

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MARÍLIA PORTO BONOW

EXISTE BENEFÍCIO EM REALIZAR BIÓPSIA PRÉVIA A CONIZAÇÃO NAS  
LESÕES INTRAEPITELIAIS DE COLO UTERINO?

CURITIBA

2020

MARÍLIA PORTO BONOW

EXISTE BENEFÍCIO EM REALIZAR BIÓPSIA PRÉVIA A CONIZAÇÃO NAS  
LESÕES INTRAEPITELIAIS DE COLO UTERINO?

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia e Saúde da Mulher, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Tocoginecologia.

Orientadora: Profa. Dra. Rita Maira Zanine

CURITIBA

2020

F141 Bonow, Marília Porto

Existe benefício em realizar biópsia prévia a conização nas lesões intraepiteliais de colo uterino? [recurso eletrônico] / Marília Porto Bonow – Curitiba, 2020.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Rita Maira Zanine

1. Neoplasia intraepitelial cervical. 2. Biópsia.  
3. Conização. 4. Neoplasias do colo do útero. I. Zanine, Rita Maira.  
II. Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

NLM: WP 480

## FOLHA DE APROVAÇÃO



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO TOCOGINECOLOGIA E  
SAÚDE DA MULHER - 40001016084P2

### TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em TOCOGINECOLOGIA E SAÚDE DA MULHER da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **MARÍLIA PORTO BONOW** intitulada: **Existe benefício em realizar biópsia prévia a conização nas lesões intraepiteliais de colo uterino?**, sob orientação da Profa. Dra. RITA MAIRA ZANINE, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **APROVAÇÃO** no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 24 de Julho de 2020.

RITA MAIRA ZANINE  
Presidente da Banca Examinadora

IRIS RABINOVICH  
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

JAN PAWEL ANDRADE PACHNICKI  
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE POSITIVO)

CAMILA MARCONI  
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Dedico este trabalho:

Ao meu esposo, Giovanni Esmanhotto Facin por sempre acreditar no meu potencial e apoiar as minhas decisões.

À minha família, principalmente à minha amada mãe Maria da Penha Porto Bonow por ter acreditado na importância do estudo na vida dos seus filhos.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço imensamente à minha orientadora, Dra. Rita Maira Zanine por compartilhar diariamente todo o seu conhecimento comigo e com todos que já tiveram a oportunidade de serem seus alunos e colegas de profissão.

Agradeço ao Dr. Luiz Martins Collaço por toda a dedicação e ajuda com o grande trabalho de revisar as lâminas necessárias para que este trabalho tivesse tal qualidade.

À Dra. Ana Paula Percicotte que se dispôs a revisar as lâminas divergentes com extrema paciência e dedicação.

À funcionária Célia Veloso Vizintin que sempre esteve disposta a me ajudar na comunicação com setor de patologia do Hospital de Clínicas/UFPR.

Aos funcionários do setor de arquivo e do setor de anatomia patológica pela separação de inúmeros prontuários e inúmeras lâminas.

Ao Vinícius Machado Mikosz, responsável pela secretaria da tocoginecologia, sempre disposto a ajudar com todas as nossas dúvidas.

Aos colegas e professores do mestrado que tornaram as aulas teóricas leves, formando amizades para além do curso.

Por fim, agradeço às pacientes, sem elas não seria possível realizar e concluir este trabalho.

“O que vale na vida não é o ponto de partida e sim a caminhada.  
Caminhando e semeando, no fim terás o que colher”.

**Cora Coralina**

## RESUMO

**Introdução:** O grande desafio no tratamento das lesões precursoras e do câncer de colo uterino muitas vezes está no caminho percorrido até o diagnóstico final. A identificação da localização e extensão da lesão, a realização de biópsias nos locais com maior suspeita de malignidade e posterior realização do procedimento cirúrgico mais adequado podem ser fatores decisivos para o melhor prognóstico. Tal manejo e as etapas para identificação destas lesões tem sido cada vez mais questionados, levando os pesquisadores a buscar quais pacientes têm maior benefício com determinada conduta. A concordância entre resultados de colposcopia e conização principalmente em lesões de alto grau e a existência de divergências mesmo entre resultados histopatológicos gera dúvidas quanto ao benefício da biópsia prévia a conização. **Objetivo:** Avaliar se a biópsia colpodirigida é necessária para aumentar a acurácia diagnóstica nas lesões intraepiteliais de colo uterino em relação a colposcopia. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo, observacional, incluindo pacientes submetidas a colposcopia, biópsia colpodirigida e procedimento cirúrgico (cirurgia de alta frequência ou conização a frio), no período de fevereiro de 2008 a fevereiro de 2018, no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Dados como número de quadrantes da lesão presentes na colposcopia, número de fragmentos retirados nas biópsias e diferenças por idade também foram analisados. **Resultados:** Um total de 299 mulheres foram incluídas. Foi encontrada uma acurácia de 76,25% (IC 95% 71,4-81,1) entre a colposcopia e a conização, sendo 80,5% (IC 95% 75,7-85,3) nas lesões de maior grau. A acurácia da biópsia foi de 79,6% (IC 95% 75-84,2), sendo 84,6% (IC 95% 80-89,1) nas lesões de maior grau. Pacientes com um quadrante acometido tiveram confirmação de 76,9% nas lesões de maior grau, enquanto as com dois quadrantes acometidos apresentaram o mesmo resultado em 85% dos casos. A acurácia com a biópsia de um fragmento foi de 78% e com dois ou mais fragmentos 80%. Para mulheres menores de 40 anos, a acurácia foi de 77,6% e 80,8% para colposcopia e biópsia, respectivamente. Para mulheres acima de 40 anos ou mais, a acurácia foi de 72,5% e 76,3% para colposcopia e biópsia, respectivamente. **Conclusão:** Não há diferença entre a acurácia da colposcopia e da biópsia colpodirigida em comparação a conização. As pacientes que tiveram o maior benefício quando a biópsia não foi realizada foram aquelas que apresentaram lesão de alto grau na colposcopia e menores de 40 anos,

não existindo benefício em realizar biópsia previamente a conização neste grupo de pacientes.

**Palavras-chave:** 1. Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) 2. Biópsia colpodirigida 3. Conização 4. Câncer cervical.

## ABSTRACT

**Introduction:** The great challenge in the treatment of precursor lesions and cervical cancer is often on the path to the final diagnosis. The identification of the location and extent of the lesion, the performance of biopsies in the places with the highest suspicion of malignancy and subsequent performance of the most appropriate surgical procedure can be a decisive factor for a better prognosis. Such management and the steps to identify these lesions have been increasingly questioned, leading researchers to seek out which patients would benefit the most from a particular procedure. The agreement between colposcopy and conization results mainly in high-grade lesions and the existence of divergences even between histopathological results raises doubts about the benefit of the biopsy prior to conization. **Objective:** To evaluate whether colposcopy-directed biopsy is necessary to increase the accuracy of diagnosing cervical intraepithelial lesions. **Material and methods:** We performed a retrospective, observational study by analyzing medical records obtained from the Hospital de Clínicas do Paraná from February 2008 to February 2018. Patients with results of Pap tests, colposcopy, colposcopy-directed biopsy, and surgical procedures (high-frequency surgery or cold conization) were included. Data such as quadrants involved during colposcopy, fragments taken from biopsies and age differences were also analyzed. **Results:** A total of 299 women were included. Colposcopy was found to have an accuracy rate of 76.25% (95% confidence interval, [CI], 71.4-81.1). Among the highest grade lesions the accuracy rate was 80.5% (95% CI, 75.7-85.3). The accuracy rates for biopsy was 79.6% (95% CI, 75-84.2) and 84.6% (95% CI, 80-89.1), for the highest grade lesions. High-grade lesions were accurately confirmed in 76.9% and 85% of patients with one and two or more affected quadrants, respectively. The biopsy accuracy of a fragment was 78% and with two or more fragments 80%. For women younger than 40 years, accuracy rates were 77.6% and 80.8% for colposcopy and biopsy, respectively. For women 40 years or older, accuracy rates were 72.5% and 76.3% for colposcopy and biopsy, respectively. **Conclusion:** There is no difference between the accuracy of colposcopy and that of colposcopy-directed biopsy compared to conization. Patients who received the greatest benefit when biopsy was not performed were those with high-grade lesions at colposcopy, a lesion involving two or more quadrants, and age

younger than 40 years, there is no benefit in performing a biopsy in this group, previously to conization.

**Keywords:** 1. Intraepithelial neoplasia (CIN) 2. colposcopy-directed biopsy 3. Conization 4. Cervical cancer.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Colo uterino normal.....	25
Figura 2 - Achados menores .....	26
Figura 3 - Achados maiores .....	26
Figura 4 - Achados compatíveis com invasão .....	27
Figura 5 - Colposcópico utilizado no serviço .....	53
Figura 6 - Colposcópico utilizado no serviço .....	54

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Achados colposcópicos.....	24
---------------------------------------	----

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Descrição dos resultados dos procedimentos. ....	33
Tabela 2 – Variáveis diversas analisadas no estudo.....	33
Tabela 3 – Resultados de achados colposcópicos, biópsias e conizações.....	34
Tabela 4 - Avaliação da colposcopia e da biópsia na predição do resultado da conização .....	35
Tabela 5 - Resultados das biópsias e das conizações e tempo entre os dois procedimentos.....	36
Tabela 6 – Número de quadrantes, achados colposcópicos e conizações. ....	36
Tabela 7 – Número de fragmentos das biópsias e conizações .....	37
Tabela 8 - Avaliação da predição da conização estratificado por número de quadrantes da colposcopia e número de fragmentos da biópsia. ....	37
Tabela 9 – Resultados dos achados colposcópicos e das biópsias em relação aos resultados de conizações conforme a idade. ....	39
Tabela 10 - Avaliação da colposcopia e da biópsia colpodirigida na predição do resultado histopatológico da conização conforme a idade.....	39
Tabela suplementar - Variáveis clínicas.....	55

## LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

UFPR	- Universidade Federal do Paraná
INCA	- Instituto Nacional de câncer
CO	- Citologia Oncótica
SUS	- Sistema Único de Saúde
NIC	- Neoplasia Intraepitelial Cervical
HPV	- Human papillomavirus
HIV	- Vírus da Imunodeficiência humana
LSIL	- Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion
HSIL	- High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion
ASC	- Atypical Squamous cells
ASC-US	- Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance
ASC-H	- Atypical Squamous Cells cannot exclude High-Grade
AGC	- Atypical Glandular Cells
AIS	- Adenocarcinoma <i>in situ</i>
IFCPC	- Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia
EAB	- Epitélio aceto branco
UBS	- Unidade Básica de Saúde
IST	- Infecção Sexualmente Transmissível
CAAE	- Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
OD	- <i>Odds ratio</i>
HC UFPR	- Hospital de Clínicas / Universidade Federal do Paraná
ACHO	- Anticoncepcional Hormonal Oral
PF+	- Probabilidade de Falso Positivo
PF-	- Probabilidade de Falso Negativo
VP+	- Valor Preditivo Positivo
VP-	- Valor Preditivo Negativo

## LISTA DE SÍMBOLOS

%	- Porcentagem
®	- Marca registrada
≤	- Menor ou igual
≥	- Maior ou igual

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>16</b>
1.1 JUSTIFICATIVA .....	18
1.2 OBJETIVOS .....	18
1.2.1 Objetivo geral .....	18
1.2.2 Objetivos específicos.....	18
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>19</b>
2.1 A INFECÇÃO PELO HPV E OS FATORES DE RISCO .....	19
2.2 O EXAME CITOPATOLÓGICO .....	20
2.3 A COLPOSCOPIA.....	21
2.4 A HISTOPATOLOGIA .....	27
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>29</b>
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>32</b>
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>40</b>
5.1 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS.....	44
<b>6 CONCLUSÕES .....</b>	<b>46</b>
<b>7 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>47</b>
<b>APÊNDICE 1 – FIGURAS SUPLEMENTARES.....</b>	<b>53</b>
<b>APÊNDICE 2 – TABELA SUPLEMENTAR .....</b>	<b>55</b>
<b>APÊNDICE 3 – ARTIGO CIENTÍFICO.....</b>	<b>56</b>
<b>ANEXO 1 – PARECER COMITÊ DE ÉTICA.....</b>	<b>71</b>
<b>ANEXO 3 – ARTIGO EM ANÁLISE PELO EDITOR DO JORNAL .....</b>	<b>73</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino é o quarto câncer mais comum em mulheres no mundo e o segundo em países em desenvolvimento (FERLAY *et al.*, 2012). Segundo os últimos dados do Ministério da Saúde e Instituto Nacional de câncer (INCA), a estimativa de casos novos no Brasil é de 16.590 em 2020, com um risco estimado de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres. A estimativa de casos novos em 2020 no estado do Paraná, é de 990 (SILVA, 2018). No entanto, o câncer de colo uterino está em regressão, tendo uma queda maior de 80% nos últimos 40 anos em países desenvolvidos e que possuem bons sistemas de rastreamento. O que significa que quanto maior for o desenvolvimento do país e rastreamento adequado, maior será o número de acertos diagnósticos e tratamentos eficazes em lesões precursoras, fazendo com que exista um menor número de diagnósticos de carcinomas invasores e conseqüentemente um menor número de mortes pela doença (NAM, 2018).

A doença desenvolve-se a partir de uma lesão precursora bem definida em um período de tempo variável, sendo que o câncer pode ser prevenido e curado se detectado precocemente ou em estágios pré-invasivos (BOICEA *et al.*, 2012). O manejo adequado das mulheres com neoplasia intraepitelial cervical (NIC) é um componente crítico na prevenção do câncer do colo uterino (DUESING *et al.*, 2012).

A investigação de lesões pré-cancerígenas do colo uterino no Brasil é realizada com auxílio de teste de rastreio, como a citologia oncótica cervical (também conhecida como exame de Papanicolaou ou esfregaço cervicovaginal) e através de exames e testes diagnósticos como a colposcopia e histopatologia. A citologia oncótica (CO), falha em sua especificidade para justificar o tratamento de mulheres com citologias anormais (AKHTER, BARI e HAYAT, 2015; MASSAD *et al.*, 2009). A colposcopia tem uma maior sensibilidade e faz a melhor diferenciação entre doença de baixo grau e alto grau do colo uterino normal e sua contribuição até o momento é inegável, porém a sua precisão diagnóstica tem sido cada vez mais questionada (NAM, 2018; RAD *et al.*, 2020). Sendo assim, estudos mostram que a histologia deve permanecer como padrão ouro para o tratamento de lesões suspeitas (BEKKERS *et al.*, 2008; BOICEA *et al.*, 2012; NAM, 2018). No entanto, quando analisados os resultados histopatológicos de biópsias e de conizações, também podem ocorrer divergências entre os resultados, levando a um questionamento recente sobre quais fatores estariam relacionados a uma concordância diagnóstica

entre os diferentes exames (FAN *et al.*, 2017; UNDERWOOD *et al.*, 2012). O tempo entre os procedimentos também tem sido estudado e pode ser um fator decisivo, já que lesões que demoram para ser tratadas podem progredir ou até mesmo regredir dependendo de cada paciente e de seus múltiplos fatores associados.

O grande desafio no tratamento das lesões precursoras e do câncer de colo uterino muitas vezes está no caminho percorrido até o diagnóstico final. A identificação da localização e extensão da lesão, a realização de biópsias nos locais com maior suspeita de malignidade e posterior realização do procedimento cirúrgico mais adequado, além do seguimento adequado pode ser fator decisivo para o melhor prognóstico. No entanto, tal manejo e as etapas para identificação destas lesões tem sido cada vez mais questionados, levando os pesquisadores a buscar quais pacientes têm maior benefício com determinada conduta.

A concordância entre resultados de colposcopia e conização principalmente em lesões de alto grau e a existência de divergências mesmo entre resultados histopatológicos gera dúvidas quanto ao benefício da biópsia. Sendo assim, ao longo dos anos, diferentes estratégias têm sido estudadas a fim de trazer um tratamento eficaz para as pacientes e de menor custo para os sistemas de saúde. O protocolo “ver e tratar”, trata-se de uma estratégia, onde pacientes com CO e colposcopia com suspeitas de lesão de alto grau, podem ser submetidas a cirurgia de alta frequência em uma única visita clínica. A estratégia foi aceita internacionalmente pela diminuição de custos para o sistema de saúde, especialmente em locais com recursos limitados, além da diminuição de ansiedade e maior adesão da paciente, diminuindo a chance de não retorno ao serviço (CÁRDENAS-TURANZAS *et al.*, 2005). No Brasil, variações nesta estratégia podem ser necessárias devido o tempo da liberação do procedimento pelos sistemas de saúde. A estratégia de tratamento em dois tempos, pode ser utilizada quando é identificada na colposcopia uma lesão com alta suspeita de malignidade e a conização (cirurgia de alta frequência ou cone a frio) é agendada em um curto período de tempo, sem a necessidade de realizar biópsia prévia ao procedimento.

## 1.1 JUSTIFICATIVA

A pesquisa tem como justificativa avaliar se a biópsia colpodirigida pode ser eliminada em casos selecionados, obtendo a mesma acurácia diagnóstica e proporcionando assim uma forma adequada de abordagem, além de economia de recursos para o serviço. Tal estratégia, se adotada pelo Sistema Único de Saúde (SUS), pode levar a uma diminuição no tempo até a tomada de conduta e no agendamento do procedimento cirúrgico definitivo com menor chance de perda de adesão e seguimento, um menor número de visitas ao serviço para resultados histopatológicos, além da liberação de vagas para novas consultas.

## 1.2 OBJETIVOS

### 1.2.1 Objetivo geral

1. Avaliar se a biópsia colpodirigida é necessária para aumentar a acurácia diagnóstica nas lesões intraepiteliais de colo uterino em relação a colposcopia.

### 1.2.2 Objetivos específicos

2. Avaliar se o número de quadrantes envolvido por lesão na colposcopia tem relação com maior acurácia diagnóstica da conização;
3. Avaliar se o número de fragmentos retirados na biópsia colpodirigida tem relação com maior acurácia diagnóstica da conização;
4. Avaliar se houve diferença entre a acurácia da colposcopia e da biópsia colpodirigida quanto a estratificação dos grupos por idade (<40 ou ≥40 anos) em relação a conização.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 A INFECÇÃO PELO HPV E OS FATORES DE RISCO

O Papilomavírus humano (HPV) é um vírus não envelopado de DNA de fita dupla, que apresenta tropismo por células epiteliais. Embora exista mais de 100 tipos de HPV, menos de 40 infectam a região anogenital e apenas 15, aproximadamente, são considerados de alto risco ou oncogênicos (PRIEBE, 2013). A maioria dos cânceres de colo uterino estão associados com infecções pelos tipos 16 e 18 (PRIEBE, 2013; RATNAM *et al.*, 2011).

A relação entre o HPV e todos os cânceres de colo uterino está bem estabelecida biologicamente e epidemiologicamente. No entanto, sabe-se que o HPV não é o único fator responsável pelo câncer, existem cofatores que estão relacionados a doença, como a alta paridade, o uso prolongado de contraceptivos hormonais, o tabagismo e pacientes infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Outros cofatores também têm sido estudados como tendo provável associação, como a infecção por clamídia, o herpes vírus tipo 2, a imunossupressão em geral e certas deficiências dietéticas (MUNOZ *et al.*, 2006). Outro aspecto estudado atualmente é que alterações microbianas no ecossistema vaginal podem acelerar o processo de carcinogênese cervical (KOVACHEV, 2019).

O número de gestações a termo está associada a um aumento no risco de câncer de colo uterino invasivos, assim como a idade da primeira relação sexual e o número de parceiros (MUNOZ *et al.*, 2006). No entanto, alguns estudos demonstram que pacientes que foram submetidas a cesarianas não tem risco aumentado, sendo comparadas a nulíparas (BERAL *et al.*, 2006). O mecanismo discutido para o aumento deste risco é a manutenção da zona de transformação na ectocérvice por um longo período, o que poderia facilitar a exposição ao HPV, porém fatores hormonais também podem estar envolvidos (MUNOZ *et al.*, 2006). Apesar das relações sugeridas, mais estudos são necessários para determinar tais associações.

O risco de câncer de colo uterino aumenta com a duração do uso de anticoncepcionais combinados orais (COGLIANO *et al.*, 2006), tal relação parece ser explicada pela atuação dos esteroides femininos exógenos sobre o genoma do HPV, desenvolvendo estímulos sobre o processo da carcinogênese cervical. O uso acima de dez anos é associado com aproximadamente o dobro do risco comparado as

pacientes que nunca utilizaram (MUNOZ et al., 2006). Os estudos que avaliam o uso de injetáveis somente com progestágenos ainda são limitados, porém eles aumentariam pouco este risco (MUNOZ et al., 2006).

Quanto ao tabagismo, alguns estudos tem relacionado um risco aumentado de câncer de colo uterino quando comparado a pacientes que nunca fumaram, no entanto o risco é menor em pacientes ex-tabagistas quando comparadas às tabagistas (MUNOZ et al., 2006; COGLIANO *et al.*, 2006; WHO, 2004).

## 2.2 O EXAME CITOPATOLÓGICO

O esfregaço de Papanicolaou foi introduzido em 1941 e tornou-se o teste de triagem padrão para câncer cervical e lesões pré-malignas (PAPANICOLAOU, 1941). Mulheres brasileiras sexualmente ativas e que tenham entre 25 a 64 anos devem ser submetidas ao exame que é realizado através de uma coleta de material do colo uterino com auxílio de uma espátula e de uma escova e após são colocados em uma lâmina e fixados para a leitura em serviço especializado (exame tradicional). A classificação citológica mais atual do esfregaço cervical é através do Sistema Bethesda. O objetivo do Sistema Bethesda é promover uma comunicação mais eficiente nos resultados de citologias cervicais (SOLOMON *et al.*, 2002). Quanto ao resultado da análise, deve constar no diagnóstico citológico os achados de células escamosas e/ou glandulares, além de serem incluído os achados sugestivos da infecção por HPV quando estes existirem. A divisão deve ser realizada em lesões intraepiteliais de baixo (LSIL) e alto (HSIL) graus, ressaltando o conceito de possibilidade de evolução para neoplasia invasora (NOMENCLATURA BRASILEIRA PARA LAUDOS CITOPATOLÓGICOS CERVICAIS, 2012). A análise também deve conter a qualidade do esfregaço.

Os laudos emitidos em nosso país devem seguir as regras presentes no guia de Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais do INCA (Instituto Nacional de Câncer). Sendo divididos em atipias celulares: 1. Células atípicas de significado indeterminado escamosas (ASC), que são subdividas em ASC-US (possivelmente não neoplásicas) e ASC-H (não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau). Glandulares (AGC), que são subdividas em possivelmente não neoplásicas e não se pode afastar lesão intraepitelial de alto grau. Ou ainda, de origem indefinida, possivelmente não neoplásicas e não se pode afastar lesão

intraepitelial de alto grau. 2. Células escamosas: Lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL), lesão intraepitelial de alto grau (HSIL), lesão intraepitelial de alto grau não podendo excluir microinvasão e carcinoma epidermóide invasor. 3. Em células glandulares: Adenocarcinoma *in situ* (AIS) e adenocarcinoma invasor, que pode ser subdividido em cervical, endometrial ou sem outras especificações (NOMENCLATURA BRASILEIRA PARA LAUDOS CITOPATOLÓGICOS CERVICAIS, 2012).

A detecção de anormalidades através da citologia resultou em uma queda da incidência de câncer de colo uterino, devido tratamento de lesões pré-invasivas (SASIENI E ADAMS, 1999; UNDERWOOD *et al.*, 2012). Aproximadamente 2% das pacientes com lesões de alto grau no esfregaço cervical terão lesão invasiva (THOMAS *et al.*, 2007).

É importante salientar que pacientes jovens (abaixo de 20 anos) apresentam uma alta prevalência de infecções por HPV, porém com anormalidades de menor grau, como ASC-US ou LSIL e possuem baixo risco para lesões invasivas, com grande regressão espontânea em dois anos e pouco significado clínico a longo prazo (BURCHELL *et al.*, 2006; INSINGA *et al.*, 2004; THOMAS *et al.*, 2007). Já as pacientes de maior idade, próximas a menopausa, ocorre um maior grau de atrofia e um predomínio de células basais e parabasais, podendo levar a citologias com resultados falso positivos e negativos.

Antigamente os procedimentos cirúrgicos realizados no colo uterino eram baseados apenas no resultado da citologia, o que levou a muitos procedimentos cirúrgicos desnecessários, porém que fizeram parte da história da evolução do tratamento das lesões do colo uterino (NAM, 2018).

### 2.3 A COLPOSCOPIA

A colposcopia foi descrita inicialmente em 1925, pelo médico alemão Hans Hinselmann, porém o exame foi difundido na década de 60, devido à necessidade de um exame complementar ao exame citológico (FUSCO *et al.*, 2008; NAUD *et al.*, 2006).

O exame é realizado quando há uma suspeita de lesão no colo uterino no exame especular ou após o resultado de uma citologia alterada. A paciente deve ficar em posição ginecológica, é realizada então a introdução de um espécuro e visualização

completa do colo, adicionado ácido acético e visualizado o colo uterino com auxílio de um colposcópico. O colposcópico moderno ainda possui notáveis semelhanças com o aparelho original (ADELMAN, 2014).

Até 1990 a colposcopia não apresentou muitos avanços, sendo estes limitados a adição do filtro verde, que aprimorou a óptica e a iluminação, resultando em melhores aquisições de imagens (ADELMAN, 2014). Uma contribuição muito importante para o seu avanço foi a publicação do patologista Walter Schiller sobre a técnica do uso da solução lugol para rastreamento de lesões malignas de colo uterino a olho nu. Dez anos mais tarde, com a introdução do uso de ácido acético foi possível então identificar adequadamente o epitélio colunar, a zona de transformação e a maioria dos achados relacionados com a zona de transformação atípica (GRUHN E ROTH, 1998; NAUD *et al.*, 2006).

Estudos tem demonstrado que não existe diferença de uma maneira geral entre colposcopistas experientes e não experientes na realização dos exames, desde que sigam as recomendações aceitas mundialmente (BEKKERS *et al.*, 2008).

Atualmente, a colposcopia assumiu um papel intermediário entre a citologia e a histopatologia, porém permanece como um exame importante no diagnóstico do câncer de colo uterino. A literatura tem demonstrado uma alta sensibilidade do exame, porém sua especificidade permanece questionável (NAM, 2018; NAUD *et al.*, 2006). Como é um exame examinador dependente é necessário utilizarmos de protocolos reconhecidos mundialmente para uma maior confiabilidade do exame (BORNSTEIN *et al.*, 2012).

A revisão da literatura revelou que a taxa de acerto da colposcopia é maior quanto mais grave a lesão (BOICEA *et al.*, 2012). Quando a biópsia dirigida é realizada, o valor preditivo positivo aumenta consideravelmente e a sensibilidade da colposcopia aumenta conforme o número de biópsias adicionais, fazendo com que as limitações do exame possam ser reduzidas (ADELMAN, 2014; BOICEA *et al.*, 2012; GAGE *et al.*, 2006; NAM, 2018). Sendo assim, todas as lesões acetobranças vistas no exame colposcópico devem ser biopsiadas para aumentar a sensibilidade do diagnóstico com boa especificidade (MCMMASTER *et al.*, 2010).

O exame colposcópico inicialmente deve ser classificado como adequado ou inadequado, deixando de lado termos anteriormente utilizados como satisfatório ou insatisfatório (NAM, 2018). Os exames são considerados inadequados quando inflamação, sangramento ou cicatrizes no colo estão presentes. A junção escamo

colunar deve ser completamente visível, parcialmente visível ou não visível e a zona de transformação tipo 1, 2 ou 3 (BORNSTEIN *et al.*, 2012).

Quanto aos achados do exame, a classificação de terminologia colposcópica da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia (IFCPC) de 2011 (QUADRO 1), divide as características encontradas em achados normais, anormais (baixo e alto graus), miscelânea ou com suspeita de invasão (BORNSTEIN *et al.*, 2012). Tal nomenclatura orienta terminologias baseadas em evidências para que exista a possibilidade de seguir um padrão nas descrições das lesões e também um maior entendimento entre os trabalhos científicos (NAM, 2018).

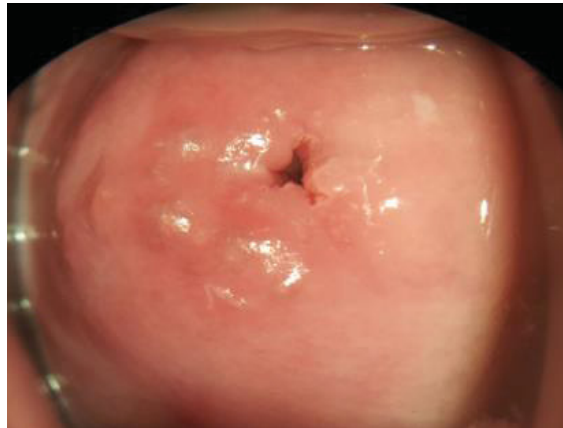
QUADRO 1 - ACHADOS COLPOSCÓPICOS SEGUNDO A FEDERAÇÃO DE PATOLOGIA CERVICAL E COLPOSCOPIA (2011).

<b>Achados normais</b>	<b>Achados anormais (baixo grau)</b>	<b>Achados anormais (alto grau)</b>	<b>Miscelânea</b>	<b>Suspeita de invasão</b>
Epitélio escamoso original	Mosaico fino	Mosaico grosseiro	Zona de transformação congênita	Vasos atípicos
Epitélio colunar	Pontilhado fino	Pontilhado grosso	Condiloma	Vasos fragilizados
Ectopia / Ectrópico	Epitélio acetobranco tênue	Epitélio acetobranco denso	Pólipo (ectocervical ou endocervical)	Superfície irregular
Epitélio escamoso metaplásico	Borda irregular	Borda nítida / bem delimitada	Inflamação	Lesão exofítica
Cistos de Naboth		Aparecimento rápido de acetobranqueamento	Estenose	Necrose
Orifícios glandulares abertos		Orifícios glandulares cornificados	Anomalia congênita	Ulceração
Decidua na gestação			Consequência pós tratamento	Tumor macroscópico

FONTE: Terminologia colposcópica da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia (2011).

A figura 1 ilustra os achados normais de um exame colposcópico, onde o colo tem coloração rósea e é parcialmente translúcido, fazendo com que a luz incidente pelo colposcópico reflita o estroma subjacente. Entre 7 e 10 horas é possível observar três cistos de Naboth, que são glândulas mucosas compatíveis com achados normais.

FIGURA 1 – COLO UTERINO NORMAL VISTO EM COLPOSCOPIA



Fonte: ZANINE, R.M.

O colo uterino pode ter diferentes achados no exame colposcópico. Tais achados, dependendo das características, guiam o observador para uma maior suspeição de uma lesão mais ou menos invasiva. Nenhum achado é patognomônico para câncer cervical. O exame começa com a análise do colo uterino após retirada do excesso de secreções com auxílio de uma gaze e se necessário soro fisiológico.

Nas lesões intraepiteliais, as células alteradas contêm uma grande relação núcleo e citoplasma, além de uma maior densidade nuclear. O ácido acético 3 – 5% é adicionado ao colo uterino permitindo uma melhor avaliação destas áreas anormais. O ácido possui uma ação mucolítica e após 30 a 60 segundos da sua aplicação também ocorre uma desidratação celular, ou seja, as células escamosas com núcleos relativamente grandes ou densos (como células metaplásicas, displásicas ou infectadas pelo HPV) refletem a luz e se tornam brancas. Os vasos sanguíneos e as células colunares tornam-se mais fáceis de visualizar com o fundo branco.

Outra característica que pode ser observada é que as lesões de maior gravidade adquirem a coloração branca mais intensa mais rapidamente, pois as células neoplásicas apresentam proteínas nucleares precipitadas, fazendo com que a visão dos vasos subjacentes ao estroma fique prejudicada e o epitélio aceto branco (EAB) seja visualizado mais facilmente (SELLORS, 2003).

As lesões de baixo grau geralmente têm menor extensão e densidade e apresentam pontilhados e/ou mosaicos finos. Na figura 2 é possível observar o EAB tênue no lábio superior do colo uterino, correspondendo a uma colposcopia com achado menor. O pontilhado fino corresponde às alças de capilares vistas de frente

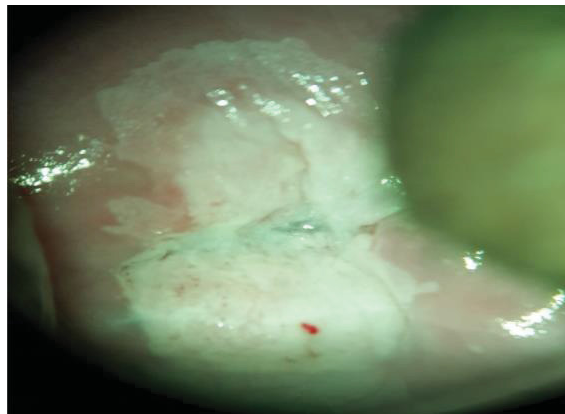
e com pequeno calibre. Por outro lado, as lesões de alto grau apresentam vasos de maior calibre, com distâncias intercapilares maiores, são mais associadas a áreas densas, com pontilhados e/ou mosaico grosseiros, margens regulares e bem definidas, como demonstra a figura 3, com EAB denso em lábios superior e inferior do colo uterino, além de regulares e bem definidas na maior parte da lesão (BORNSTEIN *et al.*, 2012; SELLORS, 2003).

FIGURA 2 – COLO UTERINO COM ACHADOS MENORES VISTO EM COLPOSCOPIA



Fonte: ZANINE, R.M.

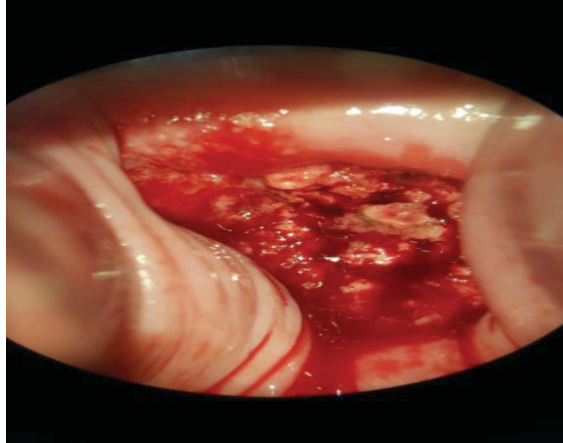
FIGURA 3 – COLO UTERINO COM ACHADOS MAIORES VISTO EM COLPOSCOPIA



Fonte: ZANINE, R.M.

Nos achados correspondentes à invasão, muitas vezes não conseguimos delimitar a lesão, pois apresentam uma superfície irregular e muitas vezes ulcerada (figura 4).

FIGURA 4 - ACHADOS COMPATÍVEIS COM INVASÃO



Fonte: ZANINE, R.M.

A literatura ainda diverge entre como deve ser a avaliação ideal da extensão das lesões no colo. Tanto a avaliação por porcentagem afetada do colo, o número de quadrantes envolvidos ou a avaliação de lesões “grandes” ou “pequenas” tem sido citadas como possíveis para avaliação do tamanho das lesões (SPINILLO *et al.*, 2016). A divisão do colo uterino também pode ser realizada por quadrantes. Se a lesão está no canal cervical, ela compreende os quatro quadrantes, por exemplo.

Já está claro na literatura que não existe benefício em realizar colposcopia como exame de triagem e este deve ser evitado, já que leva a um grande número de falsos positivos e procedimentos desnecessários. Estudos que realizaram biópsias em grupos controles de mulheres saudáveis confirmam esta afirmação, sendo assim, não existe suporte na literatura médica que justifique a realização do exame ou a inclusão de pacientes sem achados no exame de rastreamento ou no exame especular em estudos subsequentes (CANTOR *et al.*, 2008).

#### 2.4 A HISTOPATOLOGIA

O resultado histopatológico é um grande aliado na definição de conduta nas lesões suspeitas. Estudos com grande número de pacientes demonstraram que quando a biópsia é adicionada, a probabilidade de erro diagnóstico cai para 1% (GARRIDO, 2014). No entanto, poucos estudos avaliam a confiabilidade da biópsia (FAN *et al.*, 2017).

O benefício do exame colposcópico e da biópsia dirigida é evitar excesso de tratamento em lesões de baixo grau e o tratamento ineficaz em lesões de alto grau

(BOICEA *et al.*, 2012). Muitos fatores afetam a acurácia da biópsia colpodirigida; em um estudo chinês de 2017, foram analisados idade da paciente, status menopausal, tipo de zona de transformação, número de biópsias e largura do cone. O estudo encontrou que pacientes maiores de 50 anos, pós menopausa e com zona de transformação tipo 3 estão associadas a falha diagnóstica da biópsia (FAN *et al.*, 2017).

A realização de uma biópsia única da área de maior suspeita de malignidade pode omitir 1/3 das lesões de alto grau. Sendo assim, estudos tem sugerido que o aumento do número de fragmentos retirados na biópsia pode aumentar a sua acurácia. As diretrizes oficiais não recomendam biópsias aleatórias do colo uterino, mesmo que alguns autores sugere que possam existir lesões em áreas sem lesões (NAM, 2018).

O papel do patologista é de extrema importância em todo o seguimento da paciente submetida a exames de rastreio e diagnóstico. A divergência na leitura de uma lâmina pode ser crucial para futuro da paciente, tanto quando for realizado um tratamento em excesso por uma lesão que não teria capacidade de progredir, mas principalmente quando deixada de tratar por uma lesão com potencial de progressão.

As diferenças interobservadores são descritas na citologia de ASC-US, por exemplo, em até 57% e quando revisadas, destas, 27% são interpretadas como LSIL (STOLER e SCHIFFMAN, 2001). Em um estudo americano, no qual 246 casos foram revisados, 165 tiveram resultados de citologia compatíveis com os primeiros resultados e 81 foram divergentes. Dos casos divergentes, 40 não tiveram mudanças significativas nos resultados e 41 tiveram, sendo que 29 aumentaram o grau da lesão e 12 diminuíram. Tal mudança gera um grande impacto tanto em questão de custo quanto de sobrevida destas mulheres (MARK *et al.*, 2018). Tal diferença de interpretação de resultados não ocorre apenas na revisão citológica, estudos com revisão por mais de um patologista demonstraram divergências também em resultados de histologia, sendo mais acentuada na interpretação de lesões menos agressivas (STOLER e SCHIFFMAN, 2001).

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

Estudo retrospectivo, observacional, com análise de prontuários manuais e eletrônicos. O recrutamento das participantes foi realizado no serviço de Patologia do Trato Genital Inferior do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR) com inclusão de pacientes que entraram no serviço de fevereiro de 2008 até fevereiro de 2018.

Foram incluídas na pesquisa somente mulheres sexualmente ativas, que foram encaminhadas da Unidade Básica de Saúde (UBS) por CO alterada ou com lesões no colo uterino identificadas no exame especular no momento da coleta. Todas as pacientes incluídas também foram submetidas a exame colposcópico, biópsia e conização (cirurgia de alta frequência ou conização a frio) em nosso serviço.

As pacientes com citologia negativa, LSIL ou ASC-US foram submetidas a biópsia quando apresentavam lesão colposcópica maior ou lesão colposcópica menor persistente.

As pacientes que apresentaram biópsias negativas, porém permaneceram com achados maiores ou menores persistentes na colposcopia durante o seguimento, também foram submetidas a conização.

Os critérios de exclusão foram lâminas quebradas ou sem qualidade adequada para leitura ou não encontradas.

Os resultados dos exames colposcópicos foram classificados de acordo com a classificação da IFPC DE 2011 (BORNSTEIN *et al.*, 2012). As colposcopias que apresentavam achados maiores e menores no mesmo exame, foram classificadas pelos achados de maior grau. Os dois colposcópios utilizados no hospital são provenientes da DF Vasconcellos, de características e qualidades semelhantes (apêndice 1 - figuras 5 e 6).

Todos os procedimentos foram realizados por médicos residentes e médicos especializando do serviço, sempre supervisionados pela mesma médica especialista em patologia do trato genital inferior, com 40 anos de experiência.

Em relação a análise histopatológica, tanto o material retirado na biópsia quanto o do procedimento cirúrgico foram identificados e colocados em um recipiente com formol a 10%. Posteriormente, foram embebidos em parafina e então realizados cortes de finas espessuras. Foram realizadas lâminas coradas com hematoxilina e

eosina. Após o exame de todos os espécimes, um patologista experiente fez o diagnóstico histopatológico final.

Para aumentar a confiabilidade do nosso estudo, todas as lâminas das biópsias e dos procedimentos cirúrgicos foram revisadas por um único patologista experiente (patologista 1), e em caso de divergência entre o laudo original e o laudo do patologista 1, as lâminas eram analisadas novamente por outro patologista experiente (patologista 2). Os patologistas fizeram a análise sem terem conhecimento dos laudos originais, sabendo apenas se o material se tratava de biópsia ou conização. Em caso de divergência entre os três resultados, o resultado de maior grau foi considerado. Todos os resultados foram baseados na revisão final dos procedimentos comparando os resultados entre os patologistas.

As pacientes foram identificadas por números e as suas identidades foram preservada em todas as etapas do estudo.

O padrão ouro considerado foi diagnóstico histopatológico da conização e todos os resultados foram sempre comparados ao padrão ouro, assim como consta na literatura e os resultados foram classificados em normais, lesões características de baixo grau, lesões características de alto grau ou carcinoma *in situ*, carcinoma microinvasor ou invasor. O tempo entre a biópsia colpodirigida e a conização também foi contabilizado em meses.

Para a análise estatística, resultados com achados menores e miscelânea na colposcopia foram considerados consistentes com resultados de baixo grau na biópsia. Resultados maiores ou com suspeita de invasão na colposcopia, foram considerados consistentes com resultados de alto grau, carcinoma microinvasor ou invasor na biópsia. A mesma comparação foi realizada com os resultados das conizações. Pacientes que apresentavam resultados com achados maiores na colposcopia ou alto grau na biópsia foram consideradas sobretratadas quando tiveram resultados negativos ou de baixo grau na conização. Pacientes com lesões menores na colposcopia ou baixo grau na biópsia foram consideradas sobretratadas quando tiveram resultados negativos na conização.

Além da avaliação quanto a gravidade dos achados, dados como o número de quadrantes envolvidos na colposcopia (de 0 a 4) foram analisados através de desenhos presentes nos prontuários manuais e nos casos em que o desenho não foi identificado foram classificados como não informado. Dados como número de

fragmentos retirados nas biópsias e descritos no laudo também foram contabilizados.

Os resultados obtidos no estudo foram descritos por médias, desvios padrões, valores mínimos e máximos (variáveis quantitativas) ou por frequências e percentuais (variáveis categóricas). Para avaliar a associação entre duas variáveis categóricas dicotômicas foi usado o teste exato de Fisher e estimados valores de *odds ratio* (OR). Para analisar a qualidade da colposcopia e da biópsia na predição do resultado da conização (padrão ouro), foram estimados os valores de sensibilidade, especificidade e acurácia, entre outros indicadores e apresentados intervalos de confiança de 95%. Valores de  $p < 0,05$  indicaram significância estatística. Os dados foram organizados em planilha Excel® e analisados com o programa computacional Stata/SE v.14.1. StataCorpLP, USA.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa do Hospital de Clínicas / UFPR e devidamente registrado na plataforma Brasil através do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE): 46807015.1.0000.0096 (anexo 1).

## 4 RESULTADOS

Durante o período do estudo, 354 pacientes foram incluídas; no entanto, 55 pacientes foram excluídas por apresentarem lâminas quebradas ou danificadas. Portanto, foram analisadas 299 pacientes. A média de idade foi de 33,9 anos, com a maioria entre 25 e 64 anos (84,6%). Dez (3,3%) mulheres estavam na pós-menopausa. Trinta e três (11,1%) tinham histórico de infecção sexualmente transmissível (IST), 115 (39%) eram tabagistas, 199 (67,7%) tinham de uma a três gestações e 218 (74,1%) tinham pelo menos um parto vaginal. As características clínicas das pacientes do estudo encontram-se descritas em na tabela suplementar no apêndice 2.

Os resultados de CO foram os seguintes: 190 (63,5%) casos de HSIL, ASC-H ou AGC; 55 (18,4%) casos de LSIL ou resultados normais; e 54 (18,1%) casos de ASC-US. Todos os esfregaços cervicais foram realizados pelo teste de Papanicolaou convencional.

Quanto aos resultados da colposcopia, 238 (79,6%) apresentaram achados anormais (alto grau); 25 (13,0%) achados normais; 35 (11,7%) achados anormais (baixo grau); 24 (8%) achados indicando suspeita de invasão; e 2 (0,7%) achados diversos.

Os resultados histológicos da biópsia colpodirigida foram 245 (81,9%) casos de lesões de alto grau ou adenocarcinoma in situ (AIS); 53 (17,7%) casos sem lesões ou lesões de baixo grau; e 1 (0,3%) caso de câncer cervical microinvasivo. Os resultados histológicos da conização foram 214 (71,6%) casos de alto grau ou adenocarcinoma in situ; 68 (22,7%) casos sem lesões ou lesões de baixo grau; e 17 (5,7%) casos de câncer cervical microinvasivo ou invasivo (tabela 1).

TABELA 1 – DESCRIÇÃO DOS RESULTADOS DOS PROCEDIMENTOS.

Variável	n	Classificação	Resultado (%)
Citologia oncológica	299	LSIL ou negativo	55 (18,4%)
		ASC-US	54 (18,1%)
		HSIL, ASC-H ou AGC	190 (63,5%)
Colposcopia	299	Menores	35 (11,7%)
		Maiores	238 (79,6%)
		Suspeita de invasão	24 (8%)
		Miscelânea	2 (0,7%)
Biópsia	299	Baixo grau ou negativa	53 (17,7%)
		Alto grau ou carcinoma in situ	245 (81,9%)
		Carcinoma microinvasor	1 (0,3%)
Conização	299	Baixo grau ou negativa	68 (22,7%)
		Alto grau ou carcinoma in situ	214 (71,6%)
		Carcinoma microinvasor ou invasor	17 (5,7%)

A tabela 2 demonstra as variáveis relacionadas aos procedimentos realizados. A maioria das pacientes (249) teve 2 ou mais fragmentos retirados na biópsia, correspondendo a 80,3% dos casos. O tempo em meses, entre a realização da biópsia e da conização, variou de 1 até 57 meses, sendo que a maioria das pacientes (233, correspondendo a 78%) realizou a conização em até seis meses. Quanto aos quadrantes comprometidos na colposcopia, a maioria (143) apresentou envolvimento de dois quadrantes, correspondendo a 48,8% dos casos.

TABELA 2 – VARIÁVEIS DIVERSAS ANALISADAS NO ESTUDO.

Variável	n	Classificação	Resultado*
Número de fragmentos	299	1	59 (19,7)
		2 ou mais	240 (80,3)
Tempo (meses)	299		5,9 ± 6,4 (1 - 57)
		≤ 3	109 (36,5)
		4 a 6	124 (41,5)
		7 a 12	44 (14,7)
		> 12	22 (7,4)
Quadrantes comprometidos	293	Sem lesão	2 (0,7)
		1	17 (5,8)
		2	143 (48,8)
		3	51 (17,4)
		4	80 (27,3)

\*Descrito por média ± desvio padrão (mínimo – máximo) ou por frequência (percentual).

A tabela 3 demonstra os resultados da conização estratificados pelas impressões colposcópicas e pelos resultados das biópsias. As taxas de acurácia da colposcopia e da biópsia foram semelhantes. A colposcopia teve uma acurácia de 76,25% (IC 95%, 71,4-81,1), e a biópsia teve uma acurácia de 79,6% (IC 95%, 75-84,2),  $p = 0,275$ . Entre as lesões de mais alto grau, 80,5% (IC 95%, 75,7-85,3) foram encontradas na colposcopia e 84,6% (IC 95%, 80-89,1) foram encontradas na biópsia (valor preditivo positivo). A sensibilidade da colposcopia foi de 91,3% (IC 95% 87,7-95) e a da biópsia foi de 90% (IC 95%, 86,2-93,9%),  $p = 0,742$ . A especificidade foi maior quando a biópsia foi realizada (biópsia: 44,1%; colposcopia: 25%;  $p = 0,031$ ). Todos estes dados relacionados a predição da conização com base nas impressões colposcópicas e nos resultados das biópsias estão descritos na tabela 4.

A taxa de probabilidade de resultados falso-negativos, ou seja, ter achados menores na colposcopia e apresentar lesões de alto grau na conização, foi de 8,7% (IC 95%, 5-12,3) para colposcopia e 10% (IC 95%, 6,1-13,8) para biópsia. A taxa de sobretratamento geral foi de aproximadamente 18% para ambos testes diagnósticos, não existindo diferença estatística entre os resultados. A taxa de sobretratamento para os achados de colposcopia de alto grau foi de 19,5% (IC 95%, 14,7-24,3) para colposcopia e de 15,4% (IC 95%, 10,9-20) para biópsia. Quando analisado apenas as pacientes com lesão de menor grau, o sobretratamento na colposcopia foi de 21% (8 de 37 pacientes) e na biópsia de 32% (17 de 53 pacientes).

TABELA 3 – RESULTADOS DE ACHADOS COLPOSCÓPICOS, BIÓPSIAS E CONIZAÇÕES.

	Conizações		Total
	Lesões de maior grau*	Lesões de menor grau**	
<b>Achados colposcópicos</b>			
Maiores / Suspeita de invasão	211	51	262
Sem achados / Menores / Miscelânea	20	17	37
Total	231	68	299
<b>Biópsia</b>			
Alto grau / Ca microinvasor / Ca invasor	208	38	246
Baixo grau / Negativo	23	30	53
Total	231	68	299

\*Alto grau, câncer microinvasor e câncer invasor.

\*\*Baixo grau e negativo.

TABELA 4 - AVALIAÇÃO DA COLPOSCOPIA E DA BIÓPSIA NA PREDIÇÃO DO RESULTADO DA CONIZAÇÃO.

	<b>Colposcopia (IC 95%)</b>	<b>Biópsia (IC 95%)</b>
Sensibilidade	91,3% (87,7 - 95)	90,0% (86,2 - 93,9)
Especificidade	25,0% (14,7 - 35,3)	44,1% (32,3 - 55,9)
Acurácia	76,3% (71,4 - 81,1)	79,6% (75 - 84,2)
PF+	75,0% (64,7 - 85,3)	55,9% (44,1 - 67,7)
PF-	8,7% (5 - 12,3)	10% (6,1 - 13,8)
VP+	80,5% (75,7 - 85,3)	84,6% (80 - 89,1)
VP-	45,9% (29,9 - 62)	56,6% (43,3 - 69,9)

A conização diagnosticou 17 casos de carcinoma microinvasor ou invasor (5,7%). A maioria das pacientes com o diagnóstico tinha citologia prévia de HSIL, ASC-H ou AGC (76,5%), seguido por ASC-US (17,6%). Dezesesseis casos (94,1%) apresentaram colposcopia com achados maiores ou suspeita de invasão e 14 (82,3%) dois ou mais quadrantes envolvidos por lesão. No resultado da biópsia colpodirigida, 15 pacientes (88,2%) tinham achados de alto grau, sendo duas com resultado negativo e 16 casos (94,1%) tiveram dois ou mais fragmentos retirados. O único caso que apresentou lesão menor na colposcopia, também teve a biópsia negativa.

Na avaliação da colposcopia, pacientes com achados maiores, quando comparados com paciente com resultados menores, têm mais chance de ter resultados de alto grau na biópsia (OR: 2,22; IC95%: 1,01 – 4,84; p=0,062) e na conização (OR: 3,52, IC95%: 1,71 – 7,22; p=0,001). As pacientes com resultados de biópsia com de alto grau têm 7,14 vezes mais chance de ter o resultado da conização com resultados de alto grau do que pacientes com resultados de baixo grau na biópsia (p < 0,001).

O tempo médio entre biópsia e conização para casos com resultados concordantes foi de 5,9 meses. Nos casos divergentes, o tempo entre a biópsia e a conização foi maior quando a conização apresentou maior grau de malignidade que a biópsia (média de 7,3 meses), p = 1 (tabela 5).

TABELA 5 - RESULTADOS DAS BIÓPSIAS E DAS CONIZAÇÕES E TEMPO ENTRE OS DOIS PROCEDIMENTOS.

Biópsia x Conização	Tempo (meses)					
	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	p*
Casos concordantes	222	5,9	4	1	57	
Grau de malignidade maior na biópsia	39	4,8	4	1	22	
Grau de maior malignidade na conização	38	7,3	4	2	50	1

\*Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis,  $p < 0,05$

As informações referentes ao número de quadrantes envolvidos na colposcopia estava presente em 291 casos; 17 destes casos tiveram apenas um quadrante e 274 casos dois ou mais (tabela 6). Para as pacientes com envolvimento de 1 quadrante, a acurácia foi de 70,6%, a sensibilidade foi de 83,3% e a especificidade de 40%. Para pacientes com envolvimento de 2 ou mais quadrantes, a acurácia foi de 80,3%, a sensibilidade de 90,6% e a especificidade de 45,2%. Em relação aos achados de maior grau na biópsia, a conização confirmou 76,9% com um quadrante e 85% com 2 ou mais quadrantes. A taxa de probabilidade de resultados falso-negativos foi de 16,7% com envolvimento em um quadrante e de 9,4% com envolvimento em dois ou mais quadrantes. A comparação estatística desses dados não foi possível devido ao pequeno número de pacientes com envolvimento em um quadrante.

TABELA 6 – NÚMERO DE QUADRANTES, ACHADOS COLPOSCÓPICOS E CONIZAÇÕES.

	Conizações		
	Lesões de maior grau*	Lesões de menor grau**	Total
<b>1 quadrante</b>			
Maiores / Suspeita de invasão	10	3	13
Sem achados / Menores / Miscelânea	2	2	4
Total	12	5	17
<b>2 ou mais quadrantes</b>			
Alto grau / Ca microinvasor / Ca invasor	192	34	226
Baixo grau / Negativo	20	28	48
Total	212	62	274

\*Alto grau, câncer microinvasor e câncer invasor.

\*\*Baixo grau e negativo.

Quanto ao número de fragmentos retirados na biópsia, 59 pacientes apresentavam 1 fragmento e 240 dois ou mais fragmentos (tabela 7). A acurácia com 1 fragmento foi de 78% e com 2 ou mais 80%. Nas lesões de maior grau, houve confirmação em 82,2% com um fragmento e 85,1% com dois ou mais fragmentos. O sobretratamento nas lesões de maior grau com 1 fragmento foi de 17,8% e com 2 ou mais foi de 14,9%. A probabilidade de falso negativo foi de 11,9% com 1 fragmento e 9,5% em 2 ou mais. A comparação estatística entre tais dados não foi possível devido o pequeno número de pacientes com 1 fragmento retirado na biópsia. Todos os dados relacionados a predição da conização estratificado por número de quadrantes da colposcopia e número de fragmentos da biópsia encontram-se na tabela 8.

TABELA 7 – NÚMERO DE FRAGMENTOS DAS BIÓPSIAS E CONIZAÇÕES.

Número de fragmentos	Conizações		Total
	Lesões de maior grau*	Lesões de menor grau**	
<b>1 fragmento</b>			
Maiores / Suspeita de invasão	37	8	45
Sem achados / Menores / Miscelânea	5	9	14
Total	42	17	59
<b>2 ou mais fragmentos</b>			
Alto grau / Ca microinvasor / Ca invasor	171	30	201
Baixo grau / Negativo	18	21	39
Total	189	51	240

\*Alto grau, câncer microinvasor e câncer invasor.

\*\*Baixo grau e negativo.

TABELA 8 - AVALIAÇÃO DA PREDIÇÃO DA CONIZAÇÃO ESTRATIFICADO POR NÚMERO DE QUADRANTES DA COLPOSCOPIA E NÚMERO DE FRAGMENTOS DA BIÓPSIA.

	Quadrantes		Fragmentos	
	1	2 ou mais	1	2 ou mais
Sensibilidade	83,30%	90,60%	88,10%	90,50%
Especificidade	40,00%	45,20%	52,90%	41,20%
Acurácia	70,60%	80,30%	78,00%	80,00%
PF+	60,00%	54,80%	47,10%	58,80%
PF-	16,70%	9,40%	11,90%	9,50%
VP+	76,90%	85,00%	82,20%	85,10%
VP-	50,00%	58,30%	64,30%	53,80%

A tabela 9 demonstra os resultados da colposcopia, biópsia e conização estratificados por idade (<40 ou ≥40 anos). Das 192 mulheres menores de 40 anos com lesões maiores na colposcopia, 158 (82,3%), tiveram confirmação na conização (IC 95%, 76,9-87,7). Na biópsia, foram 183 pacientes e 157 (85,8%) casos confirmados na conização (IC 95%, 80,7-90,9). O sobretratamento nestes casos foi de 17,7% na colposcopia (IC 95%, 12,3-23,1) e 14,2% na biópsia (IC 95%, 9,1-19,3). A acurácia da colposcopia entre as pacientes mais jovens foi de 77,6% (IC 95%, 86,4-95,1), com uma sensibilidade de 91,3% (IC 95%, 87,1-95,5) e uma especificidade de 26,1% (IC 95%, 87,1-95,5). Já na biópsia a acurácia foi de 80,8% (IC 95%, 75,6-86), a sensibilidade de 90,8% (IC 95%, 86,4-95,1) e a especificidade de 43,5% (IC 95%, 29,2-57,8).

Cinquenta e três (75,7%) de lesões de alto grau diagnosticados na colposcopia, foram confirmados na conização em mulheres acima de 40 anos. A biópsia diagnosticou 63 pacientes com lesão de maior grau e 51 (81%) foram confirmadas. O sobretratamento nestes casos foi de 24,3% na colposcopia e 19% na biópsia. A acurácia da colposcopia entre as pacientes de maior idade foi 72,5%, com uma sensibilidade de 91,4% e uma especificidade de 22,7%. Já na biópsia, a acurácia foi de 76,3%, com uma sensibilidade de 87,9% e uma acurácia de 45,5%. Todos estes dados referentes a predição do resultado histopatológico da conização em relação a colposcopia e a biópsia conforme a idade encontram-se descritos na tabela 10. A análise estatística comparando o grupo de pacientes mais jovens com as mais velhas não foi realizado devido ao pequeno número de pacientes maiores de 40 anos.

TABELA 9 – RESULTADOS DOS ACHADOS COLPOSCÓPICOS E DAS BIÓPSIAS EM RELAÇÃO AOS RESULTADOS DE CONIZAÇÕES CONFORME A IDADE.

Achados colposcópicos	Conizações		
	Lesões de maior grau*	Lesões de menor grau**	Total
<b>&lt; 40 anos</b>			
Maiores / Suspeita de invasão	158	34	192
Sem achados / Menores / Miscelânea	15	12	27
Total	173	46	219
<b>≥ 40 anos</b>			
Maiores / Suspeita de invasão	53	17	70
Sem achados / Menores / Miscelânea	5	5	10
Total	58	22	80
<b>Biópsias</b>			
<b>&lt; 40 anos</b>			
Alto grau / Ca in situ / Ca microinvasor / Ca invasor	157	26	183
Baixo grau / Negativo	16	20	36
Total	173	46	219
<b>≥ 40 anos</b>			
Alto grau / Ca in situ / Ca microinvasor / Ca invasor	51	12	63
Baixo grau / Negativo	7	10	17
Total	58	22	80

\*Alto grau, câncer microinvasor e câncer invasor.

\*\*Baixo grau e negativo.

TABELA 10 - AVALIAÇÃO DA COLPOSCOPIA E DA BIÓPSIA COLPODIRIGIDA NA PREDIÇÃO DO RESULTADO HISTOPATOLÓGICO DA CONIZAÇÃO CONFORME A IDADE.

	Colposcopia		Biópsia	
	< 40 anos ( IC 95%)	≥ 40 anos	< 40 anos (IC 95%)	≥ 40 anos
Sensibilidade	91,3% (87,1% - 95,5%)	91,40%	90,8% (86,4% - 95,1%)	87,90%
Especificidade	26,1% (13,4% - 38,8%)	22,70%	43,5% (29,2% - 57,8%)	45,50%
Acurácia	77,6% (72,1% - 83,1%)	72,50%	80,8% (75,6% - 86%)	76,30%
PF+	73,9% (61,2% - 86,6%)	77,30%	56,5% (42,2% - 70,8%)	54,50%
PF-	8,7% (4,5% - 12,9%)	8,60%	9,2% (4,9% - 13,6%)	12,10%
VP+	82,3% (76,9% - 87,7%)	75,70%	85,8% (80,7% - 90,9%)	81,00%
VP-	44,4% (25,7% - 63,2%)	50,00%	55,6% (39,3% - 71,8%)	58,80%

## 5 DISCUSSÃO

A grande maioria das pacientes estava dentro da faixa etária preconizada pelo Ministério da Saúde para realização de citologia oncológica (25 a 64 anos) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). Atualmente são considerados fatores de risco para o câncer de colo uterino: baixa condição econômica, história de múltiplos parceiros sexuais, associação de outras infecções sexualmente transmissíveis, idade precoce da primeira relação sexual e multiparidade. Outros fatores estão sendo estudados, como o uso de contraceptivos hormonais e o tabagismo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002). As pacientes analisadas relataram, na grande maioria, o início da atividade sexual precoce (até os 18 anos) e número de parceiros entre 1 e 3, no entanto, é possível inferir que devido ao constrangimento, muitas pacientes possam omitir o verdadeiro número para este dado, o que também é citado na literatura em estudos semelhantes (BEZERRA *et al.*, 2005). O percentual de pacientes tabagistas foi de 39%, número muito acima dos dados encontrados na Pesquisa Nacional de Saúde de 2013, que traz um valor de 11% de mulheres tabagistas no Brasil. Tal resultado vem de encontro aos estudos que mostram o tabagismo como um dos fatores de risco mais significativos para o câncer de colo uterino (KJELLBERG *et al.*, 2000).

A acurácia dos testes diagnósticos para identificar lesões precursoras de câncer de colo uterino é importante para reduzir a incidência da mortalidade. Nossos resultados não mostram diferença significativa entre a acurácia da colposcopia e da biópsia colpodirigida em relação ao resultado da conização, existindo casos em que a biópsia prévia a conização pode ser evitada. Fan e colaboradores em artigo publicado em 2017, encontraram uma acurácia de 74,1% entre os achados histopatológicos, dado semelhante ao encontrado em nosso estudo (FAN *et al.*, 2017). Já em outro artigo, a tal concordância foi de 57,29%, bem abaixo do valor encontrado em nosso estudo (KABACA *et al.*, 2014). Tal variação entre os resultados confirma a relação de que mesmo os resultados histopatológicos possuem divergências.

Devido as questões administrativas para a liberação do procedimento, a estratégia “ver e tratar” não pode ser realizada frequentemente no Brasil. Sendo assim, a estratégia de tratamento em dois tempos com a eliminação da biópsia pode ser benéfica em pacientes selecionadas, pois são necessárias um menor números de visitas ao serviço para resultados histopatológicos, diminuição do tempo para o

agendamento do procedimento definitivo com menor chance de perda de adesão e seguimento, além da liberação de vagas para novas consultas. Outro benefício é a eliminação do custo da biópsia para o SUS. Segundo dados do serviço, o valor pago na biópsia do colo uterino é de R\$18,33 e da análise histopatológica R\$24,00. O hospital possui ainda os custos com o material que é de aproximadamente R\$10,00 por biópsia. Se eliminássemos tais custos, existiria uma economia de aproximadamente R\$5000,00 reais a cada 100 biópsias dispensadas.

Encontramos uma acurácia diagnóstica aumentada para lesões de alto grau e não houve diferença significativa entre colposcopia e biópsia em comparação com a conização. As pacientes que apresentam resultados maiores na colposcopia possuem maior chance destes resultados serem confirmados tanto na biópsia quanto na conização, o que demonstra que em casos de lesões de maior grau a biópsia pode ser dispensada. Em um estudo de 2010, que realizou biópsias guiadas por colposcopia imediatamente antes da conização encontrou que não existiu benefício diagnóstico no grupo de pacientes com lesões de alto grau (ZUCHNA *et al.*, 2010). Booth e colaboradores também não encontraram diferença significativa entre a realização da colposcopia e da biópsia, com uma concordância de 80,6% nos resultados histopatológicos (BOOTH *et al.*, 2020).

A identificação de lesões acetobranças é altamente sensível para a identificação de lesões de alto grau ou neoplasias malignas. No entanto, a especificidade destes achados parece ser baixa e a biópsia colpodirigida pode ser necessária para orientar a terapia subsequente (MASSAD *et al.*, 2009). Em nosso estudo não houve diferença significativa na sensibilidade entre dois métodos diagnósticos ( $p: 0,742$ ), colaborando para demonstrar que os dois exames são muito semelhantes quanto a capacidade de encontrar lesões como exames de triagem para guiar a conização. Mitchell e colaboradores encontraram em uma grande metanálise uma sensibilidade da colposcopia variando entre 87 a 99% e uma especificidade variando de 23 a 87%, sendo a grande maioria com valores abaixo de 50% (MITCHELL *et al.*, 1998).

As especificidades foram baixas nos dois exames, porém maior na biópsia (44,1%) do que na colposcopia (25%),  $p: 0,031$ . Sendo assim, a biópsia tem maior capacidade de confirmar a ausência de lesões ou a presença de lesões de baixo grau, devendo ser realizada quando existir a suspeita de lesões de maior grau neste grupo de pacientes.

A biópsia apresentou taxas discretamente mais altas de resultados falso-negativos do que a colposcopia, porém a diferença não foi estatisticamente significativa (10% vs. 8,7%). Tal resultado demonstra que, mesmo quando dois exames histopatológicos são realizados, pode haver diferenças em seus resultados e falha na detecção de lesões mais avançadas. Tal dado está de acordo com a literatura, que indica que a biópsia pode confirmar uma lesão de maior grau, porém não pode excluí-la (ZUCHNA *et al.*, 2010).

O sobretratamento é um ponto importante, pois pode levar a tratamentos desnecessários e aumento de custo para o serviço. O sobretratamento geral foi semelhante nos dois grupos estudados (19%) e semelhante ao encontrado na literatura (23%) quando o tratamento “ver e tratar” é realizado em pacientes com diferentes graus de citologia (AUE-AUNGKUL *et al.*, 2011). Embora sem diferença estatística, o sobretratamento ocorreu mais frequentemente na colposcopia do que na biópsia em pacientes com lesões de alto grau (19,4% vs 15,4%), levando em consideração a probabilidade de que a biópsia pode ter retirado lesões inteiras, observa-se uma diferença ainda menor entre a colposcopia e a biópsia.

Já nos casos de lesões colposcópicas menores, a chance de serem confirmadas na conização foi de 21% na colposcopia e 32% na biópsia, o que também significa que em casos de lesões de menor grau a biópsia pode ter uma maior elucidação diagnóstica. Tal resultado é importante, pois o acompanhamento destas pacientes pode ser realizado antes que o procedimento cirúrgico seja indicado, a fim de evitar um tratamento mais invasivo desnecessariamente.

Das pacientes que apresentaram carcinoma microinvasor ou invasor na conização, a grande maioria apresentou colposcopia com achados maiores ou suspeita de invasão, assim como biópsias com achados de alto grau. Ou seja, embora seja um número pequeno de pacientes, a biópsia não foi importante para excluir o diagnóstico de carcinoma microinvasor ou invasor. De modo contrário, Baldauf e colaboradores encontraram lesões invasivas na conização apenas de pacientes com biópsias de alto grau e por este motivo recomendam que seja feita conização neste grupo de pacientes independente do aspecto colposcópico (BALDAUF *et al.*, 1997).

Quando existiu um maior tempo entre os procedimentos, a conização encontrou lesões de maior grau, tal resultado pode ser explicado pela possibilidade de progressão da lesão neste período ou por um erro no local de realização da

biópsia. Como existem diversos fatores associados ao câncer de colo uterino, a literatura permanece sem ter uma resposta exata para se tais discrepâncias do tempo entre os procedimentos pode afetar no resultado final (BALDAUF *et al.*, 1997). A gravidade da lesão cervical pode ser subestimada pela biópsia, mesmo tendo sido realizada da área de maior suspeita, a maior área analisada na conização facilita o diagnóstico correto (CÁRDENAS-TURANZAS *et al.*, 2005). A possibilidade de progressão da lesão neste período é menor, pois a literatura deixa claro que o tempo de evolução das displasias de colo uterino é lento (GIACCIO *et al.*, 2010).

Apesar de não ter sido possível realizar a análise estatística, a sensibilidade, especificidade, acurácia, assim como o valor preditivo positivo e negativo aumentaram em relação ao maior número de quadrantes envolvidos na colposcopia. De modo contrário, a porcentagem de probabilidade de falsos negativos ou positivos diminuiram. Tais resultados demonstram uma tendência a um maior acerto diagnóstico com o maior número de quadrantes envolvidos. Outro ponto importante é que nos casos de carcinoma microinvasor e invasor, 82,35% das pacientes tinham dois ou mais quadrantes envolvidos por lesão. Tal relação é confirmada pela literatura que traz que número de quadrantes envolvidos por lesão tem relação com a crescente gravidade do quadro colposcópico, assim como maior gravidade nos resultados das conizações (MUNMANY *et al.*, 2017; SPINILLO *et al.*, 2016).

A possibilidade de resultados falso negativos foi maior quando as lesões envolveram apenas um quadrante, indicando que o tamanho da lesão pode estar relacionado a melhores avaliações e diagnósticos corretos. Songveeratham e colaboradores, encontraram aproximadamente 15% de discrepância (subdiagnóstico) entre os resultados de citologia e conizações em lesões de alto grau. Os autores concluíram que tal diferença está relacionada ao pequeno tamanho das lesões de maior grau e a presença de lesão de menor grau associada (SONGVEERATHAM *et al.*, 2011). Outro ponto importante é que as lesões de maior extensão tendem à progressão rápida para câncer invasivo enquanto que as de menor extensão, mesmo em lesões de alto grau, possuem maior propensão a regressão quando existe uma resposta imune eficaz (SPINILLO *et al.*, 2016).

Em relação ao número de fragmentos retirados na biópsia, houve um aumento da sensibilidade, acurácia, valor preditivo positivo, diminuição da probabilidade de falso negativo e diminuição das pacientes sobretratadas com dois ou mais fragmentos. No entanto, ocorreu a diminuição da especificidade, do valor

preditivo negativo, aumento da probabilidade de falso positivo e subdiagnóstico. Sendo assim, não foi possível estabelecer uma relação satisfatória que justifique a retirada de mais fragmentos a fim de aumentar a acurácia e auxiliar tomada de conduta futura devido a análise amostral. Foram retirados mais fragmentos em lesões de maior grau (81,8% dos casos tinham mais de 2 fragmentos retirados), o que pode estar relacionado a maior área destas lesões. Em um estudo que relacionou o número de fragmentos retirados nas biópsias e a sensibilidade da colposcopia, Gage e colaboradores encontraram que a sensibilidade é maior quando são retirados dois ou mais fragmentos para análise (GAGE *et al.*, 2006). Em outro estudo, o número de fragmentos também pareceu melhorar a sensibilidade, porém mais pesquisas são necessárias para avaliar a precisão diagnóstica com o aumento do número de fragmentos (ZUCHNA *et al.*, 2010).

Quando as mulheres foram divididas em grupos abaixo ou acima de 40 anos, foi possível observar que além de existir uma diminuição da acurácia nas pacientes de maior idade nos dois testes diagnósticos, também ocorre um aumento da taxa de sobretratamento de lesões de maior grau, tanto na colposcopia quanto na biópsia colpodirigida. Os dados da literatura confirmam que a acurácia da biópsia colpodirigida está inversamente relacionada a idade, sendo mais alta em pacientes menores de 30 anos, caindo progressivamente conforme o aumento da idade (FAN *et al.*, 2017). Tal achado ocorre devido pacientes mais velhas possuírem status menopausal, com um maior grau de atrofia e um número maior de pacientes com zona de transformação tipo 3, onde o componente endocervical não é totalmente visível.

## 5.1 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

O treinamento contínuo da equipe médica possui grande importância em todas as etapas do diagnóstico e do tratamento do câncer de colo uterino. O controle de qualidade da colposcopia ganha ainda mais destaque quando a importância do seu papel é comprovada no auxílio do tratamento das lesões de alto grau.

A principal limitação do estudo foi que por se tratar de um estudo observacional e retrospectivo não foi possível excluir o viés de seleção na inclusão dos casos, podendo também existir uma limitação da disponibilidade de informações importantes. É importante que estudos prospectivos sejam realizados no futuro afim

de incluir um número maior de pacientes com um quadrante envolvido por lesão e também maiores de 40 anos para que seja possível a confirmação das hipóteses encontradas neste estudo.

Estratégias de economia de recursos que levem a uma maior adesão da paciente sem causar danos devem ser cada vez mais estudadas e implementadas, especialmente em países subdesenvolvidos.

## 6 CONCLUSÕES

1. A biópsia colpodirigida não foi necessária para aumentar a acurácia diagnóstica nas lesões intraepiteliais de colo uterino, principalmente em pacientes com lesão de alto grau.
2. A acurácia diagnóstica aumentou com o maior número de quadrantes envolvidos por lesão, entretanto, não foi possível realizar a análise estatística devido o pequeno tamanho amostral de pacientes com um quadrante envolvido por lesão.
3. Não houve relação entre o número de fragmentos retirados na biópsia e o aumento da acurácia.
4. Existiu uma diminuição da acurácia da colposcopia e da biópsia colpodirigida em pacientes acima de 40 anos, entretanto, não foi possível realizar a análise estatística devido o pequeno tamanho amostral de pacientes acima de 40 anos.

## 7 REFERÊNCIAS

- FERLAY, J. et al. **Cancer incidence and mortality worldwide : sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.** International Journal of Cancer, v. 136 p.359-386, 2014.
- SILVA, J. **Estimativa - 2018, Incidência de câncer no Brasil,** 2018.
- NAM, K. **Colposcopy at a turning point.** Obstetrics and Gynecology Science, 61(1), p. 1–6, 2018.
- BOICEA, A. et al. **Correlations between colposcopy and histologic results from colposcopically directed biopsy in cervical precancerous lesions.** Rom J Morphol Embryol, 53(3 Suppl), p. 735–41, 2012.
- DUESING, N. et al. **Assessment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) with colposcopic biopsy and efficacy of loop electrosurgical excision procedure (LEEP).** Arch Gynecol Obstet, Dec 3;286(6), p.1549–54, 2012.
- AKHTER, S.; BARI, A.; HAYAT, Z. **Variability study between Pap smear, Colposcopy and Cervical Histopathology findings.** J Pak Med Assoc., 65(12), p 1295–9, 2015.
- MASSAD, LS. et al. **The accuracy of colposcopic grading for detection of high grade cervical intraepithelial neoplasia.** J Low Genit Tract Dis, (July; 13(3)), p137–144, 2009.
- RAD, FS. et al. **Comparison of Diagnostic Methods in Detection of Squamous Cell Abnormalities in Iranian Women with Abnormal Pap’s Smear Test and Associated Demographic and Issues.** Iranian Journal of Pathology, 15(1), p 106–16, 2020.
- BEKKERS, RL. et al. **Does experience in colposcopy improve identification of high grade abnormalities?** Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 141(1), p 75–8,

2008.

FAN, A. et al. **Analysis of clinical factors correlated with the accuracy of colposcopically directed biopsy.** Arch Gynecol Obstet, 296(5), p 965–72, 2017.

UNDERWOOD, M. et al. **Accuracy of colposcopy-directed punch biopsies : a systematic review and meta-analysis.** BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, p. 1–9, 2012.

CÁRDENAS-TURANZAS, M. et al. **See-and-treat strategy for diagnosis and management of cervical squamous intraepithelial lesions.** Lancet Oncol, p. 6: 43–50, 2005.

PRIEBE, AM. **2012 Cervical Cancer Screening Guidelines and the Future Role of HPV Testing.** Clinical Obstetrics and Gynecology, 56(1), p. 44–50, 2013.

RATNAM, S. et al. **Distribution of Human Papillomavirus Genotypes in Cervical Intraepithelial Neoplasia and Invasive Cervical Cancer in Canada.** J. Med. Virol. 83, p: 1034– 1041, 2011.

MUNOZ, N. et al. **Chapter 1 : HPV in the etiology of human cancer.** Vaccine, 3, p. 1–10, 2006.

KOVACHEV, SM. **Cervical Cancer and Vaginal Microbiota Changes.** Archives of Microbiology, 202, p. 323–327, 2020.

BERAL, V. et al. **Cervical carcinoma and reproductive factors : Collaborative reanalysis of individual data on 16 , 563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies.** Int J Cancer, 1124(March), p. 1108–24, 2006.

COGLIANO, V. et al. **Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen.** Lancet Oncol. Aug;6(8), p. 552-3, 2005.

World Health Organization International Agency For Research On Cancer. **IARC**

**Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Tobacco Smoke and Involuntary Smoking.** vol. 83, 2004.

PAPANICOLAOU, GN.; TAUT, HF. **The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus.** Obs Gynecol, 42:193-205, 1941.

SOLOMON, D. et al. **The 2001 Bethesda System Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology.** JAMA, 287(16), 2002.

**Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais.** INCA. Formato eletrônico – 3ª edição, 2012.

SASIENI, P.; ADAMS, J. **Effect of screening on cervical cancer mortality in England and Wales : analysis of trends with an age period cohort model.** BJM, 318(May):1244–5, 1999.

THOMAS, CWJ. et al. **2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests.** American Journal of Obstetrics and Gynecology, (October), 2007.

INSINGA, RP.; GLASS, AG.; RUSH BB. **Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening : A population-based study.** American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2004.

BURCHELL, AN. et al. Chapter 6 : **Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection.** Vaccine, 3, p. 52–61, 2006.

FUSCO, E. et al. **History of colposcopy : a brief biography of Hinselmann.** J Prenat Med, (August 1884), p. 9–24, 2008.

NAUD, P. et al. **História da Colposcopia : do Invento de Hinselmann aos Ensaios Clínicos Atuais** Current Clinical Trials. Femina, (9), p. 597–605, 2006.

ADELMAN, MR. **Novel Advancements in Colposcopy : Historical Perspectives and a Systematic Review of Future Developments.** J Low Genit Tract Dis,

Jul;18(3), p. 246-60, 2014.

GRUHN, JG.; ROTH, LM. **History of Gynecological Pathology - V. Dr. Walter Schiller.** Int J Gynecol Pathol, 17(4), p. 380–6, 1998.

BORNSTEIN, J. et al. 2011 **Colposcopic Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy.** Obstet Gynecol, 120(1), p.166–72, 2012.

GAGE, JC. et al. **Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy.** Obstet Gynecol, 108(2), p. 264–72, 2006.

MCMASTER, ML. et al. NIH Public Access. Clin Lymphoma. 9(1):19–22, 2010.

SELLORS. JW. **Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A beginners` Manual,** 2003.

SPINILLO, A. et al. **Multiple Papillomavirus Infection and Size of Colposcopic Lesions among Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia.** J Low Genit Tract Dis, 20(1), p. 22–5, 2016.

CANTOR, SB.; Ca M.; Cox, DD. **Accuracy of Colposcopy in the Diagnostic Setting Compared With the Screening.** Obstet Gynecol, 111(1):7–14, 2008.

GARRIDO, JL. **30 years of preventive studies of uterine cervical cancer.** Journal of Cancer Research & Therapy, 2(10), p. 174–7, 2014.

STOLER, MH.; SCHIFFMAN, M. **Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study.** Jama, 285(11):1500–5, 2001.

MARK, J. et al. **Expert Review of Cervical Cytology : Does it Affect Patient Care?** J Low Genit Tract Dis, p. 2–4, 2018.

**Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero.** Ministério Da Saúde p. 1–116, 2016.

**Falando Sobre Câncer Do Colo Do Útero.** Ministério da Saúde, 2002.

BEZERRA, SJS. et al. **Perfil De mulheres Portadoras De Lesões Cervicais Por Hpv Quanto Aos Fatores De Risco Para Câncer De Colo Uterino.** DST - J Bras Doenças Sex Transm, 17(2), p. 143–8, 2005.

KJELLBERG, L. 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, 82(7), p. 1332–8, 2000.

KABACA, C. et al. **Is cervical punch biopsy enough for the management of low-grade cervical intraepithelial neoplasia?** J Low Genit Tract Dis, 18(3):240–5, 2014.

ZUCHNA, C. et al. **Diagnostic accuracy of guided cervical biopsies: A prospective multicenter study comparing the histopathology of simultaneous biopsy and cone specimen.** Am J Obstet Gynecol, vol. 203, p. 321.e1-321.e6, 2010.

BOOTH, BB. et al. **Accuracy of colposcopy-directed biopsy vs dynamic spectral imaging directed biopsy in correctly identifying the grade of cervical dysplasia in women undergoing conization : A methodological study.** Acta Obstet Gynecol Scand. (February), p.1–7, 2020.

MITCHELL, MF. et al. **Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: A meta-analysis.** Obstet Gynecol, 91(4), p. 626–31, 1998.

AUE-AUNGKUL, A. et al. **“See and treat” approach is appropriate in women with high-grade lesions on either cervical cytology or colposcopy.** Asian Pacific J Cancer Prev, 12(7), p. 1723–6, 2011.

BALDAUF, JJ. et al. **An analysis of the factors involved in the diagnostic accuracy of colposcopically directed biopsy.** Acta Obstet Gynecol Scand, 76(5), p. 468–73, 1997.

GIACCIO, CM. et al. **Evolução das lesões intraepiteliais de colo uterino de baixo grau em uma coorte de pacientes acompanhadas por 18 meses.** Instituto de Infectologia Emílio Ribas. 15(4), p. 170–3, 2010.

MUNMANY, M. et al. **Small lesion size measured by colposcopy may predict absence of cervical intraepithelial neoplasia in a large loop excision of the transformation zone specimen.** BJOG An Int J Obstet Gynaecol, 124(3), p. 495–502, 2017.

SONGVEERATHAM, S. et al. **Preceding cervical cytology in women with high-grade squamous intraepithelial lesion.** Arch Gynecol Obstet, 283(6), p.1381–4, 2011.

**APÊNDICE 1 – FIGURAS SUPLEMENTARES**

FIGURA 5 - COLPOSCÓPIO UTILIZADO NO SERVIÇO



FIGURA 6 - COLPOSCÓPIO UTILIZADO NO SERVIÇO



## APÊNDICE 2 – TABELA SUPLEMENTAR

### TABELA – VARIÁVEIS CLÍNICAS.

Variável	n válido	Classif	Resultado (%)
Idade (anos)	299	≤ 24	45 (15,1)
		25 a 64	253 (84,6)
		≥ 65	1 (0,3)
Idade da menarca (anos)	293	≤ 9	10 (3,4)
		10 a 14	234 (79,9)
		≥ 15	49 (16,7)
Menopausa	299	Sim	10 (3,3)
		Não	289 (96,7)
Idade da sexarca (anos)	255	≤ 15	94 (36,9)
		16 a 18	120 (47,1)
		19 a 21	31 (12,2)
		≥ 22 anos	10 (3,9)
Número de parceiros	245	1 a 3	137 (55,9)
		4 a 6	64 (26,1)
		7 a 9	12 (4,9)
		≥ 10	32 (13,1)
História prévia IST	296	Sim	33 (11,1)
		Não	263 (88,9)
Tabagismo	295	Sim	115 (39)
		Não	180 (61)
Condilomatose	295	Sim	34 (11,5)
		Não	261 (88,5)
Contraceptivos	293	Hormonal	167 (57)
		Não hormonal	126 (43)
Procedimentos anteriores	299	Sim	42 (14)
		Não	257 (86)
Gestações	294	0	37 (12,6)
		1 a 3	199 (67,7)
		≥ 4	58 (19,7)
Parto vaginal	294	Sim	218 (74,1)
		Não	76 (25,9)

### APÊNDICE 3 – ARTIGO CIENTÍFICO

#### **Is it beneficial to perform biopsies of intraepithelial lesions of the cervix?**

**Precis:** There is no difference between the accuracy of colposcopy and that of colposcopy-directed biopsy compared to conization.

#### **Abstract**

**Objective:** To evaluate whether colposcopy-directed biopsy is necessary to increase the accuracy of diagnosing cervical intraepithelial lesions. **Methods:** We performed a retrospective, observational study by analyzing medical records obtained from the Hospital de Clínicas do Paraná from February 2008 to February 2018. Patients with results of Pap tests, colposcopy, colposcopy-directed biopsy, and surgical procedures (high-frequency surgery or cold conization) were included. Data such as quadrants involved during colposcopy and age differences were also analyzed.

**Results:** A total of 299 women were included. Colposcopy was found to have an accuracy rate of 76.25% (95% confidence interval, [CI], 71.4-81.1). Among the highest grade lesions the accuracy rate was 80.5% (95% CI, 75.7-85.3). The accuracy rates for biopsy was 79.6% (95% CI, 75-84.2) and 84.6% (95% CI, 80-89.1), for the highest grade lesions. High-grade lesions were accurately confirmed in 76.9% and 85% of patients with one and two or more affected quadrants, respectively. For women younger than 40 years, accuracy rates were 77.6% and 80.8% for colposcopy and biopsy, respectively. For women 40 years or older, accuracy rates were 72.5% and 76.3% for colposcopy and biopsy, respectively.

**Conclusion:** There is no difference between the accuracy of colposcopy and that of colposcopy-directed biopsy compared to conization. Patients who received the greatest benefit when biopsy was not performed were those with high-grade lesions at colposcopy, a lesion involving two or more quadrants, and age younger than 40 years.

**Key Words:** cervical intraepithelial neoplasia; acetowhite lesion; colposcopy; colposcopy-directed biopsy; conization; cervical cancer

## INTRODUCTION

Adequate management of women with cervical intraepithelial neoplasia is a critical component in the prevention of cervical cancer<sup>1</sup>. A major challenge involved in the treatment of precursor lesions and cervical cancer is deciding which methods to use to make the final diagnosis. Identification of the location and extent of the lesion, biopsies of areas with the highest suspicion of malignancy, and subsequent performance of the most appropriate surgical procedure can be decisive factors leading to the best prognosis. However, the steps required to identify these lesions have been increasingly questioned. Therefore, researchers must determine which patients would benefit most from particular strategies.

Pap tests are not sufficiently specific to justify treatment for women with abnormal results<sup>2,3</sup>. Colposcopy has greater sensitivity and is best for differentiating between low-grade and high-grade diseases of the normal cervix; its contributions are undeniable, but its diagnostic accuracy is questionable<sup>4,5</sup>. Therefore, histology should remain the gold standard for treating suspicious lesions<sup>4,6,7</sup>. However, when the histopathological results of biopsies and conizations are analyzed, differences between results can occur, leading to questions about factors related to diagnostic agreement<sup>8,9</sup>. Agreement between colposcopy and conization results, mainly for high-grade lesions, and differences between histopathological results create doubts about the benefits of biopsy. Therefore, different strategies have been studied to determine effective and lower-cost treatments. The “see and treat” protocol is a strategy for patients with Pap test and colposcopy results indicating suspected high-grade lesions; these patients undergo a loop electrosurgical excision procedure during a single clinical visit. This strategy was accepted internationally due to the lower costs for the health system, especially in places with limited resources, decreased anxiety for patients, and greater patient compliance<sup>(10)</sup>. In Brazil, variations of this strategy are necessary because of the use of the Sistema Único de Saúde. A two-stage treatment strategy involves conization that is scheduled within a short period of time after colposcopy results indicating high suspicion of malignancy.

We evaluated whether biopsy is necessary to increase the accuracy of diagnosing intraepithelial lesions of the uterine cervix by comparing the accuracy of colposcopy and colposcopy-directed biopsy. We assessed whether the number of lesion-involved quadrants is related to greater diagnostic accuracy, and whether there is a difference between colposcopy and biopsy accuracy for patients stratified

by age (younger than 40 years or 40 years or older). We also aimed to define which patients can benefit from the elimination of biopsy.

## **METHODS**

We performed a retrospective, observational study by analyzing medical records. Participants were recruited at the Pathology Service of the Lower Genital Tract of the Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná in Curitiba, Brazil. Patients examined from February 2008 to February 2018 were included.

Only women involved in the Sistema Único de Saúde referred to the service due to abnormal Pap test results or with cervical lesions identified during the examination at the time of data collection were included. All patients underwent colposcopy, biopsy, and conization (high-frequency surgery or cold conization) at our service.

Patients with negative Pap test results, low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL), or atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) underwent biopsy when they had a high-grade colposcopic impression or persistent low-grade colposcopic impression. Patients who had negative biopsy results but persistent high-grade or low-grade colposcopy results also underwent conization. The exclusion criteria were broken slides, slides of inadequate quality for reading, or no available slides.

Colposcopy results were classified according to the 2011 International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy<sup>11</sup>. Major and minor findings during the colposcopy examination were classified according to the highest-degree findings. All procedures were performed by resident and specialist physicians who were always supervised by the same physician specialized in pathology of the lower genital tract with 40 years of experience.

Regarding histopathological analyses, the official report released by the service was initially considered. To increase the reliability of our study, all slides obtained after biopsies and surgical procedures were reviewed by a single experienced pathologist (pathologist 1); in the case of divergence between the original report and the report of pathologist 1, the slides were analyzed again by another experienced pathologist (pathologist 2). Pathologists performed the analysis without knowledge of the original reports; they only knew that the material was from a biopsy or conization. In case of divergence between the three results, the highest-degree finding was

considered the result. All results were based on the final review of the procedures and a comparison of the results among pathologists.

The gold standard was considered histopathological diagnosis using conization. The results were classified as normal, characteristic low-grade lesions, characteristic high-grade lesions or carcinoma in situ, microinvasive carcinoma, or invasive carcinoma. The time (months) between biopsy and conization was reported.

For the statistical analysis, minor and miscellaneous findings of colposcopy were considered consistent with low-grade biopsy results. Major findings or suspected invasion suggested by colposcopy were considered consistent with high-grade results, microinvasive carcinoma, or invasive carcinoma found by biopsy. The same analysis was performed using conization results. Patients with major findings according to colposcopy or high-grade findings according to biopsy were considered overtreated when they had negative or low-grade results according to conization. Patients with minor lesions according to colposcopy or low-grade findings according to biopsy were considered overtreated when they had negative conization results.

The severity of the findings was assessed, as were data such as the number of quadrants involved in colposcopy (from 1 to 4), which were analyzed using drawings in the handbooks; when the pattern was not identified, it was classified as not informed.

The study results are described as means, standard deviations, minimum values, and maximum values (quantitative variables), or as frequencies and percentages (categorical variables). Fisher's exact test results and estimated odds ratios (OR) were used to assess the association between two dichotomous categorical variables. To analyze the quality of the colposcopy and biopsy in terms of predicting the results of conization (gold standard), sensitivity, specificity, and accuracy values were estimated and 95% confidence intervals (CI) are presented;  $p < 0.05$  indicated statistical significance. Data were organized in an Excel® (Microsoft, Redmond, WA, USA) spreadsheet and analyzed using the Stata/SE computer program (version 14.1. StataCorp LP, College Station, TX, USA). The study protocol was approved by the Internal Review Board of the Federal University of Paraná (Curitiba, Brazil; CAAE: 46807015.1.0000.0096).

## RESULTS

During the study period, 354 patients were included; however, 55 of them were excluded because they had broken or damaged slides. Therefore, a total of 299 patients were analyzed. The mean age was 33.9 years, and 219 (73.2%) were younger than 40 years. Ten (3.3%) women were postmenopausal. Thirty-three (11.1%) had a history of a sexually transmitted infection, 199 (67.7%) had one to three pregnancies, and 218 (74.1%) had at least one vaginal delivery.

The preceding Pap test results were as follows: 190 (63.5%) cases of high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL), atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesions (ASC-H), or atypical glandular cells (AGC); 55 (18.4%) cases of LSIL or normal results; and 54 (18.1%) cases of ASC-US. All cervical smears were performed using the conventional Pap test.

Colposcopy diagnosed the following: 238 (79.6%) abnormal findings (high-grade); 25 (13.0%) normal findings; 35 (11.7%) abnormal findings (low-grade); 24 (8%) findings indicating suspected invasion; and 2 (0.7%) miscellaneous findings.

The histological results of colposcopy-directed biopsy were as follows: 245 (81.9%) cases of high-grade lesions or adenocarcinoma in situ (AIS); 53 (17.7%) cases of no lesions or low-grade lesions; and 1 (0.3%) case of microinvasive cervical cancer. The histological results of conization were as follows: 214 (71.6%) cases of high-grade or adenocarcinoma in situ; 68 (22.7%) cases of no lesions or low-grade lesions; and 17 (5.7%) cases of microinvasive or invasive cervical cancer (table 1).

Table 11 – Description of the procedure results.

Variable	n	Classification	Results (%)
Pap test	299	LSIL or no lesion	55 (18.4%)
		ASC-US	54 (18.1%)
		HSIL, ASC-H, or AGC	190 (63.5%)
Colposcopic impression	299	Low-grade	35 (11.7%)
		High-grade	238 (79.6%)
		Suspected invasion	24 (8%)
		Miscellaneous	2 (0.7%)
Biopsy	299	Low-grade or no lesion	53 (17.7%)
		High-grade or AIS	245 (81.9%)
		Microinvasive cervical cancer	1 (0.3%)
Conization	299	Low-grade or no lesion	68 (22.7%)
		High-grade or AIS	214 (71.6%)
		Microinvasive or invasive cervical cancer	17 (5.7%)

Table 2 shows the results of conization stratified by the colposcopic impressions and biopsy results. Table 3 shows the prediction of conization based on colposcopic impressions and biopsy results. The accuracy rates of colposcopy and biopsy were similar. Colposcopy had an accuracy of 76.25% (95% CI, 71.4-81.1), and biopsy had an accuracy of 79.6% (95% CI, 75-84.2) ( $p=0.275$ ). Among the highest-grade lesions, 80.5% (95% CI, 75.7-85.3) were found by colposcopy and 84.6% (95% CI, 80-89.1) were found by biopsy (positive predictive value). Sensitivity of colposcopy was 91.3% (95% CI 87.7-95), and that of biopsy was 90% (95% CI, 86.2-93.9%;  $p=0.742$ ). Specificity was higher when biopsy was performed (biopsy: 44.1%; colposcopy: 25%;  $p=0.031$ ).

Table 2 – Results of colposcopies, biopsies, conizations

	Conization		Total
	High-grade / Microinvasive or invasive cervical cancer	Low-grade / Negative	
<b>Colposcopic impression</b>			
High-grade / Suspected invasion	211	51	262
No lesion / Low-grade / Miscellaneous	20	17	37
Total	231	68	299
<b>Biopsy</b>			
High-grade / Microinvasive or invasive cervical cancer	208	38	246
No lesion / Low-grade	23	30	53
Total	231	68	299

Table 3 - Colposcopy and biopsy sensitivity, specificity, and accuracy

	Colposcopy (95% CI)	Biopsy (95% CI)
<b>Sensitivity</b>	91.3% (87.7 - 95)NS	90.0% (86.2 - 93.9)NS
<b>Specificity</b>	25.0% (14.7 - 35.3)*	44.1% (32.3 - 55.9)*
<b>Accuracy</b>	76.3% (71.4 - 81.1)NS	79.6% (75 - 84.2)NS

McNemar test,  $p<0.05$

The probability rate of false-negative test results was 8.7% (95% CI, 5-12.3) for colposcopy, and it was 10% (95% CI, 6.1-13.8) for biopsy. The rate of overtreatment for high-grade colposcopy findings was 19.5% (95% CI, 14.7-24.3) for colposcopy, and it was 15.4% (95% CI, 10.9-20) for biopsy. The rate of general overtreatment was approximately 18% for both diagnostic methods. There was no statistical difference between the results.

The average time between biopsy and conization for cases with concordant results was 5.9 months. For divergent cases, the time between biopsy and conization was longer when conization presented a greater degree of malignancy than biopsy (mean, 7.3 months;  $p=1$ ) (Table 4).

Table 4 - Results of biopsies and conizations and time between the two procedures

Biopsy and conization results	Time (months)						p*
	n	Average	Standard deviation	Median	Minimum	Maximum	
Concordant	222	5.9	6.1	4	1	57	
Higher degree with biopsy	39	4.8	3.6	4	1	22	
Higher degree with conization	38	7.3	9.7	4	2	50	1

\*Kruskal–Wallis test,  $p<0.05$

Data regarding the number of quadrants involved using colposcopy were available for 291 cases; 17 of these cases involved only one quadrant and 274 cases involved two or more (Table 5). For patients with involvement in one quadrant, accuracy was 70.6%, sensitivity was 83.3%, and specificity was 40%. For patients with involvement in two or more quadrants, accuracy was 80.3%, sensitivity was 90.6%, and specificity was 45.2%. Regarding the highest-grade findings discovered by biopsy, conization confirmed 76.9% with involvement in one quadrant and 85% with involvement in two or more quadrants. The probability rate of false-negative results was 16.7% with involvement in one quadrant, and it was 9.4% with involvement in two or more quadrants. A statistical comparison of such data was not possible due to the small number of patients with involvement in one quadrant.

Table 5 – Number of quadrants, colposcopies, and conizations

	Conization		
	High-grade / Microinvasive or invasive cervical cancer	Low-grade / Negative	Total
<b>1 quadrant</b>			
High-grade / Suspected invasion	10	3	13
No lesion / Low-grade / Miscellaneous	2	2	4
Total	12	5	17
<b>2 or more quadrants</b>			
High-grade / Suspected invasion	192	34	226
No lesion / Low-grade / Miscellaneous	20	28	48
Total	212	62	274

Conization diagnosed 17 cases of microinvasive or invasive carcinoma (5.7%). Most patients had previous HSIL, ASC-H, or AGC diagnosed by Pap tests (76.5%). Pap tests diagnosed ASC-US in 17.6%. Sixteen cases (94.1%) of high-grade findings or suspected invasion were diagnosed with colposcopy; of these, 14 (87.5%) involved two or more quadrants. Biopsy found 15 (88.2%) high-grade findings and two negative results. The only case of a low-grade lesion diagnosed with colposcopy also had negative biopsy results.

Table 6 demonstrates the results of colposcopy, biopsy, and conization stratified by age. Of 192 high-grade lesions found by colposcopy in women younger than 40 years, 158 (82.3%) received confirmation by conization (95% CI, 76.9-87.7). At biopsy were 183, with 157 (85.8%) cases confirmed by conization (95% CI, 80.7-90.9). Overtreatment occurred in 17.7% of these cases (95% CI, 12.3-23.1) according to colposcopy and in 14.2% (95% CI, 9.1-19.3) according to biopsy. Among younger patients, colposcopy had accuracy of 77.6% (95% CI, 86.4-95.1), sensitivity of 91.3% (95% CI, 87.1-95.5), and specificity of 26.1% (95% CI, 13.4-38.8). In these same patients, biopsy had accuracy of 80.8% (95% CI, 75.6-86), sensitivity of 90.8% (95% CI, 86.4-95.1), and specificity of 43.5% (95% CI, 29.2-57.8).

Table 6 – Colposcopy and biopsy results leading to conization stratified by age

Colposcopic impression	Conization		Total
	High-grade / Microinvasive or invasive cervical cancer	Low-grade / Negative	
<b>&lt;40 years</b>			
High-grade / Suspected invasion	158	34	192
No lesion / Low-grade / Miscellaneous	15	12	27
Total	173	46	219
<b>≥ 40 years</b>			
High-grade / Suspected invasion	53	17	70
No lesion / Low-grade / Miscellaneous	5	5	10
Total	58	22	80
<b>Biopsy</b>			
<b>&lt;40 years</b>			
High-grade / Microinvasive or invasive cervical cancer	157	26	183
No lesion / Low-grade	16	20	36
Total	173	46	219
<b>≥ 40 years</b>			
High-grade / Microinvasive or invasive cervical cancer	51	12	63
No lesion / Low-grade	7	10	17
Total	58	22	80

Fifty-three (75.7%) of 70 cases of high-grade lesions diagnosed by colposcopy were confirmed in women older than 40 years. Biopsy diagnosed 63 cases of high-grade lesions, and 51 (81%) were confirmed. Overtreatment rates of these cases were 24.3% for colposcopy and 19% for biopsy. Colposcopy accuracy among older patients was 72.5%, with sensitivity of 91.4% and specificity of 22.7%. Biopsy had accuracy of 76.3%, sensitivity of 87.9%, and specificity of 45.5%. A statistical analysis comparing the younger patients with the older ones was not performed because of the small number of patients older than 40 years.

## DISCUSSION

The accuracy of diagnostic tests to identify cervical precursor lesions is important for reducing mortality. Our results show no significant difference between the accuracy of colposcopy and that of colposcopy-directed biopsy and there are cases that do not require biopsy before conization.

The “see and treat” strategy often cannot be performed in Brazil due to administrative issues. A two-stage treatment strategy can be beneficial because

fewer visits are required for definite diagnoses; the patient waits for histologic results of the biopsy and schedules an additional appointment for definite treatment if indicated. This is time-consuming and costly. Reducing hospital visits generates savings in commuting and services (approximately \$1000 for every 100 biopsies avoided) and creates new appointment vacancies for other patients.

We found increased diagnostic accuracy for higher-grade lesions, and there was no significant difference between colposcopy and biopsy compared to conization. Patients with high-grade lesions according to colposcopy results have a greater chance of having these results confirmed by both biopsy and conization, demonstrating that biopsy can be dismissed to diagnose high-grade lesions. A 2010 study involving colposcopy-guided biopsies immediately before the surgical procedure found no diagnostic benefit for patients with high-grade lesions<sup>12</sup>. Booth et al found no significant difference between colposcopy and biopsy, with 80.6% agreement for histopathological results<sup>13</sup>.

According to the literature, identification of an acetowhite lesion is a highly sensitive indicator of high-grade lesions or cancer. However, the specificity of this finding seems low, and directed biopsy is required to guide subsequent therapy<sup>2</sup>. In our study, there was no significant difference in the sensitivity of biopsy and that of colposcopy ( $p=0.742$ ), indicating that the tests are similar in their abilities to find lesions, such as during screening tests, and guide conization. Mitchell et al performed a large meta-analysis and found that colposcopy had sensitivity ranging from 87 to 99% and specificity ranging from 23 to 87%(14).

Specificity was low for biopsy and colposcopy, but it was higher for biopsy (44.1%) than for colposcopy (25%) ( $p=0.031$ ). Biopsy is more capable of confirming the absence of lesions or low-grade lesions; therefore, it should be performed when high-grade lesions are suspected in such patients.

Colposcopy-directed biopsy had slightly higher rates of false-negative results than colposcopy, but the difference was not statistically significant (10% vs. 8.7%). This demonstrates that even when two histopathological examinations are performed, there may be differences in their findings, and failure to detect more advanced lesions may occur. This is in accordance with the literature indicating that biopsy can confirm high-grade lesions but cannot exclude them<sup>12</sup>.

Overtreatment can lead to unnecessary treatments and increased costs. The general overtreatment rates were similar for the two groups studied (19%) and similar

to that found in the literature (23%) when “see and treat” was performed for patients with different degrees of Pap test results<sup>15</sup>. Although there was no statistical difference, overtreatment occurred more often with colposcopy than with biopsy for higher-grade lesions (19.4% vs 15.4%) because the lesions were probably removed during biopsies before conization. Because the initial biopsy may have removed the entire lesion, an even smaller difference was noted between colposcopy and biopsy.

When there is more time between procedures, conization can find cases of high-grade lesions or cancer because the lesions progress during this waiting period. Higher-grade lesions or cancer can also be found by conization when the biopsy is performed incorrectly. Because there are several factors associated with cervical cancer, there is no exact answer regarding whether the time between procedures can affect the final outcome<sup>16</sup>. Cervical lesion severity can be underestimated by biopsy, even if it is performed in the area of greatest suspicion; however, the large area analyzed by conization facilitates the correct diagnosis<sup>10</sup>. Furthermore, there is a lower possibility of cervical dysplasia progression because its evolution occurs slowly<sup>17</sup>.

Although it was not possible to perform a statistical analysis, there was increased accuracy, sensitivity, specificity, and positive predictive value when more quadrants were involved in colposcopy. The increased accuracy and diagnostic agreement with more quadrants led to more correct diagnoses of high-grade lesions and cancer. Regarding microinvasive and invasive carcinoma, 82.35% of patients had lesion involvement in two or more quadrants. It was previously reported that the number of quadrants involved by lesions is related to the increased severity found by colposcopy and conization and faster progression to invasive cancer<sup>18,19</sup>.

The possibility of false-negative results was greater when lesions involved only one quadrant, indicating that the lesion size might be related to better assessments and correct diagnoses. Songveeratham et al found an approximately 15% discrepancy rate (underdiagnosis) between Pap test and conization results for high-grade lesions; this was related to the small size of high-grade lesions and presence of low-grade lesions<sup>20</sup>.

For patients with microinvasive or invasive carcinoma found by conization, 94.1% had undergone colposcopy indicating high-grade findings or suspected invasion and 88.2% had undergone biopsy indicating high-grade findings (negative results were found for two patients). With a small number of patients, there seems to

be no difference between the findings of colposcopy and biopsy; therefore, biopsy was not important to exclude the diagnosis of microinvasive or invasive carcinoma. Conversely, Baldauf et al found invasive lesions during conization of patients with high-grade lesions found by biopsy; therefore, they recommend conization for patients with high-grade lesions found by biopsy, regardless of colposcopy findings<sup>16</sup>.

When women were divided into the younger than 40 years and 40 years or older groups, both diagnostic tests had decreased accuracy and increased overtreatment rates for high-grade lesions or cancer in older patients. Data have shown that the accuracy of colposcopy-directed biopsy is directly related to age; it is higher for patients younger than 30 years and progressively decreases with increasing age<sup>8</sup>. This is because older patients are often menopausal, have a greater degree of atrophy, and more often have type 3 transformation zones, where the endocervical component is not fully visible.

The main limitation of the study is its retrospective nature; therefore, we cannot exclude potential selection bias in the inclusion of cases. This also may have limited the availability of some important information. The sample size was small with only one quadrant involved by lesions and patients 40 years or older. Finally, the long period between colposcopy, biopsy, and conization may have impacted the natural course of the disease. Future studies should include a larger number of patients 40 years or older and those with one quadrant involved by lesions to confirm the results found in our study.

Our results suggest that there is no difference between the accuracy of colposcopy and that of colposcopy-directed biopsy compared to that of conization. Patients who had the greatest benefit when biopsy was eliminated were those with high-grade lesions found by colposcopy, those with lesion involvement of two or more quadrants, and those younger than 40 years. Resource-saving strategies that lead to greater patient compliance without causing harm should be increasingly studied and implemented, especially in underdeveloped countries.

Declaration of Interests: We declare that there are no conflicts of interest relevant to this article.

Abbreviations: AGC, atypical glandular cells; AIS, adenocarcinoma in situ; ASC-H, atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesions; ASC-US, atypical squamous cells of undetermined significance; CI, confidence

interval; HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion; LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion; OR, odds ratio

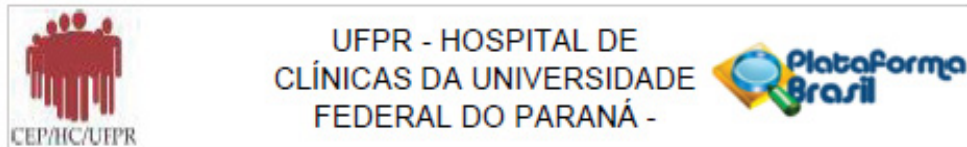
## REFERENCES

1. Duesing N, Schwarz J, Choschzick M, et al. Assessment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) with colposcopic biopsy and efficacy of loop electrosurgical excision procedure (LEEP). *Arch Gynecol Obstet* 2012;286:1549–54. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00404-012-2493-1>
2. Massad LS, Jeronimo J, Katki HA, Schiffman M. The accuracy of colposcopic grading for detection of high grade cervical intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis* 2009;13:137–44.
3. Akhter S, Bari A, Hayat Z. Variability study between Pap smear, colposcopy and cervical histopathology findings. *J Pak Med Assoc* 2015;65:1295-9.
4. Nam K. Colposcopy at a turning point. *Obstet Gynecol Sci* 2018;61:1-6.
5. Rad FS, Ghaebi M, Zarabadipour S, Bajelan A. Comparison of diagnostic methods in detection of squamous cell abnormalities in Iranian women with abnormal Pap smear test and associated demographic and issues. *Iran J Pathol*. 2020;15:106-116. doi: 10.30699/ijp.2020.114626.2248. Epub 2020 Feb 19.
6. Boicea A, Pătrașcu A, Surlin V, Iliescu D, Schenker M, Chiuțu L. Correlations between colposcopy and histologic results from colposcopically directed biopsy in cervical precancerous lesions. *Rom J Morphol Embryol* [Internet]. 2012;53:735–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23188433>
7. Bekkers RL, Nieuwenhof HP van de, Neesham DE, Hendriks JH, Tan J, Quinn MA. Does experience in colposcopy improve identification of high grade abnormalities? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;141:75–8.
8. Fan A, Zhang L, Wang C, Wang Y, Han C, Xue F. Analysis of clinical factors correlated with the accuracy of colposcopically directed biopsy. *Arch Gynecol Obstet* 2017;296:965–72.
9. Underwood M, Arbyn M, Parry-smith W, Bellis-ayres S De, Todd R, Redman CWE. Accuracy of colposcopy-directed punch biopsies: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2012;119:1293-301. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03444.x. Epub 2012 Aug 13.

10. Cárdenas-Turanzas M, Follen M, Benedet JL, Cantor SB. See-and-treat strategy for diagnosis and management of cervical squamous intraepithelial lesions. *Lancet Oncol* 2005;6:43–50.
11. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, et al. 2011 Colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2012;120:166–72.
12. Zuchna C, Hager M, Tringler B, et al. Diagnostic accuracy of guided cervical biopsies: A prospective multicenter study comparing the histopathology of simultaneous biopsy and cone specimen. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:321.e1-6.
13. Booth BB, Petersen LK, Blaakaer J, et al. Accuracy of colposcopy-directed biopsy vs dynamic spectral imaging directed biopsy in correctly identifying the grade of cervical dysplasia in women undergoing conization: A methodological study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020 Feb 27. doi: 10.1111/aogs.13832. Online ahead of print.
14. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;91:626–31.
15. Aue-Aungkul A, Punyawatanasin S, Natprathan A, Srisomboon J, Kietpeerakool C. “See and treat” approach is appropriate in women with high-grade lesions on either cervical cytology or colposcopy. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2011;12:1723–6.
16. Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Philippe E. An analysis of the factors involved in the diagnostic accuracy of colposcopically directed biopsy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:468–73.
17. Maria C, Serafim R, Eduardo E, li C, Vieira W, Iii V. Evolução das lesões intraepiteliais de colo uterino de baixo grau em uma coorte de pacientes acompanhadas por 18 meses. *Diagn Tratamento* 2010;15:170–3.
18. Spinillo A, Gardella B, Iacobone AD, Cesari S, Alberizzi P, Silini EM. Multiple papillomavirus infection and size of colposcopic lesions among women with cervical intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis* 2016;20:22–5.
19. Munmany M, Marimon L, Cardona M, et al. Small lesion size measured by colposcopy may predict absence of cervical intraepithelial neoplasia in a large loop excision of the transformation zone specimen. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2017;124:495–502.

20. Songveeratham S, Kietpeerakool C, Khunamornpong S, Sribanditmongkol N, Srisomboon J. Preceding cervical cytology in women with high-grade squamous intraepithelial lesion. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283:1381–4.

## ANEXO 1 – PARECER COMITÊ DE ÉTICA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** A acurácia da biópsia colpodirigida nas lesões intraepiteliais de colo uterino

**Pesquisador:** Rita Maira Zanine

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 46807015.1.0000.0096

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.027.261

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda ao estudo original gerada após avaliação de dados e principalmente devido a aprovação do estudo para dissertação de mestrado. Sendo assim será aumentado o número de participantes (casuística) e o cronograma será alterado.

#### Objetivo da Pesquisa:

Informar o aumento do número de participantes e a alteração do cronograma.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não se aplica.

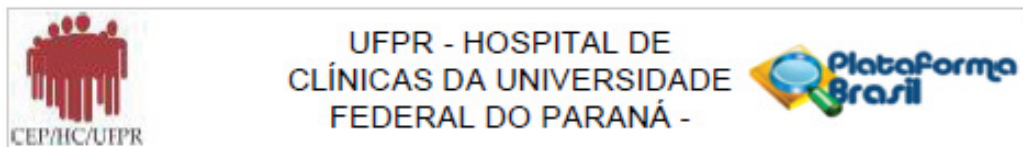
#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisadora apresentou a emenda ao projeto informando a aprovação do mesmo no programa de pós graduação para dissertação de mestrado. Em função desta aprovação e através dos dados já apresentados em relatório parcial, foi aumentada a casuística e o cronograma também foi alterado.

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora apresentou através de carta as informações que geraram esta emenda, assinada e datada.

Endereço: Rua Gal. Camello, 161  
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900  
 UF: PR Município: CURITIBA  
 Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 2.027.261

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Após a análise da emenda e apresentação dos documentos todos estão de acordo.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da Emenda. Devendo o pesquisador aguardar o parecer final da CONEP sobre o referido documento.

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_882548_E1.pdf	15/03/2017 21:35:49		Aceito
Outros	emenda.docx	15/03/2017 21:33:53	Rita Maira Zanine	Aceito
Outros	Instrumento de coleta de dados.docx	09/08/2015 20:32:53		Aceito
Folha de Rosto	Folha de rosto.jpg	02/07/2015 17:27:34		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Descrição da pesquisa.docx	21/08/2015 19:38:39		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo de consentimento livre e esclarecido.docx	21/08/2015 19:34:59		Aceito
Outros	Qualificação de todos pesquisadores.docx	21/08/2015 19:31:24		Aceito
Outros	Termo de Responsabilidade com a Pesquisa.pdf	21/08/2015 19:28:15		Aceito

Endereço: Rua Gal. Camelo, 181  
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900  
 UF: PR Município: CURITIBA  
 Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br

## ANEXO 2 – ARTIGO EM ANÁLISE PELO EDITOR DO JORNAL

JOURNAL OF  
**Lower Genital Tract Disease**  
International Journal of the Diagnostic and Treatment of Acute and Chronic Diseases

HOME • LOGOUT • HELP • REGISTER • UPDATE MY INFORMATION • JOURNAL OVERVIEW  
 MAIN MENU • CONTACT US • SUBMIT A MANUSCRIPT • INSTRUCTIONS FOR AUTHORS • PRIVACY

Editorial Manager  
 Role: Author Username: mari.bonow

**Submissions Being Processed for Author Marília Porto Bonow, MSc**

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
<a href="#">Action Links</a>	JLGTD-2020-0134	Is it beneficial to perform biopsies of intraepithelial lesions of the cervix?	Jun 30, 2020	Jul 03, 2020	With Editor

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.