes cheias de jóias, pacientes com roupas muito desgastadas pelo uso, pacientes com diferentes uniformes (enfermeiras, motoristas de ônibus, recepcionistas, garçonetes, etc).

A convivência entre diferentes camadas da pirâmide social canadense pode ser observada não apenas entre pacientes, mas também no sistema da saúde. O refeitório/restaurante do hospital também foi outro local onde observei grandes diferenças. A começar pelo fato de que é o mesmo local para todos (pacientes, médicos, enfermeiras e outros funcionários). Todos funcionários pagam um preço reduzido no refeitório, porém a maior diferença é que a maioria leva a sua *marmita* de casa. Refeitório ainda conta com um ambiente com diversos microondas, suprimentos gratuitos (talheres plásticos, copos térmicos descartáveis, guardanapos, etc) e claro, água filtrada à vontade. Geralmente, a fila para o uso dos microondas era bem mais longa do que a fila para o buffet do restaurante. Após a bandeja estar pronta era o momento de buscar uma cadeira. Sim, uma cadeira, pois normalmente as mesas são compartilhadas entre médicos, pacientes, recepcionistas, técnicos da limpeza, etc.

No Canadá o jaleco branco perde o seu status e é apenas um Equipamento de Proteção Individual (EPI). Esta perda de status também é refletida no dia-a-dia dos médicos que não possuem um poder aquisitivo muito diferente das outras profissões. A diferença social entre as classes não é tão distante como no Brasil.

Essa proximidade médico-paciente também pode ser observada pela disposição dos móveis nos consultórios médicos. Embora alguns ainda utilizem a mesa separando a cadeira do médico, da cadeira do paciente, grande parte dos consultórios dispõem a mesa encostada

na parede e a cadeira do médico ao lado do paciente. A sala de exames normalmente é integrada na mesma sala, sendo separada somente por uma cortina.

O atendimento em diferentes línguas também é outro aspecto muito curioso da saúde no Canadá, especialmente no Quebec, onde o francês divide espaço com o inglês. Porém como em todo o Canadá, a imigração é muito intensa e podemos conhecer pessoas do mundo inteiro. No Hôpital Charles Le Moyne, a maioria das pacientes falava francês, porém, participei de consultas em que as pacientes solicitaram para falar em inglês, português, espanhol, árabe e chinês. Médicos que conseguem se comunicar em diversas línguas são extremamente requisitados, principalmente pelos novos imigrantes.

Na minha percepção, o desafio não está somente na capacidade de comunicação, mas também na capacidade de bem se expressar para tranquilizar a paciente que muitas vezes chega nervosa ao especialista depois de uma longa espera por atendimento. Além disso, o médico muitas vezes também é imigrante e sua língua materna não é nem o francês, nem o inglês. Nesses casos, o médico atende a paciente em uma língua, pensa em outra e precisa escrever no prontuário e requisitar exames em um terceiro idioma. Esse é um desafio diário de muitos médicos no Quebec, que a maioria dos brasileiros nem imagina que existe. Apesar de um país bilíngue ter que estar sempre preparado para atender as pacientes em, no mínimo duas línguas, existe uma guerra silenciosa entre francófonos e anglófonos e muitos profissionais da saúde oferecem seus serviços em apenas um idioma, mesmo que sejam capazes de se comunicar em mais de um.

O desafio das comunicações em diferentes idiomas durante a consulta médica me fez refletir sobre a capacidade de comunicação médico-paciente no Brasil. O desafio brasileiro está na diferença social e de níveis de educação entre médico-paciente. Muitas vezes realizando pesquisas no Brasil tive dúvidas em relação ao nível de compreensão e consentimento das pacientes. De certa forma, não falamos a mesma língua no Brasil. Acredito que uma maior atenção à linguagem utilizada com as pacientes deva ser assegurada para um melhor seguimento delas.

Outra grande diferença que encontrei nas duas experiências, foi uma certa resistência das pacientes canadenses em aceitar participar de pesquisas. Não somente tive dificuldade no meu trabalho, mas também obtive o relato de diversos colegas no centro de pesquisa e discussões nos congressos em que estive presente. No Canadá, assim como nos Estados Unidos, a prática de recompensas monetárias pela participação em pesquisas tornou a parte da comunidade refratária às pesquisas, mesmo que elas não envolvam *riscos*. Algumas me

relataram como um certo medo de serem *ratas de laboratório*. Muitas negam a participação logo após ouvirem a palavra “pesquisa”, antes mesmo, da explicação da mesma. Enquanto isso, a minha experiência no Brasil sempre me mostrou pacientes dispostas a tudo, após ouvirem que a pesquisa pode *ajudar outros*.

Acredito que ambas pacientes, canadenses e brasileiras, têm a aprender umas com as outras. Pacientes brasileiras poderiam ser mais cuidadosas ao aceitar a participação em pesquisas, enquanto pacientes canadenses perdem até benefícios próprios pelo excesso de desconfiança. A dificuldade em recrutar pacientes foi relatada no Congresso Estadual de Gineco-Oncologistas do Quebec, em 2014, como um grande problema nas pesquisas com novos e promissores quimioterápicos para pacientes com câncer de ovário. Muitas pacientes deixam de se beneficiar do único/melhor tratamento disponível para elas por medo de se tornarem cobaias.

Através desta minha experiência de estudos no exterior, pude perceber o importante papel social que todos nós brasileiros temos em fiscalizar a qualidade do atendimento do SUS. Mesmo que optemos por não o utilizar deveríamos fiscalizá-los mais intensamente, pois ele é pago por todos nós. O canadense percebe o seu sistema de saúde como próprio, o brasileiro vê o seu sistema de saúde como falta de opção.

## 9. PERSPECTIVAS

A Fotografia Cervical Digital, por enquanto, foi apenas investigada com o uso de equipamento fotográfico, porém o avanço da qualidade das lentes e dos aplicativos dos celulares indicam a possibilidade da obtenção de uma imagem cervical de qualidade através do uso de *smartphones*.

Nosso estudo também apresentou os resultados da utilização de formulários online para a avaliação do colo do útero. Estes formulários online podem servir de base para a criação de aplicativos para *smartphones*. Esses aplicativos podem ser utilizados para a avaliação tanto de Fotografias Cervicais Digitais como de colposcopias tradicionais, além de facilitar e agilizar o registro dos laudos colposcópicos. É possível também a criação de um aplicativo que integre o registro fotográfico e descritivo do colo uterino.

## 10. ANEXOS

### 10.1. ANEXO I

#### 10.1.1. MATERIAL E MÉTODOS

##### 10.1.1.1. Delineamento

Estudo transversal.

##### 10.1.1.2. Amostra

Trata-se de uma amostra de pacientes encaminhadas ou em acompanhamento no serviço de colposcopia do Hôpital Charles LeMoyne.

Para avaliar a concordância da Fotografia Cervical Digital com a colposcopia será utilizada a estatística de Kappa. Considerando que:

- a) a prevalência de lesões colposcópicas é de 68% no serviço de colposcopia do Hôpital Charles LeMoyne;
- b) um valor de Kappa esperado de 0,7;
- c) um intervalo de confiança de 95%;
- d) o limite inferior do intervalo de confiança seja de pelo menos 0,6.

Serão necessárias 198 pacientes avaliadas pelos 2 métodos.

Para calcular sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia diagnóstica da Fotografia Cervical Digital e da colposcopia será necessária uma amostra de 143 pacientes com diagnóstico histológico. Considerando que:

- a) a Fotografia Cervical Digital tem a sensibilidade de 80% e uma especificidade de 96% na detecção de NICs (10,40);
- b) a prevalência de lesões colposcópicas é de 68% no serviço de colposcopia do Hôpital Charles LeMoyne;

com uma margem de erro de 8% e um intervalo de confiança de 95%.

##### 10.1.1.3. Critérios de inclusão

- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;

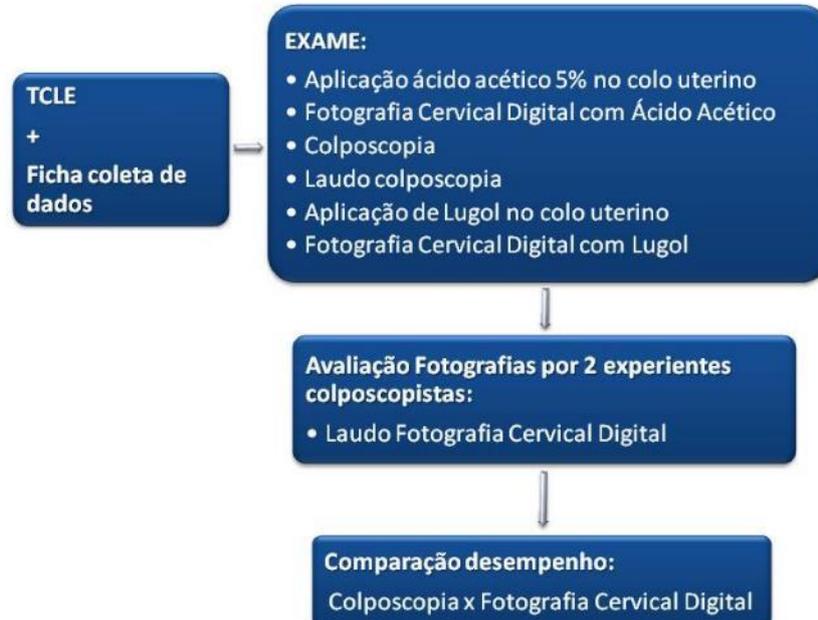
- Necessidade de realização de exame ginecológico com colposcopia (com ou sem a realização de biópsia);

#### 10.1.1.4. Critérios de exclusão

- Tratamento prévio do colo uterino com radioterapia;
- Importante atrofia de colo uterino;
- Ausência de colo uterino.
- Paciente com sangramento excessivo que impossibilite a análise colposcópica
- Pacientes grávidas que não tenham necessidade de realizar biópsia.

#### 10.1.1.5. Medidas e Metodologia

As voluntárias serão abordadas no momento da consulta através de uma explicação do estudo. Caso desejem participar, será aplicado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e um questionário sobre os dados da paciente.



Os passos seguintes serão:

1. Posicionamento da paciente na mesa ginecológica;
2. Colocação do espécule e aplicação do ácido acético a 5%;

3. Secagem do colo uterino com gase;
4. Registro através da Fotografia Cervical Digital com Ácido Acético;
5. Colposcopia (com aplicação de ácido acético e/ou Lugol);
6. Registro dos achados colposcópicos no instrumento de coleta de dados (anexo II)
7. Registro através da Fotografia Cervical Digital com Lugol;
8. Biópsias se necessário.

Todos os procedimentos referentes à aplicação dos reagentes e a colposcopia serão realizados de acordo com a rotina dos hospitais envolvidos.

Dois experientes ginecologistas canadenses da área de patologia cervical irão revisar os registros feitos através da Fotografia Cervical Digital, cegados aos resultados da colposcopia realizada durante o exame físico. Então, emitirão laudos do colo uterino através de uma ficha colposcópica (anexo III). Casos discordantes serão revisados em busca de consenso.

#### **10.1.1.6. Análise estatística**

Os dados obtidos serão analisados no programa Statistical Package for Social Sciences - versão 16 (SPSS, EUA) para dados descritivos e associações.

Variáveis quantitativas com distribuição simétrica serão apresentadas em média e desvio-padrão, enquanto variáveis quantitativas assimétricas serão apresentadas em mediana e percentis 25-75. Variáveis qualitativas serão apresentadas em percentuais.

Teste Exato de Fisher ou Qui-Quadrado, quando apropriados, serão utilizados para comparações entre variáveis qualitativas. Teste T de Student ou Wilcoxon-Mann-Whitney serão utilizados para comparações de variáveis quantitativas.

A concordância entre os métodos será avaliada pelo método de Kappa.

Para avaliar o desempenho dos métodos serão calculados a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia diagnóstica de cada método.

Intervalos de confiança (IC 95%) serão calculados quando necessários. Para significância estatística aceita-se  $p < 0.05$ .

### **10.1.2. QUESTÕES ÉTICAS**

Este projeto está de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos e foi submetido ao Comitê de Ética do Hospital Charles LeMoyne. As imagens serão identificadas por código e armazenadas em DVDs até o final do estudo. Será preservado o anonimato das pacientes e os dados serão utilizados apenas para fins científicos. Será aplicado o termo de consentimento livre e esclarecido para todas as pacientes do estudo.

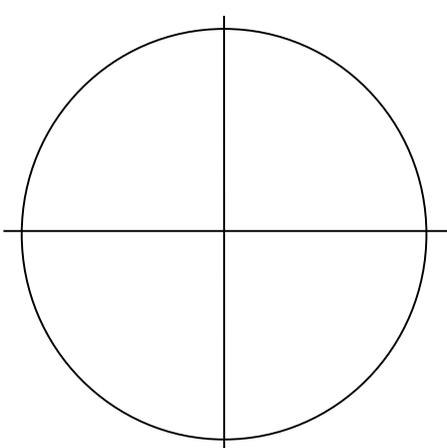
## 10.2. ANEXO II

### 10.2.1. Ficha de coleta de dados (em francês)

FICHE DE COLLECTE DE DONNÉES						
Date de consultation		/ /				
N° de la patiente dans l'étude						
Grossesses	G	P	C	A	FC	
DDM	/ /			Méthode contraceptive		
Tabagisme	(1) Oui (0) Non (2) Ex Cigarettes par jour _____					
Ménopause	(1) Oui (0) Non (2) Difficile à définir À _____ Ans					
Si ménopause : l'hormonothérapie	(1) Oui (0) Non Quel?					
Prétraitement du col de l'utérus	(0) Non (1) Cautérisation Motif : _____ Année : _____ (2) LEEP ou conisation à froid Motif : _____ Année : _____ (3) LASER Motif : _____ Année : _____ (4) CRYO Motif : _____ Année : _____					
HPV	(1) + haut grade (0) – haut grade (2) non réalisé					
Immunosuppression	(0) Non (1) Transplantée Local _____ Année : _____ (2) Les maladies rhumatismales Quelle? _____ Année : _____ (3) La corticothérapie chronique Motif _____ Année : _____ (4) VIH + TARV (1) Oui (2) Non Depuis : _____ (5) Chimiothérapie Motif Année : _____					
Cyto	(0) Non (1) Oui (2) hors de l'hôpital					/ /
	(0) Normal/bénignes (1) ASC-US (2) ASC-H (3) AGC-non spécifiées autrement (10) AGC-tendance néoplasique (4) LIEBG (5) LIEHG (6) Carcinome épidermoïde (7) AIS (8) Adénocarcinome (9) Autre _____					
Biopsie	(0) Non (1) Oui (2) hors de l'hôpital					/ /
	(0) Négatif (4) Modifications cellulaires bénignes (1) CIN I (2) CIN II (3) CIN III (5) Cancer épidermoïde micro-invasif (6) Adénocarcinome <i>in-situ</i> (7) Adénocarcinome (8) Cancer épidermoïde invasif (9) Autre _____					
(1) LEEP ou conisation à froid (2) Chirurgie (3) Chirurgie + LEEP ou conisation à froid (4) Cryo	(0) Non (1) Oui (2) dehors de l'hôpital					/ /
	(0) Négatif (4) Modifications cellulaires bénignes (1) CIN I (2) CIN II (3) CIN III (5) Cancer épidermoïde microinvasif (6) Adénocarcinome <i>in-situ</i> (7) Adénocarcinome (8) Cancer épidermoïde invasif (9) Autre _____					(0) Marge saine (1) Marge non saine Quel : (1) Exocervicale (2) Endocervicale (3) L'un et l'autre
Stade clinique du cancer	FIGO					
Photo de l'acide acétique (Numéro photo)						
Photo au Lugol (Numéro photo)						

### 10.3. ANEXO III

#### 10.3.1. Ficha colposcópica (em francês)

<b>RAPPORT COLPOSCOPIQUE</b>					
Colposcopiste :	Nombre de patients dans l'étude :				
Jonction pavimento-cylindrique	(1) complètement visible (2) partiellement visible (3) non visible				
Colposcopie	(1) satisfaisant (2) déficiente, préciser : _____				
(1) Ectopie (2) Métaplasie (3) Atrophie (4) Érosion (5) Kystes de Naboth (6) Polypes (7) Cervicite Colpite (8) diffuse (9) focal Leucoplasie (10) légère (11) épaisse Condylome (12) plan (13) papillaire Épithélium acidophile (14) plan (15) dense/épaisse Ponctuation (16) fines (17) larges Mosaïques (18) fines (19) larges (20) Orifice glandulaire (avec halo épaissi) (21) Vaisseaux atypiques  Lésion / Tumeur : (22) exophytique (23) endophytique (24) combinaison des deux					
	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 30%;">Test de Schiller</td> <td>(0) + Iodo nég (1) - Iodo pos</td> </tr> <tr> <td>OBS:</td> <td></td> </tr> </table>	Test de Schiller	(0) + Iodo nég (1) - Iodo pos	OBS:	
Test de Schiller	(0) + Iodo nég (1) - Iodo pos				
OBS:					
Diagnostic colposcopique	(1) Normale (2) Modifications bénignes (3) CIN de bas grade (4) CIN de haut grade (5) Cancer invasif				
Raison de la colposcopie	(1) CP altère (2) Suivi colposcopie (3) _____				

## 10.4. ANEXO IV

### 10.4.1. Formulário eletrônico de avaliação da Fotografia Cervical Digital (francês)



#### Rapport Photographie Cervicale Numérique

Merci d'utiliser notre évaluation de la forme numérique des Photographies Cervicales Numériques.

**\*Obrigatório**

**Colposcopiste \***

Dr Roy

Dr Paris

Dr Bacha

**Numéro de la patiente \***

Le numéro de la patiente dans l'étude

**Jonction pavimento-cylindrique \***

complètement visible

partiellement visible

non visible

**Photographie Cervicale Numérique \***

satisfaisant

déficient

**Colposcopie déficient**

Si la colposcopie a été considérée comme déficiente, préciser la raison ici...

partiellement visible

non visible

Outro:



## Caractéristiques de la Photographie Cervicale Numérique

Couchez-vous toutes les caractéristiques présentes dans la Photographie Cervicale Numérique

- Ectopie
- Métaplasie
- Atrophie
- Érosion
- Kystes de Naboth
- Polypes
- Cervicite
- Colpite diffuse
- Colpite focal
- Leucoplasie légère
- Leucoplasie épaisse
- Condylome plan
- Condylome Papillaire



- Épithélium acidophile plan
- Épithélium acidophile dense/épaisse
- Ponctuations fines
- Ponctuations larges
- Mosaiques fines
- Mosaiques larges
- Orifice glandulaire (avec halo épais)
- Vaisseaux atypiques

### Lésion / Tumeur

Si il y a un lésion tumorale présente, couchez-vous l'option plus approprié.

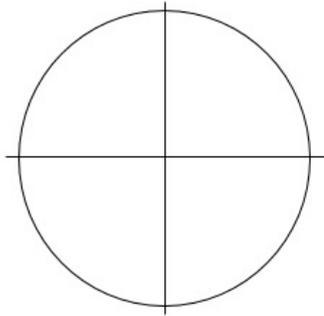
- exophytique
- endophytique
- combinaison des deux



### Zone de lésion

Dans lequel quadrant il y a des caractéristiques coloscopiques plus important present?

	Gauche	Droite
Haut	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



Quelle est la caractéristique coloscopique plus importante existant ?

### Iode \*

Votre évaluation des photos avec le Lugol

- Positif / pas de lésion
- Négatif
- pas de photo avec Lugol



### Diagnostic colposcopique \*

Couchez-vous votre impression diagnostique final

- Normale
- Modifications bénignes
- LIE de bas grade
- LIE de haut grade
- Cancer invasif

### Observations

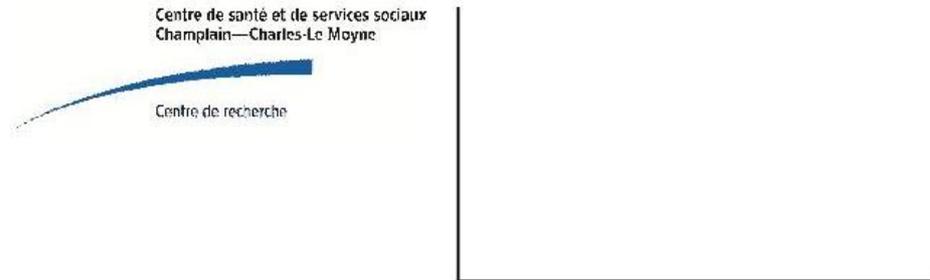
Avez-vous des observations à faire?

**Envier**

Nunca envie senhas em Formulários Google.

## 10.5. ANEXO V

### 10.5.1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (francês)



#### FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ

**N° DE PROJET :** AA-HCLM-13-032

**TITRE DU PROJET DE RECHERCHE :** Photographie Cervicale Numérique : une alternative à la colposcopie

**CHERCHEUR PRINCIPAL :** Omar Moreira Bacha, M.D., Ph. D.

**DÉPARTEMENT DU CHERCHEUR PRINCIPAL :** Gynécologie-obstétrique

**ADRESSE :** CSSS Champlain—Charles-Le Moyne  
3120, boul. Taschereau  
Greenfield Park (Québec) J4V 2H1

**TÉLÉPHONE :** 450 466-5000, poste 2164  
514 230-9364 téléavertisseur

#### INTRODUCTION

Vous êtes invité à participer à une étude de recherche parce que votre médecin vous a référé pour une colposcopie. Avant de prendre une décision, il est important que vous compreniez pourquoi cette étude est réalisée, comment les renseignements vous concernant seront utilisés, en quoi consisterait votre participation ainsi que les avantages, les risques et les malaises qu'elle pourrait entraîner. Veuillez prendre le temps de lire attentivement les renseignements qui suivent et lorsque vous serez bien renseigné au sujet de l'étude et qu'on aura répondu à toutes vos questions, on vous demandera de signer le présent formulaire de consentement si vous désirez participer à l'étude.

#### BUT DE L'ÉTUDE

La présente étude cherche à évaluer la performance d'une méthode alternative à la colposcopie pour le dépistage et surveillance du cancer du col de l'utérus.

La Photographie Cervicale Numérique (PCN) est une nouvelle technique d'inspection où la présentation du col utérin est enregistrée en temps réel à l'aide d'un appareil photo numérique. Environ 198 patientes seront invitées à participer au CSSS Champlain—Charles-Le Moyne.

Formulaire de consentement : Version 1 – 16 août 2013

Initiales du sujet : \_\_\_\_\_

3120, boul. Taschereau, Greenfield Park (Québec) J4V 2H1  
Téléphone 450-466-5024 Télécopieur 450-466-5025  
Site Internet : www.santemonteregion.qc.ca/hclm

**PROCÉDURES**

Si vous acceptez de participer, vous devez signer ce document. Par la suite, l'examen demandé par votre médecin sera réalisé, mais au cours de la colposcopie, une photo de votre col de l'utérus sera enregistrée. Ceci prendra seulement une minute supplémentaire et ne vous causera aucun inconfort. Le médecin de l'étude remplira une fiche avec vos données cliniques et un rapport colposcopique.

Si le médecin juge nécessaire et important pour votre santé, une ou plusieurs biopsies de votre col d'utérus seront réalisées. Cette biopsie ne sera pas réalisée en raison de l'étude, mais seulement si le médecin la juge nécessaire. Toutefois, si vous avez une ou plusieurs biopsies, les résultats de vos biopsies seront inclus dans l'étude.

**RISQUES ET INCONVÉNIENTS**

Cette méthode proposée ne comporte aucun risque sur votre santé. Cependant, votre examen gynécologique pourrait durer plus longtemps que prévu. Théoriquement, il y a aussi un faible risque de fuite des données et des images.

**FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER**

Les femmes enceintes qui ne nécessitent pas de biopsie, ne peuvent participer à cette étude.

**BÉNÉFICES ET AVANTAGES**

En participant à cette étude, vous aidez à évaluer cette méthode qui pourrait permettre l'évaluation colposcopique du col utérin à distance, ce qui faciliterait les soins des patientes qui vivent dans des zones éloignées. En outre, cette nouvelle méthode pourrait aider l'enseignement à de nouveaux professionnels de la santé.

**COÛTS/REMBOURSEMENT**

Vous ne recevrez aucun paiement pour votre participation à cette étude. Vous n'aurez rien à déboursier pour participer à cette étude.

**INDEMNISATION EN CAS DE PRÉJUDICE**

Si vous deviez subir quelque préjudice que ce soit par la suite de toute procédure reliée à l'étude, vous recevrez tous les soins et services requis par votre état de santé, sans frais de votre part.

En acceptant de participer à cette étude, vous ne renoncez à aucun de vos droits ni ne libérez les chercheurs (le cas échéant : les organismes, les entreprises) ou les institutions concernées de leurs responsabilités légales et professionnelles.

**CONFIDENTIALITÉ**

Tous les chercheurs impliqués dans cette étude ont signé un formulaire de confidentialité. Votre identité restera confidentielle. Toutes les images seront encodées, seuls les chercheurs impliqués pourront identifier ces images. Les images et les informations obtenues à partir de cette étude pourront être publiées à des fins scientifiques et éducatives, mais il ne sera pas possible de vous identifier. Les informations et les images seront conservées pendant 5 ans par le chercheur principal.

Vous permettez que l'on recueille et conserve des données dans le cadre de cette étude y compris des renseignements personnels tels votre nom, votre date de naissance, votre sexe, vos initiales et vos coordonnées. Ces informations seront tenues confidentielles dans la mesure du possible. Cependant, étant donné l'obligation de permettre l'accès à ces informations, aux représentants des organismes réglementaires du Canada et des autres pays, la confidentialité totale ne peut être garantie. L'ensemble de ces informations et des données colligées dans le cadre de l'étude sera conservé, par le chercheur ou l'établissement, en conformité avec les normes et les périodes prescrites par le Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec, et par Santé Canada.

#### **PARTICIPATION VOLONTAIRE/RETRAIT**

Votre participation à cette étude est volontaire. Vous êtes donc libre de refuser d'y participer. Vous pouvez également vous retirer de l'étude à n'importe quel moment, sans avoir à donner de raisons, en faisant connaître votre décision au chercheur ou à un membre de l'équipe de recherche. Toute nouvelle connaissance acquise durant le déroulement de l'étude qui pourrait affecter votre décision de continuer d'y participer vous sera communiquée sans délai.

Votre décision de ne pas participer à l'étude ou de vous en retirer n'aura aucune conséquence sur les soins qui vous seront fournis par la suite ou sur vos relations avec votre médecin et les autres intervenants.

Votre médecin ou le chercheur peut décider de vous retirer de l'étude s'il juge que c'est dans votre intérêt, et ce, sans votre consentement.

Si vous décidez, à n'importe quel moment, de vous retirer de l'étude, l'information recueillie jusqu'à ce point sera quand même remise au médecin de l'étude.

#### **PERSONNES À CONTACTER**

Pour toute question concernant l'étude, vous pouvez communiquer avec le Dr Omar Moreira Bacha, chercheur principal, ou l'infirmier(ère) de recherche, au 450 466-5000, poste 2164 ou par téléavertisseur 514 230-9364.

En cas d'urgence, présentez-vous à l'hôpital le plus proche.

Si vous désirez des renseignements supplémentaires concernant vos droits en tant que sujet participant à une étude de recherche ou en cas de dommage attribuable à la recherche, vous pouvez communiquer avec le secrétariat du comité d'éthique de la recherche du CSSS Champlain—Charles-Le Moyne au 450 466-5000, poste 2564.

De plus, si vous avez des plaintes en tant que participant(e) à l'étude et désirez communiquer avec une tierce partie impartiale, vous pouvez communiquer avec le commissaire aux plaintes et à la qualité des services du CSSS Champlain—Charles-Le Moyne au 450 466-5434.

Titre du projet de recherche : Photographie Cervicale Numérique : une alternative à la colposcopie.

N° de projet : AA-HCLM-13-032

Page 4 de 4

### ÉNONCÉ DU CONSENTEMENT

La nature de l'étude, les procédés à utiliser, les risques et les bénéfices que comporte ma participation à cette étude ainsi que le caractère confidentiel des informations qui seront recueillies au cours de l'étude m'ont été expliqués par un membre de l'équipe de recherche.

J'ai eu l'occasion de poser toutes les questions concernant les différents aspects de l'étude et j'ai reçu des réponses de façon satisfaisante.

Je reconnais avoir eu le temps voulu pour prendre ma décision.

J'accepte volontairement de participer à cette étude. Je demeure libre de m'en retirer en tout temps sans que cela ne nuise aux relations avec mon médecin et les autres intervenants et sans préjudice d'aucune sorte.

Je recevrai une copie signée et datée de ce formulaire de consentement et l'original sera déposé dans mon dossier médical

_____	_____	_____
Signature du sujet	Nom (caractères d'imprimerie)	Date
_____	_____	_____
Signature du témoin	Nom (caractères d'imprimerie)	Date
_____	_____	_____
Signature de la personne qui a présenté le consentement	Nom (caractères d'imprimerie)	Date
_____	_____	_____
Signature de l'oncologue/gynécologue	Nom (caractères d'imprimerie)	Date

Formulaire de consentement : Version 1 – 16 août 2013

Initiales du sujet : \_\_\_\_\_

Centre de recherche – CSSS Champlain—Charles-Le Moyne

## 10.5.2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (inglês)



### INFORMED CONSENT FORM

**PROJECT NO:** AA-HCLM-13-032

**PROJECT TITLE OF THE STUDY:** Cervical Digital Photography: An alternative to colposcopy

**PRINCIPAL INVESTIGATOR:** Omar Moreira Bacha, M.D., Ph. D.

**PRINCIPAL INVESTIGATOR'S DEPARTMENT:** Gynecology-obstetric

**ADDRESS:** CSSS Champlain—Charles-Le Moyne  
3120, boul. Taschereau  
Greenfield Park (Québec) J4V 2H1

**TELEPHONE:** 450 466-5000, extension 2164  
514 230-9364 pager

### INTRODUCTION

You are being asked to take part in a research study because your doctor has referred you for a colposcopy. Before you decide it is important for you to understand why the research is being done, how your information will be used, what the study will involve and the possible benefits, risks and discomforts. Please take time to read the following information carefully and once you have been fully informed about the study and had any questions answered, you will be asked to sign this form if you wish to participate.

### PURPOSE OF THE STUDY

This study seeks to evaluate the performance of an alternative method to colposcopy for screening and monitoring of cervical cancer of the uterus.

The Cervical Digital Photography (CDP) is a new inspection technique where the presentation of the cervix is recorded in real time using a digital photography camera. Approximately 198 patients will be invited to participate in the CSSS Champlain Charles Le Moyne.

Consent form: Version 1 – August 16, 2013

Subject's initials: \_\_\_\_\_

3120, boul. Taschereau, Greenfield Park (Québec) J4V 2H1  
Téléphone 450-466-5024 Télécopieur 450-466-5025  
Site Internet : [www.santemonteregion.qc.ca/hclm](http://www.santemonteregion.qc.ca/hclm)

Project title of the study: Cervical Digital Photography: An alternative to colposcopy.

Project no: AA-HCLM-13-032

Page 2 of 4

## **PROCEDURES**

Thereafter, the exam requested by your doctor will be made, but during the colposcopy, a photography of your cervix will be taken. This will only take an extra minute and will not cause you any discomfort. The study doctor will fill out a form with your clinical data and colposcopy report.

If the doctor judge necessary and important for your health, one or more biopsies of your uterine cervix will be taken. This procedure will not be made due to the study, if the doctor judges it necessary. However, if you have one or more biopsies done, the results of your biopsies will be included in the study.

## **RISKS AND DISADVANTAGES**

The proposed method has no direct risks to your health. However, your gynecological exam may last longer than expected. Theoretically, there is also small risk of data and images leakage.

## **WOMAN IN AGE TO PROCREATE**

Pregnant woman who do not need a biopsy, cannot participate in this study.

## **BENEFITS AND ADVANTAGES**

By participating in this study you can help this method that could allow the colposcopic evaluation of the cervix to be done by a distance thus facilitating the care of patients who live in areas far from specialized centers. Furthermore, this new method could assist in training new health professionals.

## **COSTS/REIMBURSEMENT**

You will not receive any payment for your participation in this study. There will be no costs to you for participating in this study.

## **COMPENSATION IN THE EVENT OF DAMAGE**

If you suffer any prejudice as a result of procedures related to the study, you will receive all the care and services required by your state of health, without cost to you.

By agreeing to participate in this study, you will not waive any of your rights nor release the researchers (if any: organizations, businesses) or institutions of their legal and professional responsibilities.

## **CONFIDENTIALITY**

All the researchers involved in this study signed a confidentiality agreement. Your identity will be kept confidential. All images will be encoded, only the researchers involved may identify which patient each image belongs. The images and the information obtained from this study may be published with scientific and educational purpose, but it will not be possible to identify you. The information and the images will be kept for 5 years by the principal researcher.

You permit to collect and maintain data from this study, including personal information such as your name, date of birth, your gender, your initials and your contact information. This information will be kept confidential to the extent possible, however given the obligation to allow

Consent form: Version 1 – August 16, 2013

Subject's initials: \_\_\_\_\_

Centre de recherche – CSSS Champlain—Charles-Le Moyne

Project title of the study: Cervical Digital Photography: An alternative to colposcopy.

Project no: AA-HCLM-13-032

Page 3 of 4

access to representatives of regulatory agencies in Canada and other countries, total confidentiality cannot be guaranteed. All the information and data collected as part of the study will be kept by the researcher or the institution in accordance with the standards and the periods required by the Ministry of Health and Social Services of Quebec and Health Canada.

#### **VOLUNTARY PARTICIPATION/WITHDRAWAL**

Your participation in this study is voluntary. You may thus refuse to participate. You may also withdraw from the study at any time, without giving a reason, simply by notifying the investigators or a member of the study team. All new knowledge acquired during the course of the study, which could affect your decision to continue to take part in it, will be communicated to you without delay.

Your decision not to participate or your withdrawal from the study will have no consequences on your future medical care or to your relationship with your doctor or other professionals.

Your doctor or investigator may withdraw you from the study at any time if he or she feels it is in your best interest, without first obtaining your consent.

Should you decide to withdraw from the study at any time, information collected up until that point will still be provided to the study doctor.

#### **CONTACT NAME**

Should you have any questions concerning the study, you may contact Dr Omar Moreira Bacha, Principal Investigator, or Study Coordinator at 450 466-5000, extension 2164 or pager no 514 230-9364.

In case of an emergency, go to the nearest hospital.

If you wish to obtain additional information regarding your rights as participant in a research project or regarding any damage attributable to the research, you may contact the secretary of the *comité d'éthique de la recherche du CSSS Champlain—Charles-Le Moyne* by calling 450 466-5000 extension 2564.

In addition, if you have any complaints as a research participant and wish to communicate with a third impartial party, you may call the Service Quality and Complaints Commissioner of CSSS Champlain—Charles-Le Moyne at 450 466-5434.

Consent form: Version 1 – August 16, 2013

Subject's initials: \_\_\_\_\_

Centre de recherche – CSSS Champlain—Charles-Le Moyne



## 10.6. ANEXO VI

### 10.6.1. Fotografias Cervicais Digitais

#### 10.6.1.1. Casos normais/benignos (concordância entre histologia/colposcopia/fotografia)

Paciente 23



Paciente 101



**10.6.1.2. Casos LSIL (concordância entre histologia/colposcopia/fotografia)**

Paciente 53



Paciente 93



Paciente 186



Paciente 207



Paciente 239



### 10.6.1.3. Casos HSIL (concordância entre histologia/colposcopia/fotografia)

Paciente 35



Paciente 38



Paciente 51



Paciente 68



**10.6.1.4. Caso câncer (concordância entre histologia/colposcopia/fotografia)**

Paciente 201

