

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
ENGENHARIA DE PRODUÇÃO**

**EXTRAÇÃO DE ATRIBUTOS E CLASSIFICAÇÃO DE
LESÕES EM IMAGENS COLPOSCÓPICAS NA
PREVENÇÃO DO CÂNCER DO TRATO
GENITAL INFERIOR**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Susana Rosa Mussoi

**Santa Maria, RS, Brasil
2006**

**EXTRAÇÃO DE ATRIBUTOS E CLASSIFICAÇÃO DE
LESÕES EM IMAGENS COLPOSCÓPICAS NA PREVENÇÃO
DO CÂNCER DO TRATO GENITAL INFERIOR**

por

Susana Rosa Mussoi

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Engenharia de Produção, da Universidade Federal de Santa
Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para
obtenção do grau de
Mestre em Engenharia de Produção

Orientador: Prof. Dr. Marcos Cordeiro d'Ornellas

**Santa Maria, RS, Brasil
2006**

MUSSOI, Susana Rosa

Extração de Atributos e Classificação de Lesões em Imagens Colposcópicas na Prevenção do Câncer do Trato Genital. Susana Rosa Mussoi – Santa Maria: Programa de Pós-Graduação em Engenharia da Produção, 2006.

124f.: il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Santa Maria. Programa de Pós-Graduação em Engenharia da Produção, Santa Maria, BR–RS, 2006. Orientador: Marcos Cordeiro d’Ornellas.

1. Processamento de Imagens. 2. Segmentação de Imagens. 3. Câncer de Colo Uterino. 4. Colposcopia. I. D’Ornellas, Marcos Cordeiro. II. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA

Reitor: Prof. Clovis Silva Lima

Vice-Reitor: Prof. Dr. Felipe Martins Müller

Pró-Reitor de Pós-Graduação e Pesquisa: Prof. Dr. Hélio Leães Hey

Diretor do Centro de Tecnologia: Antônio Rizzatti

Coordenador do PPGE: Prof. Dr. Denis Rabenschlag

© 2006

Todos os direitos autorais reservados a Susana Rosa Mussoi. A reprodução de partes ou do todo deste trabalho só poderá ser feita com autorização por escrito do autor.

Endereço: Rua Venâncio Aires, 344 – Centro – CEP: 97050-600

Fone: (0xx)55 3026.2266; e-mail: susanamussoi@gmail.com

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Tecnologia
Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

**EXTRAÇÃO DE ATRIBUTOS E CLASSIFICAÇÃO DE LESÕES EM
IMAGENS COLPOSCÓPICAS NA PREVENÇÃO DO CÂNCER DO
TRATO GENITAL INFERIOR**

elaborada por
Susana Rosa Mussoi

como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Engenharia de Produção

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Marcos Cordeiro d'Ornellas
(Presidente/Orientador – UFSM)

Prof. Dr. José Antônio Trindade Borges da Costa
(UFSM)

Prof^a Dr^a. Elaine Verena Resener
(UFSM)

Santa Maria, 14 de dezembro de 2006

DEDICATÓRIA

*Para o Raphael,
motivo de minha força e razão de viver.*

AGRADECIMENTOS

Diversas vezes, durante este período, questionei minha motivação, até onde conseguiria chegar, no trajeto de construção desta dissertação.

Qual o sentido da vida, o porquê fazer um trabalho científico com tantos outros trabalhos profissionais paralelos.

Quantos questionamentos fiz durante o período de aulas e da elaboração da dissertação? Muitos foram respondidos e outros nem tanto.

Mas, certamente alcancei um crescimento pessoal, de convivência através da paciência e respeito dos familiares, dos amigos, dos professores e dos colegas. Com a certeza que nada vale a pena sem o carinho e a dedicação dessas pessoas.

Sentimentos e agradecimentos se fazem necessários desde o primeiro caminho percorrido para a realização desta dissertação até a sua qualificação, pois muitas pessoas estiveram presentes nesta caminhada.

Agradeço de modo muito especial:

Primeiramente aos *meus pais*, por estar aqui, pela formação moral, educação, apoio, carinho e confiança sempre depositada em mim.

Ao meu *irmão*, minhas *irmãs*, meus *cunhados*, *tias* e *prima*, meus apoios de todas as horas.

Às minhas *secretárias*, pelas constantes adaptações e apoio.

Aos *amigos de fé*, que nos ajudam a enxugar as lágrimas, a levantar o ânimo, sempre mostrando que carinho e confiança são fundamentais na vida e que a amizade é eterna.

Ao meu orientador, *Professor Marcos d'Ornellas*, um agradecimento muito especial, pela orientação paciente e séria nas diferentes etapas do trabalho, sempre depositando confiança na minha proposta de trabalho e incentivando-me a finalizá-la.

Historiadores do futuro voltarão seus olhos para o passado e verão a evolução da informática, destinada a mudar tanto a sociedade, e ficarão surpresos ao descobrir que as primeiras tentativas de processamento de dados foram feitas manualmente. Ficarão maravilhados ao ver que as empresas sobreviveram aos primeiros programas embaralhados e incompatíveis usados antes da engenharia da informação.

(James Martin)

RESUMO

Dissertação de Mestrado
Programa de Pós-Graduação Engenharia de Produção
Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil

EXTRAÇÃO DE ATRIBUTOS E CLASSIFICAÇÃO DE LESÕES EM IMAGENS COLPOSCÓPICAS NA PREVENÇÃO DO CÂNCER DO TRATO GENITAL INFERIOR

AUTORA: SUSANA ROSA MUSSOI
ORIENTADOR: Dr. MARCOS CORDEIRO D'ORNELLAS
Local e Data da Defesa: Santa Maria, 14 de dezembro de 2006

O câncer do colo do útero é uma patologia que pode ser prevenida quando em alterações pré-invasivas. Nesses estágios, as lesões iniciais podem ser submetidas a vários tipos de tratamentos individualizados, evitando-se o desenvolvimento da neoplasia maligna que, em geral, é invasiva e letal. O objetivo deste trabalho é atender à necessidade de implantação de novos métodos para facilitar o diagnóstico precoce do câncer do colo do útero. A metodologia proposta baseia-se no processamento de imagens, utilizando ferramentas de segmentação de imagens colposcópicas digitais para identificação de lesões precursoras do câncer, em relação a atributos de forma, tamanho, coloração, tonalidade e contornos que possam ser facilmente migradas para diferentes programas. O conjunto de ferramentas foi desenvolvido usando o *Mmorph* para o *MatLab*. Operadores morfológicos foram aplicados para segmentar os dados da imagem acetobranca e mosaico. Os resultados deste estudo deverão servir de subsídio para a investigação e diagnóstico de patologias do trato genital inferior, auxiliando profissionais da área da saúde que trabalham nesta especialidade.

Palavras chave: Processamento de imagens. Segmentação de imagens colposcópicas. Câncer genital. Colposcopia.

ABSTRACT

Master Dissertation
Production Engineering Postgraduate Course
Federal University of Santa Maria, RS, Brazil

ATTRIBUTES EXTRATION AND LESIONS CLASSIFICATION OF THE COLPOSCOPY IMAGES IN THE PREVENTION OF THE GENITAL CANCER

AUTHOR: SUSANA ROSA MUSSOI
ADVISER: Dr. MARCOS CORDEIRO D'ORNELLAS
Defense Place and Date: Santa Maria, December, 14th, 2006

Cervical cancer is a pathology that can be prevented through the diagnosis of pre-invasive alterations. These initial lesions can, in these periods, be submitted to some types of individualized treatments, avoiding the malignant neoplasia that, in general, it is invasive and lethal. The development of new methods for diagnosis is necessary. This work considers a way of images processing through tools of segmentation of digital colposcopy images. Morphological operators were applied to segment acetowhite and mosaic image data. The proposed methodology aimed at to assist in the identification of cervical pre-cancer lesions in relation the attributes of form, size, coloration, shading and edges that they can be easily accepted for different programs, being able to be used as plus a subsidy for the investigation and diagnosis of pathologies of the inferior genital region, assisting professionals of the health area that works in this speciality. The toolbox was developed using *Mmorph* for *MatLab*.

Key words: Images processing. Colposcopy images segmentation. Cervical cancer. Colposcopy.

SUMÁRIO

RESUMO	7
ABSTRACT	8
LISTA DE FIGURAS	12
LISTA DE QUADROS	14
LISTA DE TABELAS	15
LISTA DE ABREVIACÕES	16
LISTA DE ANEXOS	17
1 INTRODUÇÃO	18
2 A TECNOLOGIA DA INFORMAÇÃO E A QUALIDADE DO DIAGNÓSTICO MÉDICO	24
2.1 Tecnologia da Informação	25
2.2 Informática em Saúde	26
2.3 O Computador como Ferramenta no Diagnóstico de Imagens Médicas	30
2.4 Processamento de Imagens Médicas	33
2.4.1 Processamento de imagem.....	34
2.5 Etapas de Processamento de Imagem Médica Digital	35
2.5.1 Aquisição da imagem ou digitalização.....	36
2.5.2 Pré-processamento ou transformação da imagem.....	37
2.5.3 Segmentação.....	37
2.5.4 Reconhecimento de padrões.....	38
2.5.5 Armazenamento e transmissão de imagens.....	39
2.6 Análise de Imagens: Morfologia Matemática e Segmentação de Imagens	40

3 O CÂNCER CERVICAL E SEU DIAGNÓSTICO	43
3.1 Epidemiologia	44
3.2 O Papel do HPV na Oncogênese Genital.....	45
3.3 Biologia e Patologia do Câncer Cervical	51
3.3.1 Anatomia	53
3.3.1.1 Junção escamocolunar	55
3.3.1.2 Metaplasia escamosa.....	56
3.3.1.3 Zona de transformação	58
3.3.1.4 Neoplasias intraepiteliais cervicais.....	60
3.4 Métodos de Diagnóstico	61
3.4.1 Citologia.....	62
3.4.2 Biologia molecular	63
3.4.3 Histologia.....	64
3.4.3.1 Lesões de baixo grau de malignidade – NIC I.....	66
3.4.3.2 Lesão de alto grau de malignidade – NIC II / NIC III	67
3.4.4 Colposcopia.....	68
3.4.4.1 Técnica colposcópica	69
3.4.4.2 Resultados colposcópicos.....	74
4 EXTRAÇÃO DE ATRIBUTOS E CLASSIFICAÇÃO	75
4.1 Implementação	76
4.2 Região Acetobranca (AB)	78
4.3 Divisão da Imagem	80
4.4 Extração de Atributos	81
4.5 Operações Morfológicas.....	82
4.5.1 Conversão da imagem e seu complemento	82
4.5.2 Transformada <i>Top-Hat</i>	84
4.5.3 Elementos estruturantes lineares	86
4.5.4 Método de <i>Threshold</i> de Otsu	87
4.5.5 Atributos de cor	90
4.5.6 Detectando os agrupamentos.....	91
4.5.6.1 <i>K-Means</i>	93
4.5.6.2 Agrupamento hierárquico	94

5	RESULTADOS	96
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	102
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	106
	ANEXOS	114

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 2.1 – Etapas hierárquicas do processamento de imagem desde a formação até a compreensão da imagem.....	36
FIGURA 2.2 – Elementos básicos para a existência de um sistema de processamento de imagem digital.....	39
FIGURA 3.1 – HPV – modelo evolutivo	46
FIGURA 3.2 – Principais co-fatores na carcinogênese genital.....	47
FIGURA 3.3 – Expressão gênica do HPV de alto risco no ciclo da infecção	49
FIGURA 3.4 – Localização da junção escamocolunar (JEC) e zona de transformação; (a) antes da menarca; (b) depois da puberdade e no início da vida reprodutiva; (c) em uma mulher na casa dos 30 anos; (d) em uma mulher na perimenopausa; (e) em uma mulher na pós-menopausa	56
FIGURA 3.5 – Visualização pela colposcopia das diferentes localizações da junção escamocolunar (JEC): (a) Jec em mulher na menarca, (b) JEC mais próxima ao orifício cervical externo (em mulheres com aproximadamente 30 anos), (c) JEC na mulher perimenopausal, (d) JEC não visível na mulher pós-menopausa	58
FIGURA 3.6 – Exame colposcópico normal e satisfatório: (a) zona de transformação madura ou metaplasia; (b) aberturas glandulares; (c) junção escamosa original; (d) epitélio escamoso original; (e) epitélio escamoso metaplásico; (f) nova junção escamocolunar	59
FIGURA 3.7 – (a) Diagrama transformação normal; (b) Diagrama esquemático da zona de transformação anormal ou atípica com displasia	60
FIGURA 3.8 – Métodos de diagnóstico de HPV.....	62
FIGURA 3.9 – Progressão histológica nos diferentes estágios das lesões intra-epiteliais até o câncer invasor.....	65
FIGURA 3.10 – Neoplasia intra-epitelial escamosa cervical de baixo grau (Região AB periorifical).....	65
FIGURA 3.11 – Exemplo de lesão de alto grau com zona de mosaico e acetobranqueamento acentuado em lábio anterior do colo	67

FIGURA 3.12 – Regiões AB em diferentes estágios das neoplasias epiteliais de colo uterino: (a) moderadamente densa na NIC I, (b) lesão densa na NIC II, (c) região AB densa e opaca na NIC III.....	70
FIGURA 3.13 – Região AB média para densa com fino mosaico (seta), observando-se em (a) bordas de delimitação interna, indicando NIC I.....	71
FIGURA 3.14 – Região AB espessa de superfície micropapilar	72
FIGURA 3.15 – No detalhe, região AB com mosaico no lábio anterior	73
FIGURA 4.1 – (a) imagem do colo do útero/cérvix aparentemente normal. (b) imagem do colo do útero após a aplicação do ácido acético	77
FIGURA 4.2 – Algoritmo empregado na classificação de células	79
FIGURA 4.3 – Tipos de Pré-processamento de Imagens.	81
FIGURA 4.4 – Imagem original e sua imagem correspondente em níveis de cinza.....	83
FIGURA 4.5 – Imagem em níveis de cinza e seu complemento correspondente	83
FIGURA 4.6 – Representação geométrica da operação de <i>top-hat</i>	85
FIGURA 4.7 – Imagem complementar e o resultado da operação <i>top-hat</i>	86
FIGURA 4.8 – Família de elementos estruturantes lineares	86
FIGURA 4.9 – Imagem limiarizada pelo método de Otsu	89
FIGURA 4.10 – Esqueleto da imagem limiarizada pelo método de Otsu.....	89
FIGURA 4.11 – Relação entre o modelo RGB e o modelo YCbCr.....	91
FIGURA 4.12 – Resultados do método de agrupamento de <i>K-means</i>	93
FIGURA 4.13 – Dendrograma e resultados dos agrupamentos em mosaico e não-mosaico conforme o algoritmo desenvolvido	95
FIGURA 5.1 – (a) Imagem original, (b) máscara da região AB e (c) região AB multiplicada pelos dados da imagem	98
FIGURA 5.2 – Seção mosaico da imagem original	99
FIGURA 5.3 – Região contendo padrões mosaico	99
FIGURA 5.4 – Resultados dos agrupamentos em mosaico e não-mosaico conforme o algoritmo desenvolvido.....	100
FIGURA 5.5 – Imagens da região AB utilizadas como teste para a ferramenta de auxílio ao diagnóstico para a segmentação e classificação das áreas em mosaico e não-mosaico	101
FIGURA 5.6 – Representação 2D da média Y e dos valores das densidades dos <i>pixels</i> das bordas para as imagens de exemplo da figura 5.5 respectivamente	101

LISTA DE QUADROS

QUADRO 2.1 – Evolução cronológica das aplicações do computador na medicina (SIGULEM, 1997)	31
QUADRO 3.1 – Tipos de HPV e suas características.....	51
QUADRO 3.2 – Comparação entre métodos de detecção de genomas de HPV.....	64

LISTA DE TABELAS

TABELA 5.1 – Média dos valores Y para os valores de densidade para os <i>pixels</i> da borda para cada seção da imagem 5.1.....	100
---	-----

LISTA DE ABREVIATÖES

AB	Região de acetobranqueamento.
ASCCP	<i>American Society for Colposcopy and Cervical Pathology.</i>
ASC-US	<i>Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance.</i>
HPV	<i>Human Papillomavirus.</i>
JEC	Junção Escamocolumnar.
DST	Doenças Sexualmente Transmissíveis.
GL	Níveis de cinza.
HSIL	<i>High-grade Squamous Intraepithelial Lesions.</i>
LSIL	<i>Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions.</i>
NIC	Neoplasia intra-epitelial.
PIGS	Grupo de processamento de informação multimídia – UFSM.
RGB	<i>Red, Green, Blue.</i> Corresponde a um tipo de modelo de cor, que trabalha com canais vermelho, verde e azul.
SAD	Sistema de Apoio à Decisão.
SBIS	Sociedade Brasileira de Informática em Saúde.
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais.

LISTA DE ANEXOS

- ANEXO A** – Resultados colposcópicos pela Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia (2002) 115
- ANEXO B** – Manejo das mulheres com lesões intra-epiteliais escamosas de baixo e alto grau – ASC-US (segundo a Associação Americana de Patologia do Colo do Útero) - 2002..... 119

1 INTRODUÇÃO

As taxas de câncer do trato genital inferior na mulher representam um desafio aos profissionais da área de saúde e à saúde pública em nosso país, sendo, reconhecidamente, um tema de saúde prioritário em todo o mundo.

Este desafio é ainda maior nos países subdesenvolvidos, onde as conseqüências sócio-econômicas são desastrosas, sobretudo resultantes da falta de investimento em novos métodos de detecção e controle do câncer do trato genital inferior.

A população de baixo nível sócio-econômico é aquela em que os fatores de risco, ou seja, os co-fatores são em número maior. Os fatores de risco para o câncer do trato genital inferior feminino e masculino são vários, incluindo Vírus do Papiloma Humano (HPV)¹ e outras doenças sexualmente transmissíveis (DST), promiscuidade, início precoce da vida sexual, multiparidade, entre outros. Dentre esses, a infecção pelo HPV é relacionada diretamente com a progressão da patologia maligna.

HPV é uma doença sexualmente transmissível freqüente, atingindo a média mundial de 500 mil novos casos a cada ano. No Brasil os índices demonstram a média de 40 mil casos novos ao ano. Somente na região Nordeste do país junto com a África representam as maiores taxas de novos casos e de mortalidade no mundo. No Recife, segundo o Instituto Nacional do Câncer, a taxa de incidência de novos casos ao ano é de 90/100.000 mulheres/ano, enquanto na Finlândia, país de menor incidência de câncer, as taxas atingem 2,6/100.000 novos casos ao ano.

As infecções determinadas pelo HPV estão relacionadas com mais de 90% dos tumores malignos e lesões precursoras cervicais, pois contêm o material genético de alguns tipos desses vírus, reforçando o seu papel na indução dessas neoplasias.

¹ HPV- *Human Papiloma Vírus* ou papilomavírus humano - será usada a abreviatura durante o trabalho.

A detecção precoce é lema mundial, pois o câncer de colo uterino é um dos únicos cânceres que tem como ser diagnosticado em alterações pré-cancerígenas, lesões essas denominadas neoplasias intra-epiteliais. Nesses estágios, elas podem ser submetidas a vários tipos individualizados de tratamento, evitando a neoplasia maligna.

Vários métodos diagnósticos para avaliação das lesões e diagnóstico do HPV são usados. O HPV pode persistir no organismo por muitos anos, latente ou provocando lesões assintomáticas. A pesquisa de infecção pelo HPV, o mais freqüente fator de oncogênese, pode ser feita por citologia, colposcopia, histologia e biologia molecular.

O método de triagem mais usado e reconhecido mundialmente é o chamado *Papanicolaou smears* ou citologia de *Papanicolaou* (SANKARANARAYAN, 2003), que consiste na raspagem do colo uterino para coleta de células cervicais, sendo um exame subjetivo e com resultado falso-negativo estatisticamente elevado.

Faz-se necessária a ampliação do uso dos métodos diagnósticos como, por exemplo, a colposcopia, sendo ainda, um método de difícil acesso econômico e técnico à população. Seu uso mais freqüente foi limitado desde seu surgimento em 1925 (WRIGHT, 1993), pois sua realização necessitava de aparelhos de alto valor econômico, profissionais especializados para avaliação e tempo para análise. A colposcopia digital traz uma nova perspectiva de simplificação do método.

Desse modo, a possibilidade de expandir o acesso do método de diagnóstico colposcópico às localidades possuidoras de população potencialmente necessitadas deve ser questionada e futuramente aplicada.

Os recursos tecnológicos ampliam constantemente o diagnóstico de algumas enfermidades. Ao exame clínico, associam-se vários métodos de imagem para precisão diagnóstica. Enfatizam-se a detecção e o acompanhamento das lesões de colo uterino, em virtude da utilização de pesquisas na área de imagens médicas. Após o uso da colposcopia digital há um decréscimo de erros e uma análise mais específica da região do colo uterino.

O aperfeiçoamento tecnológico e o desenvolvimento permanente ocorrem no processamento de imagens, tanto na aquisição, correção, melhoramento, transformação, compressão, quanto na análise visual e estatística, como também

no armazenamento e na transmissão de imagens e dentro desta área associado a medicina é que se alicerça o objetivo desta dissertação que é aplicar métodos de processamento de imagem, pela segmentação da mesma e uso de operadores morfológicos.

A introdução desse estudo é realizada no capítulo 1, onde se demonstra que o diagnóstico por imagem é necessidade dentro da Medicina e em diversas outras áreas, tais como a Odontologia, Fisioterapia e outras áreas afins.

A tecnologia da informação e a qualidade do diagnóstico médico são discutidas no capítulo 2, no qual demonstramos a grande importância da inter-relação entre áreas diversas como a Ciência da Computação, Engenharia e Medicina.

A metodologia usada para o processamento de imagem é descrita demonstrando que a segmentação tem a finalidade de extrair regiões de interesse da imagem para uma melhor análise após sua individualização.

O capítulo 3 refere-se ao câncer cervical, ao HPV, aos fatores de risco, a anatomia do trato genital inferior e os métodos diagnósticos através das características colposcópicas. Descreve-se a realidade brasileira e mundial, demonstrando a importância de conscientização dos profissionais de diversas áreas. Aborda-se o estudo sobre a anatomia do trato genital inferior feminino, a evolução da infecção pelo vírus do HPV e seus diferentes fatores de risco para persistência e evolução neoplásica. Destaca-se o conhecimento do HPV como moléstia sexualmente transmissível e relacionada diretamente ao câncer. Mostra-se que as mulheres de baixa renda, ou de países de situação economicamente inferiores são, em geral, captadas tardiamente ao programa de prevenção. Essa situação se agrava ainda entre as mulheres mais jovens e as multíparas.

A anatomia, as regiões anatômicas de risco, os diferentes tipos de lesão pré-cancerígenas com a definição das lesões de baixo e alto risco (ASC-US) (CHAPMAN, 1995), a técnica colposcópica e os resultados colposcópicos, são usados para explicar o fundamento do trabalho proposto e também descritos neste capítulo.

No capítulo 4 são apresentados a extração de atributos e sua classificação; os métodos usados para desenvolver uma ferramenta de imageamento que sirva para

localização de regiões de interesse, ou seja, regiões de risco para o câncer de colo do útero. As características dessa região detiveram-se no acetobranqueamento e no mosaico, pois demonstram de forma clara o relacionamento com lesões intra-epiteliais de baixo e alto grau.

Após a identificação da região acetobranca (AB), que é uma área de aparência de placa de cor esbranquiçada, foi aplicada uma série de operações morfológicas, o método de *Threshold de Otsu* e a rotação linear de elementos estruturantes (SOILLE, 2003) para determinar o padrão do tecido dentro da região AB. Após esta etapa foram usados agrupamentos baseados na cor e nos atributos geométricos. Esse conjunto de ferramentas foi desenvolvido usando o *Mmorph* para o *MatLab*.

O resultado da análise da metodologia é apresentado no capítulo 5, onde operadores morfológicos foram aplicados para segmentar os dados da imagem acetobranca² e mosaico³ à colposcopia. Assim, a região AB foi definida e, segmentada em regiões menores para o processamento; nas quais foi aplicada a extração de atributos de cor e geométricos. Logo após com a aplicação de operadores morfológicos, observou-se que a maioria das densidades dos *pixels* da borda em média para cada seção é menor para os *pixels* mosaico do que para os *pixels* de não mosaico.

As considerações finais são realizadas no capítulo 6, demonstrando que o resultado da análise realizada no capítulo 4 pode ser associado a outros estudos para auxílio ao médico especialista na realização de uma colposcopia rápida, reproduzível e confiável, determinando imagens de risco para o câncer de colo uterino e tipo de tratamento a ser adotado.

O exposto apresenta a necessidade de compreensão da diferenciação das áreas de epitélio escamoso e epitélio colunar e suas transformações. Na área de transformação celular é necessária uma avaliação mais específica, pois constitui a região de 95% das neoplasias. As áreas acetobranças e suas características vasculares como lesão cervical e o seu estudo evolutivo é extremamente útil no seguimento das lesões intra-epiteliais de baixo e alto grau.

² Região AB - Área de aparência de placa, esbranquiçada, localizada no colo uterino, apresenta relação direta com lesões pré-cancerígenas e câncer.

³ Área de alterações vasculares relacionadas diretamente com lesões a esclarecer.

A possibilidade de melhora na aquisição das imagens colposcópicas, sua simplificação, bem como a ampliação da transmissão dos dados clínicos e das imagens à distância poderão facilitar a realização de estudos multicêntricos, que trariam a possibilidade de diagnósticos em regiões distantes, de difícil acesso ao especialista, ou seja, envio de imagens coletadas em locais de infra-estrutura médica precária para locais onde há o especialista para orientar.

Portanto, este trabalho pretende propor e contribuir para simplificação da avaliação das imagens colposcópicas, usando métodos disponíveis e desenvolvendo outros novos na reconstrução e segmentação da imagem e no reconhecimento de padrões de textura, cor e tonalidades.

Futuros trabalhos são necessários para permitir o uso do colposcópico de forma mais simples e precisa, expandindo sua aplicação em locais de condições sócio-econômicas e culturais inferiores, nos quais há maior incidência de câncer de colo uterino. Este estudo abre a possibilidade de investigação de novos marcadores ou operadores digitais de atipias epiteliais, incorporando um sistema para auxílio na segmentação das zonas de transformação, especificamente nas zonas de lesões acetobranças e mosaico, que permita realizar um diagnóstico simplificado.

Há também a necessidade de novos estudos para facilitação e agilização de um exame que em tempo real é desconfortável e demanda muito tempo do especialista, além de termos a dificuldade de profissionais habilitados e em locais e maior risco.

Não temos como não pensar em ampliação da qualidade, diminuição de custos e também na diminuição de arquivos médicos após a simplificação do método, de sua acessibilidade e expansão.

2 A TECNOLOGIA DA INFORMAÇÃO E A QUALIDADE DO DIAGNÓSTICO MÉDICO

2.1 Tecnologia da Informação

A ciência médica tem como base a formação de profissionais para tomada de decisões importantes, com muitas variáveis e situações, nas quais, o tempo é fundamental. Com um conjunto de dados, objetivos e técnicos, um médico deve estabelecer um diagnóstico correto, planejar terapias imediatas e eficientes, analisar sinais e imagens evolutivas, entre vários outros fatores, exigindo-lhe uma constante atualização profissional.

A tecnologia da informação tem contribuído muito com a Medicina. Constitui-se em um sistema de apoio com repercussões na tomada de decisões e na aplicabilidade da tecnologia nos métodos de diagnóstico e de conhecimentos específicos da área. Com isso, tem-se uma significativa melhora na qualidade do trabalho profissional, dada sua rapidez, aprimoramento técnico e novas condições de assistência em saúde.

Neste sentido, o diagnóstico por imagem é um serviço tecnológico que tende a ser uma ferramenta imprescindível de trabalho, como já são os vários serviços via Internet, tais como as cirurgias realizadas à distância, usuários domésticos questionando sobre patologias, entre outros. Todas essas inovações indicam que não somente os médicos, mas, também a população, de um modo geral, acompanha tais inovações e delas se beneficiam.

Retomando Sigulem (1998), as novas tecnologias da informação são o produto do ambiente sócio-cultural dentro do qual elas se desenvolvem e dos sistemas substantivos e estratégicos destes ambientes. O termo tecnologia da informação, em seu sentido amplo, compreende toda a tecnologia concernente à coleta, armazenamento, processamento, uso, comunicação, transmissão e atualização de qualquer forma e tipo de informação, independentemente de suas técnicas de suporte.

Desta forma, a tecnologia da informação inclui todas as tecnologias relacionadas à documentação, processamento de dados, ciência da informação, tecnologias de computação, robótica, inteligência artificial, comunicação, tecnologias espaciais, bem como todas as tecnologias relacionadas ao processamento de sinais gráficos e audiovisuais.

2.2 Informática em Saúde

Na área de saúde, a informática é definida a partir de duas visões. No Brasil, segue-se a norma da Sociedade Brasileira de Informática em Saúde (SBIS), que preconiza o termo "saúde" e não o termo "médica", sendo, portanto, escolhido o termo "Informática em Saúde" para ser usado neste trabalho, substituindo o termo Informática Médica⁴. A SBIS considera que o uso desse termo é mais abrangente, pois engloba a medicina, a enfermagem, a odontologia, a área farmacêutica e demais áreas afins.

Degoulet; Fieschi⁵ abordam essa nova ciência, da seguinte forma:

Se um grupo de médicos, cientistas da área de computação ou cientistas de outras disciplinas fosse questionado sobre o que é informática médica, não haveria uma resposta única. Alguns apontariam exemplos concretos, considerando as aplicações na área da computação médica como um conjunto de técnicas e ferramentas. Outros enfatizariam a tecnologia propriamente referida, seu progresso nos anos recentes ou as perspectivas futuras. Essas respostas descrevem a ponta do iceberg, posto que se referem a computação médica apenas por suas aplicações e técnicas.

Na medicina a tecnologia da informação já é uma disciplina curricular em várias universidades e faculdades. Com esta função, ela é concebida como um suporte para interpretação e elaboração de hipóteses, assim como de diagnósticos.

A ciência de gerenciar a informação médica está na base da medicina. Vários autores questionam os impactos culturais e sociológicos da introdução das

⁴ Em algumas citações usa-se ainda este termo, por ser o original do autor.

⁵ Disponível em: <www.sbis.org.br>. Acesso em: 20.mar.06.

tecnologias da informação na organização do sistema de saúde e no processamento da informação e sua segurança.

De acordo com Sigulem (1997):

Informática médica é uma ciência que, a exemplo de outras disciplinas, como a biologia molecular ou a neurociência, tem raízes na história e nas idéias da teoria da informação. É caracterizada por seu objeto (medicina) e seus métodos (os de gerenciamento de informação). Informática médica evoca outras disciplinas, como a matemática, a estatística, a lingüística e a ciência da cognição ou filosofia. É bem adequada à abordagem experimental: sugestão de hipótese; modelagem; experimentação, freqüentemente na forma de desenvolvimento ou implantação de programas ou protótipos de sistemas de informação; avaliação; validação; e, por fim, generalização do processo.

O gerenciamento da informação na área de saúde é cada vez mais amplo, com o uso racional e hierárquico da diversidade de métodos de investigação e tratamentos. Ele oferece um adequado suporte ao paciente, quando há maior inter-relacionamento entre os profissionais de diferentes áreas.

A informática é um agente indispensável para a descentralização e a integração. Ela ajuda a superar as limitações humanas de memória ou do processamento de informações. Neste caso, gerenciar complexos objetos médicos, como sinais ou imagens, reconstruir imagens, otimizar a dosagem de certos medicamentos e gerenciar grandes bases de conhecimento médico.

Com a implementação das redes de comunicação, a informática em saúde ajuda a trazer o médico para mais perto do paciente. A telemedicina oferece serviços como o prontuário eletrônico do paciente, o uso de sistemas especializados e a possibilidade de realização de trabalho cooperativo.

Portanto, um objetivo fundamental da informática em saúde é o de colocar à disposição do médico a informação, onde e quando ela for necessária, tornando-se, progressivamente, cada vez mais difícil praticar a medicina sem o auxílio das tecnologias da informação.

Neste sentido, Blois; Shortliffe (1990, *apud* SIGULEM, 1998, p.60), afirmam que:

A informática médica é um campo de rápido desenvolvimento científico que lida com armazenamento, recuperação e uso da informação, dados e conhecimento biomédicos para a resolução de problemas e tomada de decisão.

Há múltiplas aplicações da informática em saúde: os Sistemas de Apoio à Decisão (SAD); a utilização de computadores com *software* educacional e ferramentas multimídia, que possibilitam aulas com recursos audiovisuais atrativos, melhorando a qualidade das informações e permitindo uma abordagem do conteúdo com uma maior integração de seus aspectos multidisciplinares; o prontuário eletrônico do paciente e a transmissão de dados médicos entre centros remotos, com utilização de sistemas adequados de áudio e vídeo.

Na área de formação dos profissionais médicos, segundo Chao Lung Wen (2002)⁶, há uma tendência de convergência de profissões em prol da saúde. Para ele:

Os profissionais de tecnologia da informação e ciências da computação são importantes para viabilizar os portais de aquisição de informações e obtenção de segunda opinião médica. Refere-se ainda à criação de soluções para facilitar o tráfego, o acesso e o armazenamento de dados médicos (prontuários eletrônicos, redes digitais, bancos de dados).

À atividade médica, cabe processar as informações presentes nas imagens obtidas pelos suportes tecnológicos. A obtenção e o registro de informações sobre o paciente, as consultas aos seus colegas de profissão, a pesquisa de literatura científica específica, o planejamento de procedimentos diagnósticos, as estratégias de tratamento, a interpretação de resultados de laboratório e os estudos radiológicos ou a condução de estudos epidemiológicos devem ser cada vez mais desenvolvidos e expandidos.

Disto decorre, também, uma adequada política de saúde a ser desenvolvida pelos prestadores de serviços, tanto pelos particulares quanto pelos públicos. Ela dependerá primordialmente dessa tecnologia de informação aplicada aos serviços de saúde.

⁶ Disponível em: <www.informaticamedica.com.br/default.asp>. Acesso em: 11.abr.06.

Os modos de apoio tecnológico de que dispõe o profissional da área da saúde, hoje em dia, podem ser acessados, via internet, em qualquer lugar do mundo. Assim, pode-se afirmar que os SAD têm por objetivo fornecer dados aos médicos, para que os mesmos possam aprimorar suas tomadas de decisões, tendo ao seu dispor um conhecimento cada vez mais especializado.

Esses SAD se classificam de acordo com as funções que desempenham: ferramentas para o gerenciamento de informações, que são aquelas que se destinam a organizar e facilitar a recuperação da informação médica; ferramentas para a focalização de atenção, as que monitorizam dados, através de emissão de alertas como, por exemplo, os sistemas de laboratório clínico que emitem alertas na presença de valores discrepantes daqueles esperados; sistemas de interação na prescrição de medicações, que são capazes de dar sinais de alerta quando ocorre incompatibilidade medicamentosa, entre outras funções.

Uma demanda dos SAD é a unificação das informações, formando um banco de dados dos pacientes, no qual se tem sua história clínica e até mesmo relatórios dessa história, via Internet. Outra aplicação deste SAD tem sido feita em leitores de ondas curtas para avaliação de sinais biológicos básicos, como frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA), eletrocardiograma (ECG), que são cuidadosamente analisados pelo sistema básico de entrada e saída de sinais vitais. Existem outras formas de aplicação médica tais como analisadores das imagens radiológicas, programas de prescrição e interação de drogas, avaliando as informações do paciente e realizando a sugestão diagnóstica.

Porém, esses sistemas de apoio à decisão precisam contar com outras áreas de conhecimento, necessitam de dados estatísticos para análise da decisão e solução dos problemas em diagnósticos, bem como um maior desenvolvimento dessas técnicas diagnósticas, para que possam definir as características das diferentes enfermidades e conduta frente a essas.

Também, neste sentido, é importante o acompanhamento das mudanças na tecnologia do *hardware* e do *software* tornando as máquinas cada vez mais rápidas e mais fáceis de serem utilizadas, além da ampla utilização das redes de comunicação visando à integração dos sistemas e das estações médicas de trabalho que visam agrupar todas as ferramentas que o usuário necessita de uma forma

totalmente transparente a ele. Como exemplo, tem-se o uso do sistema *Attending*⁷, projetado para criticar planos de anestesia e o *Oncocin*⁸, projetado inicialmente como um sistema de consulta e depois adaptado para criticar planos de quimioterapia (COSTA *et al.*, 1999).

Os SAD também podem ser caracterizados pela forma como a orientação é oferecida. Todos os sistemas citados até agora são passivos, isto é, eles aguardam que o usuário vá consultá-los. No entanto, há sistemas embutidos dentro de outros sistemas que manuseiam dados, tais como os de gerenciamento de informações, que atuam mesmo na ausência de solicitação. Como exemplo, o Sistema *Help* - um sistema integrado de informação hospitalar, desenvolvido em Utah, nos EUA, que emite avisos e alarmes na presença de dados anormais em exames de laboratório, de terapia medicamentosa e de estudos radiológicos.

O uso das informações que necessitam ser manipuladas pelo médico, para um adequado processo de diagnóstico e tratamento do paciente, vem se intensificando. Além disso, hoje é certo que o adequado uso dos sistemas de computação respalda os SAD. Com isso, aumenta-se a qualidade do cuidado oferecido ao paciente, tornando imperiosa a constante atualização técnica. O uso desses sistemas demonstra a importância da associação de áreas como a Ciência da Computação e a Medicina.

2.3 O Computador como Ferramenta no Diagnóstico de Imagens Médicas

A proposta mais antiga de utilização da computação na área médica data de 1959, quando Ledley; Lusted (1985) sugeriram o desenvolvimento de sistemas que pudessem auxiliar os médicos na tomada de decisão.

⁷ Sistema computacional usado nos Estados Unidos para auxílio aos anestesistas no controle das medicações anestésicas.

⁸ Sistema informatizado para orientação de uso e interação das medicações oncológicas durante as quimioterapias.

De acordo com Otto Rienhoff, atual presidente da *International Medical Informatics Association* (IMIA), os precursores da área na Europa foram Wagner, em Heidelberg e Reichertz, em Hannover (Alemanha), Grémy, em Paris (França), Anderson, em Londres (Inglaterra) e Peterson, em Estocolmo (Suécia). O professor Peter Reichertz foi um dos primeiros a escrever, na década de 70, sobre a importância da informática médica na pesquisa e na qualidade do currículo médico. Também é de Reichertz a visão sobre as mudanças que aconteceriam na relação entre o médico e o paciente (RIENHOFF, 1997).

No Quadro 2.1 tem-se uma visão temporal das aplicações da tecnologia de informação na área da medicina.

Aplicações	1950	1960	1970	1980	1990
de Dados	Pesquisa	Protótipo	Maturidade	Refinamento	Distribuição
de Informações	Conceitos	Pesquisa	Protótipo	Maturidade	Disseminação universal
de Conhecimento	Conceitos	Conceitos	Pesquisa	Protótipo	Maturidade

Quadro 2.1 – Evolução cronológica das aplicações do computador na medicina (SIGULEM, 1997).

As representações visuais de uma imagem cumprem um papel importante na vida das pessoas e podem ser comprovadas desde a pré-história, através de pinturas nas cavernas. Desse período até o momento atual com o advento de novas tecnologias da informação, o uso da imagem e de ferramentas para sua modificação, tem crescido substancialmente, aumentando sua abrangência e elevando sua rapidez e acesso.

Definir a palavra imagem é uma tarefa difícil. Do ponto de vista da computação, pode-se dizer que uma imagem contém uma imensa quantidade de informações e que um observador humano a interpreta global e qualitativamente. Por exemplo, na área da ótica, uma imagem é um conjunto de pontos que convergem num plano; mas, de forma abstrata, uma imagem é um suporte para que se realizem trocas de informações. Uma imagem também pode ser uma organização de dados sob a forma bi-dimensional (matriz).

Uma imagem digital, aquela que pode ser manipulada por um computador, pode ser considerada como sendo uma matriz, cujos índices de linhas e colunas

identificam um ponto na imagem e o seu correspondente valor do elemento da matriz identifica o nível de cinza naquele ponto. Cada ponto da imagem digital é chamado de *pixel* e é a menor unidade gráfica de uma imagem matricial. O tamanho e a quantidade de *pixels* de uma imagem é que determinam o seu grau de resolução (GONZALEZ, 1993).

Assim, a qualidade de uma imagem digital depende basicamente de dois fatores: da amostragem da imagem, ou seja, da quantidade de pixels que ela possui e da quantidade de níveis de cinza (quantização) com que a imagem foi digitalizada. Logo, quanto maior a amostragem e a quantização de uma imagem, melhor será a sua qualidade.

Uma área da Computação/Engenharia muito utilizada no auxílio ao diagnóstico por computador é a área de Processamento de Imagens. Desde 1964 até hoje, o crescimento desta área tem sido grande. No Brasil, ela começou a crescer e a ter interesse dos pesquisadores somente na década de 60 (HOGARTH, 2006).

O uso do computador no auxílio ao diagnóstico médico tem se tornado comum nos últimos anos devido à evolução dos modernos equipamentos de informática que muito contribuem para isso. Alguns diagnósticos médicos podem ser prejudicados quando exames radiológicos, por exemplo, possuem baixa qualidade das imagens. É muito importante a realização de testes de controle de qualidade nos equipamentos de raios X para que esses possam ser utilizados e contribuam o melhor possível na aquisição das imagens.

Outro ponto a ressaltar é que o computador é utilizado para auxiliar o médico em um diagnóstico e não para substituí-lo. O resultado fornecido através do emprego de uma técnica computacional consiste em mais um subsídio diagnóstico para o médico na investigação de uma patologia.

2.4 Processamento de Imagens Médicas

Técnicas de processamento de imagens são métodos computacionais capazes de melhorar uma informação visual para a análise e interpretação humana. São considerados procedimentos pelos quais as informações contidas na imagem podem ser manipuladas, normalmente restabelecidas, para aperfeiçoá-las e melhorar o aspecto visual das características estruturais de imagem.

Essas aplicações dos métodos de processamento de imagens digitais podem ser encontradas nas mais diversas áreas do conhecimento como medicina, física, biologia, aplicações industriais, entre outras.

Pode-se destacar na física e em áreas correlatas, técnicas computacionais para realçar imagens de experimentos. Na Medicina, as aplicações de técnicas de processamento de imagens são muito amplas. Cita-se a melhoria do contraste de uma imagem de raios X para facilitar a sua interpretação (SIGULEM, 1998). Outro exemplo é a quantificação de dimensões de áreas de angiogênese de seções histológicas do tecido.

Algumas técnicas de processamento de imagens são muito utilizadas em imagens radiológicas pelo fato desse tipo de exame produzir uma imagem em duas dimensões da região do corpo do paciente em estudo, facilitando a sua visualização em um monitor de computador. A imagem é digitalizada e transferida para ele. Essas técnicas são empregadas para separar ou selecionar regiões de interesse da imagem, classificá-la e aperfeiçoá-la, facilitando o diagnóstico médico. Pode-se citar aqui as técnicas de realce de imagens, que têm por objetivo processar uma imagem e realçar certas regiões de interesse de modo que o resultado seja mais apropriado à uma aplicação específica do que a imagem original.

O avanço de aparelhos e tecnologias na aquisição de imagem para diagnóstico médico demonstra as necessidades de tratamento de imagens para esse tipo de informação. Tal tratamento engloba os problemas de registro ou de aquisição da imagem, seu armazenamento, estudo e análise com objetivo de determinação de características e medidas que dependem da região e da necessidade ou não de verificação de volume.

Em todo processamento de imagem médica é necessário responder às questões próprias do processamento, da análise e da interação com os processos envolvidos na geração de imagens. O processamento da imagem, na medicina, pode envolver vários temas como: melhoria e registro das imagens, segmentação, compressão, armazenamento de imagens e de vários dados relacionados, comunicação de dados e imagens, visualização de estruturas, modelagem e análise de estruturas, simulação de comportamento de estruturas devido à manipulação, movimento, interação e interdisciplinaridade.

Em imagens médicas, segmentação é um processo necessário para a extração de características, medidas de imagem e, normalmente, a produção do processo é um grupo de elementos pré-classificados, com regiões de tecido, limites de tecido, número e tipos de células.

2.4.1 Processamento de imagem

O processamento de imagem ocorre através de uma série de processos de aquisição, correção, melhoramento, transformação ou compressão da imagem, que surgiu a partir da teoria de processamento de sinais. O melhoramento das imagens é um dos objetivos do seu processamento. Para tanto,

O processamento da imagem está tornando-se uma parte da ciência cada vez mais especializada, sendo uma ferramenta científica básica em áreas como astronomia, sensoriamento remoto, engenharia elétrica e ciências da computação. Aplicações do processamento de imagem têm sido usadas atualmente para todas as ciências naturais (JÄHNE, 1993, p.15).

A representação analógica tem possibilidades infinitas de valores diferentes, distribuídos no espaço; enquanto, uma representação digital é discreta, com mudanças bruscas entre valores que são invariáveis dentro de certos limites, cuja dimensão define a unidade elementar da imagem que é chamada de *pixel*. Devido a essas possibilidades diferentes de valores a imagem analógica apresenta uma resolução espacial mais precisa que a digital.

Com os métodos de processamento de imagens há um crescimento nas vantagens da imagem digital tais como: com a resolução de contrastes e de ruídos há uma melhora da discriminação da imagem; o armazenamento das imagens digitalizadas é mais fácil; a transmissão das imagens entre diferentes centros ou estações amplia o uso e o acesso técnico. Atualmente, a análise tridimensional de imagens está em crescimento, demonstrado através de exames diagnósticos como ultra-som e ressonância magnética em 3-D (RUSS, 1998).

2.5 Etapas de Processamento de Imagem Médica Digital

O processamento de imagens digitais envolve a detecção, identificação e avaliação da medida de objetos através de técnicas que reconhecem padrões, sistemas de redes neurais e interpretação de imagens (Figura 2.1).

Estes processos e sua análise têm evoluído de forma veloz a partir do uso dos computadores digitais e métodos de captação das imagens digitais, que permitem melhores resoluções e maior capacidade de memória e velocidade dos aparelhos.

Novas técnicas podem ser exemplificadas, principalmente na radiologia médica, área de maior uso de técnicas de processamento de imagem. Na radiologia, novas técnicas tornaram possível a tomografia computadorizada, o ultra-som, a ressonância magnética nuclear, entre outros. Atualmente a grande revolução tecnológica dentro da área da Engenharia e Informática unida à Medicina são as novas imagens tridimensionais através da ressonância magnética 3-D e ultra-som 3-D.

As vantagens da imagem digital e o seu reconhecimento de padrões podem ser exemplificados na resolução de contrastes, tornando a imagem mais diagnóstica; na possibilidade da imagem ser representada de várias maneiras disponibilizando outros processos de imagem. Um uso prático na medicina deste reconhecimento de padrões é a identificação de pequenos tumores nas imagens de RX, quando fatores como perímetro, intensidade e área são analisadas e identificadas partes como sendo tecidos diferenciados, inclusive podendo classificar como um tumor ou alteração sangüínea; outro uso prático é na avaliação da resposta da quimioterapia

de tumores, quando se acompanha tamanho e características da imagem na radiologia ou na ressonância magnética.

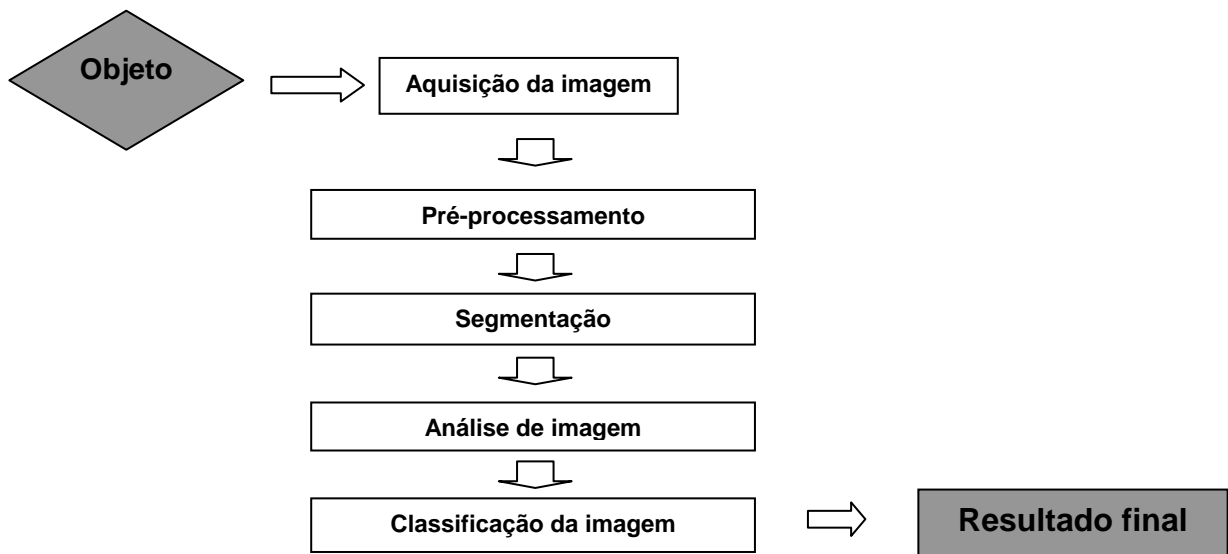


Figura 2.1 – Etapas hierárquicas do processamento de imagem desde a aquisição até a compreensão da imagem.

2.5.1 Aquisição da imagem ou digitalização

O processo de digitalização é um processo de amostragem, no qual cada *pixel* é representado por um número inteiro, proporcional ao valor do brilho e cor no ponto correspondente na imagem analógica.

Durante a projeção, a luz refletida do objeto em terceira dimensão torna-se uma imagem plana de segunda dimensão, essa imagem é convertida em pontos e cada ponto deve ser representado por um número na escala de valores de cinza, denominado *quantização*.

2.5.2 Pré-processamento ou transformação da imagem

Um problema de análise de imagem geralmente começa através do pré-processamento. Este consiste em extrair de imagens representações que possam traduzir melhor suas características. Isto é explicado pelo fato que as imagens originais são difíceis de analisar diretamente.

Após a aquisição da imagem digital são realizadas operações, conforme objetivos específicos. Esse pré-processamento é usado para o refinamento ou o melhoramento de algum aspecto da imagem, para a extração de regiões de interesse (segmentação) e para a análise destas regiões. Portanto, o principal objetivo do pré-processamento é aumentar as chances de sucesso das etapas seguintes dentro do processamento da imagem.

Existem várias formas de pré-processamento, tais como: a aplicação de filtros digitais (função de atenuar ruídos e realçar contornos); sistemas de detecção de contornos; o processo de segmentação (regiões de interesse da imagem total); o registro de imagens; a reconstrução do volume e a determinação de parâmetros mensuráveis (volume, intensidade, cor e textura) (ALMEIDA, 1998).

2.5.3 Segmentação

A segmentação é a técnica que divide a imagem nas regiões mais significativas que determinam objetos diferentes. A segmentação consiste na separação ou divisão de uma imagem em partes ou áreas diferentes, para um melhor reconhecimento de padrões ou caracterização das regiões de interesse.

A segmentação de imagens também é um passo fundamental na criação de visualizações tridimensionais na área médica. Ela é um dos temas de pesquisa mais antigos na área de processamento de imagens e, ainda hoje, continua sendo um dos campos mais férteis e de grande desafio para a área.

De acordo com Russ (1993, p.371):

Uma das etapas mais usadas no processo de reduzir imagens para informações é a segmentação: dividir a imagem em regiões que correspondam à unidade estrutural da imagem ou distinguir objetos de interesse. Segmentação é freqüentemente descrita com um processo de separação do fundo e da imagem, fazendo um processo de contraste que seleciona um tipo de detalhe e descarta o restante.

O processo de segmentação em geral não é uma etapa simples e é dependente dos fatores relacionados com a aquisição das imagens. Este processo necessita quatro condições básicas para ocorrer: os *pixels* devem pertencer à mesma região, as regiões devem ser conectadas, os *pixels* da região devem ser considerados similares e o resultado final deve incluir todas as três condições anteriormente citadas.

Segundo Gonzalez (1993, p.81):

A segmentação consiste em usar o computador para definir na imagem recortes automáticos ao redor dos objetos de interesse. A segmentação subdivide uma imagem em suas partes ou objetos constituintes. O nível até o qual essa subdivisão deve ser realizada, assim como a técnica utilizada, depende do problema que está sendo resolvido. Os algoritmos de segmentação permitem achar diferenças entre dois ou mais objetos, e distinguir as partículas umas das outras e do fundo. Esta distinção permitirá ao programa interpretar *pixels* contíguos e agrupá-los em diferentes regiões. Os algoritmos da segmentação para imagens monocromáticas são geralmente baseados em uma das seguintes propriedades básicas de valores de níveis de cinza: descontinuidade e similaridade.

2.5.4 Reconhecimento de padrões

O reconhecimento de padrões é realizado através da representação e descrição da imagem. Ele é também o processo a partir do qual são obtidos parâmetros, que podem ser usados num processo de classificação.

Essas técnicas de reconhecimento de padrões baseiam-se na existência de modelos matemáticos, como imagem binária original, dilatação com máscara 3x3, fechamento com máscara 3x3, fechamento com máscaras maiores e, mais recentemente, em técnicas de inteligência artificial.

2.5.5 Armazenamento e transmissão de imagens

As imagens digitais ocupam muito espaço de armazenamento. Por essa razão e, também, para que seja possível a transmissão de imagem de forma eficiente é importante fazer compressão das mesmas.

A possibilidade de obter as imagens médicas produzidas nos vários centros de um hospital motiva o desenvolvimento de aplicações capazes de efetuar a integração das mesmas num suporte de comunicação comum.

As técnicas de compressão de imagem são usadas para criar imagens que ocupem menos espaço, e que após uso de técnicas de descompressão resultem em outras imagens semelhantes à original, sempre observando se não pode comprometer a qualidade da imagem (Figura 2.2).

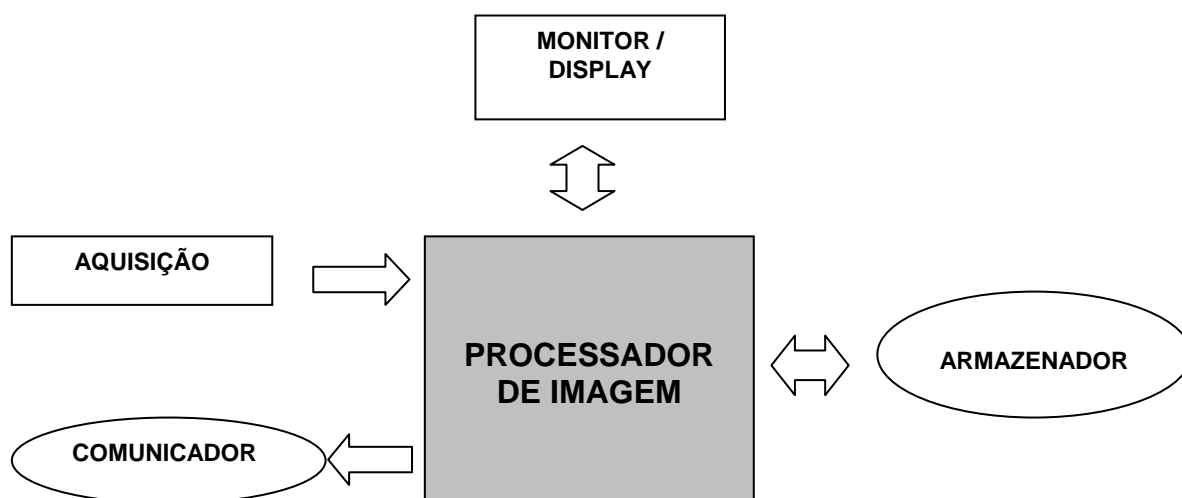


Figura 2.2 – Elementos básicos para a existência de um sistema de processamento de imagem digital

O desenvolvimento de sistemas de transmissão de imagens tem auxiliado muito os profissionais da área de saúde, exemplos como as imagens produzidas numa sala cirúrgica de um determinado hospital e sendo utilizada em outra sala do mesmo hospital ou de outro hospital distante. Situações como estas mostram como a integração de tecnologias se torna cada vez mais desejável e fundamental.

2.6 Análise de Imagens: Morfologia Matemática e Segmentação de Imagens

Vários usos de processamento e análise de imagens estão sendo estudados. A manipulação de imagens médicas exige diversas técnicas sofisticadas de processamento, que somente são possíveis devido à tecnologia da informação, permitindo a coleta, o armazenamento, a manipulação e a transmissão dos dados.

Esta dinâmica está permitindo facilitar mais acessos a técnicas consideradas pouco viáveis econômica e tecnicamente, por dependerem de profissionais experientes, pois uma das necessidades atuais é a de que sejam criados procedimentos automáticos ou semi-automáticos para a extração de informação das imagens.

O avanço nos instrumentos de aquisição de imagens para diagnóstico médico introduziu novas perspectivas em termos de tratamento deste tipo de informação. As informações médicas, adquiridas das imagens, são necessárias e têm poder de informação.

Novas aplicações na área de processamento são necessárias para que se permitam tanto a automação do processo de interpretação de imagens, aumentando a sua precisão, confiabilidade e velocidade de execução de tarefas, como a sua análise, sendo que entre elas, a segmentação de objeto é uma das operações fundamentais da manipulação de imagens em pesquisas médicas.

Alguns pesquisadores de processamento de imagens, tais como Heijmans (1995), propuseram uma teoria denominada morfologia matemática ou, simplesmente, morfologia para o tratamento de imagens (SERRA, 1994). Como área de estudo ela foi introduzida na década de sessenta na Escola Superior de Minas de Paris (SERRA, 1994). Trata-se de uma nova abordagem para resolver problemas de segmentação de imagens, na qual a imagem é dividida em partes significativas para posterior estudo, manipulação e classificação. Segundo Jähne (2000) a morfologia matemática não é somente uma teoria, mas também uma importante técnica de análise de imagem, através da qual se realiza a análise da forma e do aspecto, ou seja, da estrutura geométrica das entidades presentes em uma imagem.

Já para Heijmans (1995) a morfologia matemática fundamenta-se nos reticulados completos. Esta é uma técnica descritiva dos operadores e representa

um quadro muito amplo para o estudo e o desenvolvimento de algoritmos de análise de imagens (SERRA, 1994). Ela constrói uma estrutura morfológica que tenta eliminar operações que tratem de todos os tipos possíveis de reticulados e funções de estruturação, formando, portanto, uma estrutura baseada na teoria dos conjuntos, ou álgebra matemática da morfologia e da imagem, levando em consideração, para isso, o reticulado do *pixel*, o reticulado da imagem e o reticulado do operador (HEIJMANS, 1995).

A morfologia matemática é muito atraente para o tratamento de imagens, porque lida eficientemente com descrições geométricas, como tamanho, área, forma ou conectividade (D'ORNELLAS, 1998).

O princípio básico da morfologia consiste em extrair as informações relativas à geometria e à topologia de um conjunto desconhecido (uma imagem), pela transformação através de outro conjunto completamente definido, chamado elemento estruturante (D'ORNELLAS, 2001). Por exemplo, o conjunto de todos os *pixels* pretos em uma imagem binária descreve completamente a imagem, uma vez que os demais *pixels* só podem ser brancos.

As estruturas selecionadas podem ser extraídas da imagem através de diferentes operadores morfológicos. Jähne (2000) define que existem dois operadores morfológicos fundamentais que são a erosão e a dilatação, pois considera que os demais são baseados nestas duas combinações.

Os operadores morfológicos são divididos em básicos e avançados. Os básicos são: erosão e dilatação, gradientes morfológicos, fechamento e abertura. Os avançados são: *Top-hats*, granulométricos, operadores geodésicos, esqueletonização, alguns de reconstrução, *hit-or-miss*, filtros morfológicos e segmentação por *watershed*.

Em imagens binárias, os conjuntos em questão são membros do espaço inteiro bidimensional $2Z$, onde cada elemento do conjunto é um vetor 2-D cujas coordenadas são (x,y) do *pixel* preto (por convenção) na imagem. Imagens com mais níveis de cinza podem ser representadas por conjuntos cujos elementos estão no espaço $3Z$. Neste caso, os vetores têm três elementos, sendo os dois primeiros as coordenadas do *pixel* e o terceiro seu nível de cinza (GONZALEZ, 1993).

Novos algoritmos de avaliação de imagens similares têm sido realizados em critérios de similaridade entre pares de imagens, sendo estruturados com

características de textura e cor, podendo descrever o conteúdo da imagem. A similaridade se avalia através da extração de atributos das imagens, o que caracteriza a aplicação da análise de imagens.

A utilização desta abordagem viabiliza a documentação de uma imagem estática do tipo fotografia, pintura ou gravura qualquer, descrevendo suas propriedades, os itens da imagem e sua inter-relação. Estes métodos (descritores) permitem também identificar as associações existentes entre os objetos que compõem a imagem, permitindo sua descrição, tanto as das informações relacionadas como as do conteúdo semântico das imagens, contribuindo com uma especificação sistemática e detalhada dos elementos descritores de imagens estáticas digitais.

A definição da região é considerada a característica importante para a segmentação. Os atributos de cor também determinam o sucesso do processamento. A segmentação através da morfologia matemática das imagens coloridas tem apresentado dificuldade técnica, devido aos critérios de homogeneidade e de uniformidade.

No trabalho proposto foram definidas regiões colposcópicas com alterações relevantes para a avaliação clínica e prevenção do câncer de colo do útero. Estas regiões escolhidas estão melhor descritas no capítulo seguinte e denominam-se regiões acetobranças (AB)⁹ e áreas de mosaico.

⁹ AB – sigla para identificação da região acetobranca

3 O CÂNCER CERVICAL E SEU DIAGNÓSTICO

3.1 Epidemiologia

Em algumas regiões geográficas, como a África e o Nordeste brasileiro, a incidência do câncer do colo do útero é a mais alta do mundo (SELLORS, 2003). No Brasil, uma população em torno de 40 mil mulheres por ano desenvolve essa neoplasia (BRASIL, 2000).

Em geral, a incidência dessa neoplasia está em declínio na maioria dos países com sistema adequado de rastreamento da doença. No entanto, há previsão de elevação nas taxas da doença nos próximos anos, devido às mudanças de costumes e maior permissividade sexual (WHO, 1998).

Estima-se que 500 mil novos casos de câncer de colo uterino ocorram a cada ano no mundo. Os países de Terceiro Mundo concorrem com 85% desses casos, principalmente, pela falta de prevenção adequada. Nos países desenvolvidos, a prevenção atinge 60% a 85% da população. A Finlândia é o país com o menor índice de mortalidade pela moléstia (2,6/100.000 mulheres/ano). Japão, Canadá e Estados Unidos não estão muito longe dos índices de 3-3,5/100.000 mulheres/ano (CARVALHO, 2000).

Em nosso país, o câncer de colo uterino ocupa o primeiro lugar em frequência entre os tumores malignos ginecológicos. No Rio Grande do Sul e São Paulo, o mesmo foi superado pelo câncer mamário (BRASIL, 2003). Segundo índices do Instituto Nacional do Câncer (INCA), em 2000, há extremos de 20 novos casos/100.000 mulheres/ano, em Porto Alegre e 90/100.000 mulheres/ano, em Recife. Esses números proporcionam uma visão ampla do quão delicada é essa questão.

O câncer do colo uterino é um problema grave, que marca de forma indelével a vida da mulher, sendo o seu curso quase sempre desastroso. Nas classes sociais

favorecidas, onde o diagnóstico é mais precoce, o número de casos de câncer de colo uterino tende a ser menor. Nas classes mais baixas, talvez pela falta de informação e pela dificuldade financeira do sistema de saúde pública, o diagnóstico é sempre tardio.

Há mais de um século e meio há vinculações do câncer de colo do útero à atividade sexual; desde então, praticamente todos os fatores relacionados ao coito, sobretudo as infecções, têm sido estudados como eventuais agentes causadores da doença. No entanto, a partir de meados da década de 70, as evidências revelaram-se muito fortes no sentido de caracterizar o HPV como o agente causal dessa neoplasia.

3.2 O Papel do HPV na Oncogênese Genital

Atingindo proporções epidêmicas em algumas regiões, a infecção pelo *Papilomavírus humano* representa um autêntico desafio em termos de saúde pública, pois afeta milhões de indivíduos em todo o mundo.

Para agravar a situação, essa virose pode acometer homens e mulheres, adultos e crianças; conseqüentemente, o HPV constitui uma afecção de caráter multidisciplinar.

Segundo Chapman (1995, *apud* WRIGHT, 1995, p.9),

[...] atualmente, a infecção genital pelo *Papilomavírus Humano* é a doença sexualmente transmissível mais freqüente na população sexualmente ativa. Em 1994, o “*Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*” estimava em 500 mil a um milhão de casos novos, pela infecção pelo HPV, enquanto mencionava ao mesmo tempo 80 mil casos de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), 200 a 500 mil casos de herpes, 100 mil casos de sífilis e 800 mil casos de gonorréia. Na ocasião, os índices de HPV eram suplantados apenas por infecção clamidiana (4 milhões) e tricomoníase (3 milhões).

A história natural da infecção pelo HPV não é bem conhecida em homens (JACYNTHO, 2002). Ao contrário do que ocorre com as mulheres, não há associação expressiva entre infecção pelo HPV e tumores do aparelho geniturinário.

Assim, Carvalho (2001) refere que, no aspecto clínico, o homem deve ser visto como reservatório do vírus e agente perpetuador da infecção nas suas parceiras.

O estudo de Pereyra (2003, p.5) afirma que:

[...] em mulheres, porém, um estudo com seguimento de 12 anos revelou que mais de 65% das infecções regredem espontaneamente, enquanto apenas 14% progridem até lesões displásicas. O índice de recorrência é muito grande, e até 45% dos pacientes tratados podem manter o vírus latente.

O esquema evolutivo do HPV (Figura 3.1) ocorre primeiramente pela infecção das células basais do epitélio e das mucosas genitais, através da penetração do inócuo viral por continuidade ocasionada por microtraumatismos. Após esse processo, as lesões permanecem, regredem, progridem ou transformam-se.

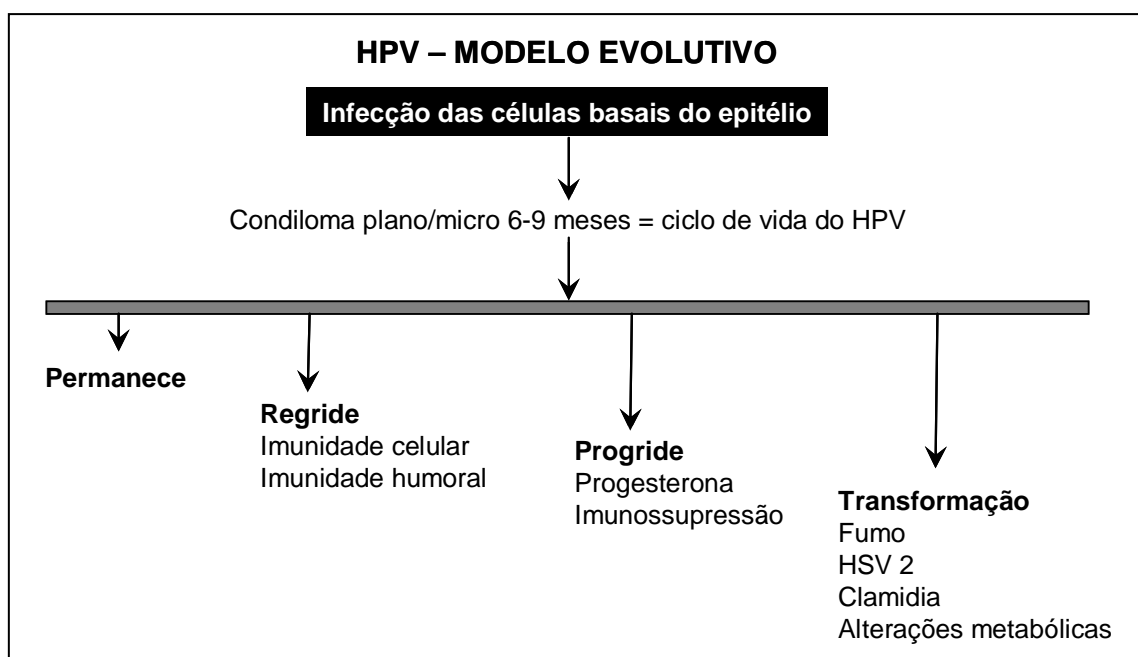


Figura 3.1 – HPV – modelo evolutivo (Fonte: RAMOS, 2004, p.132).

Os eventos do ciclo vital do HPV iniciam-se com a exposição ao vírus, sendo governados por co-fatores¹⁰, pois somente a presença do vírus não é suficiente para induzir carcinogênese genital, embora seja fator indispensável (Figura 3.2).

¹⁰ Fatores que regulam a resposta imunológica do hospedeiro.

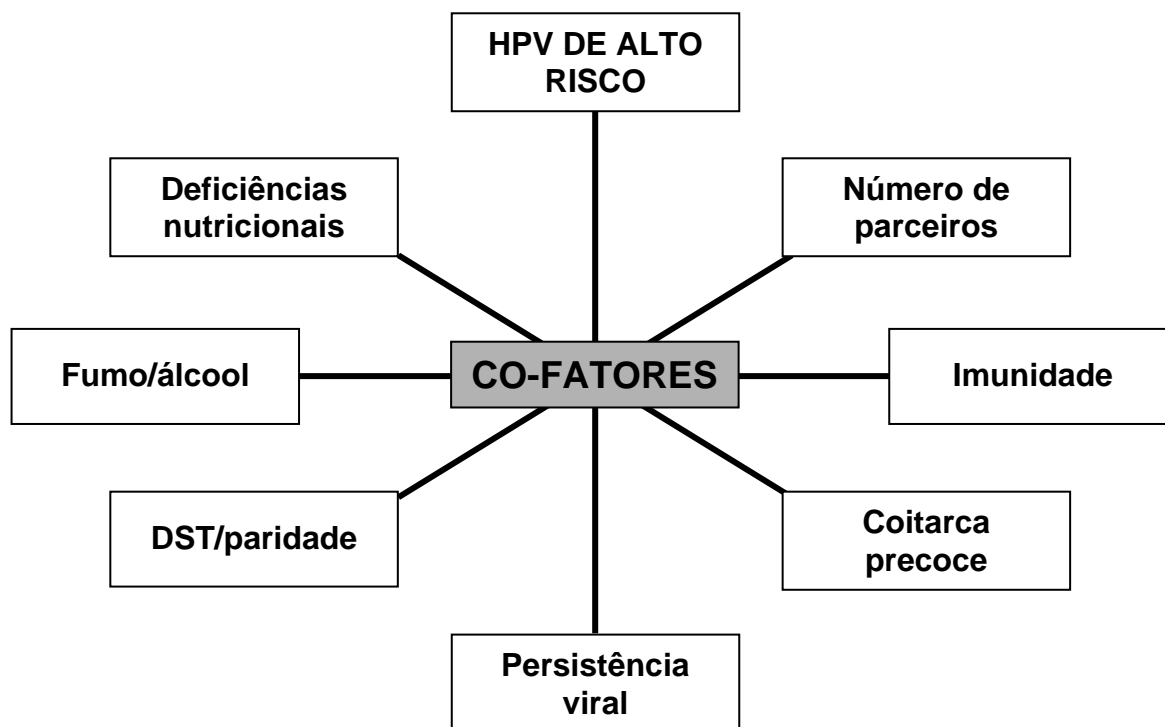


Figura 3.2 – Principais co-fatores na carcinogênese genital

Existem vários estágios de interação célula-vírus. Conforme Chapman (1995), o primeiro estágio é a fase de incubação na qual ocorre a infecção epissômica e interação célula-vírus, regulada por fatores, tais como o tabagismo, falhas do sistema imunológico e predisposição genética.

Fatores hormonais, idade precoce e circunstâncias como gravidez e o uso de contraceptivo oral, podem interagir com o HPV na progressão da infecção, passando de autocontrolada para neoplásica.

Dentre os co-fatores, a imunossupressão constitui o fator de risco mais significativo, logo o mais estudado atualmente. Sendo assim o tipo de HPV, a carga viral e sua persistência são compreendidas como marcadores importantes para o risco de câncer invasivo.

O fato de o HPV ser um vírus exclusivamente intracelular que infecta células mitoticamente ativas, como as basais e parabasais do epitélio metaplásico, justifica a origem dos carcinomas escamosos e glandulares na junção escamocolunar e dentro da zona de transformação (GOIS,1999).

Quanto mais precoce a exposição ao HPV, maior o risco de desenvolver lesão (CHAPMAN, 1995). Também a ordem na qual a infecção ocorre pode ser importante. Assim o HPV de baixo risco poderia conferir imunidade para infecções subseqüentes por HPV de alto risco (LUESLEY, 1998).

Para Sankaranarayanan (2003, p.23):

As infecções determinadas pelo *Papilomavírus humano* estão relacionadas com a etiologia do câncer de colo uterino e têm sido alvo de numerosos estudos clínicos, epidemiológicos e biomoleculares. As variáveis clássicas de risco para o câncer do colo do útero são essencialmente as mesmas atribuídas à infecção genital por HPV, sendo mais importante o número de parceiros sexuais e idade do primeiro coito.

Em torno de 90% dos tumores malignos e lesões precursoras cervicais contém o material genético de alguns tipos desses vírus, reforçando o seu papel na indução dessas neoplasias.

No momento, conhecem-se mais de 120 subtipos diferentes de HPV, contudo apenas trinta podem acometer o trato genital. A infecção por HPV está muito alastrada, ocupando o primeiro lugar dentre as DST; sua prevalência oscila entre 0,5% e 2,5% da população. Está presente tanto no carcinoma escamocolumnar e no adenocarcinoma do colo uterino como nos carcinomas de vulva e de vagina. O HPV foi encontrado por Chapman (1995) em 90% dos cânceres de colo e vagina. Segundo a série de Wright (1993), ele está presente em 50,7% das neoplasias intra-epiteliais da vulva. O porquê da disparidade, nas diferentes incidências, talvez esteja relacionado à presença da metaplasia no colo do útero ou à sua ausência nos epitélios da vulva e de vagina. A célula metaplásica seria mais susceptível do ponto de vista imunológico. Como esse tipo de célula não é visto em vagina e vulva, conseqüentemente, há menor incidência de neoplasia maligna nessas regiões do trato genital feminino.

Segundo Crum; Nuovo (1991, p.43):

O HPV é um DNA vírus epiteliotrófico que segundo autores como Bernard (1993), surgiram há cerca de 100 milhões de anos, da família *Papovaviridae*, com forma icosaédrica não envelopada, com 72 capsômeros; contendo dupla fita de DNA com cerca de 8000 pares de bases. Apresenta nove janelas de leitura (ORF), onde estão os 7 genes de

ação precoce (*early*), de E1 a E7, e 2 na atuação tardia (*late*), L1 e L2, além de uma região que controla as outras, a LCR (*large control region*).

Pode-se observar na figura 3.3 a expressão gênica espacial e temporal do HPV de alto risco no ciclo da infecção. Na camada basal, existe baixo número de cópias virais. A expressão dos genes tardios (L1 e L2) e a síntese das partículas virais ocorre nas camadas celulares mais superficiais, onde as células estão totalmente diferenciadas e não são mais capazes de se dividir. Dessa forma, as partículas são formadas no local onde podem ser transmitidas mais facilmente.

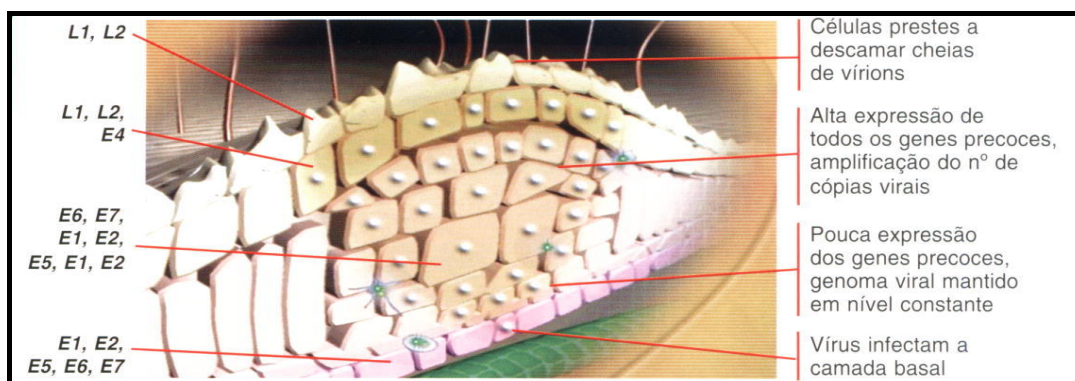


Figura 3.3 – Expressão gênica do HPV de alto risco no ciclo da infecção (Fonte: PEREYRA, 2003, p.3)

Essas características estão relacionadas aos diferentes tipos de HPV, que até o momento atual, foram descritos mais de 120 tipos diferentes. Existem os considerados de baixo risco, que são os de números 6, 11, 42, 43 e 44, de médio risco, os tipos 31, 33, 35, 51, 52, e de alto risco, os tipos 16, 18, 45, 56. Os tipos encontrados não diferem significativamente de uma região geográfica a outra, sendo o HPV-16 o tipo mais prevalente em todo o mundo, tanto em epitélios normais, quanto em neoplasias (WRIGHT, 1993).

Portanto, o ciclo do HPV na célula hospedeira é bastante complexo, pois somente alguns têm potencial oncogênico; o intervalo entre a infecção e o aparecimento da neoplasia é longo e a progressão viral necessita de co-fatores. O vírus infectante, após uma replicação episossomal, fica em estado latente por longo tempo, em alguns casos para sempre. Quando sai desse estado, o HPV pode apenas reproduzir novas partículas virais ou integrar-se ao DNA da célula

hospedeira o que ocasionaria alteração do genoma da célula e favoreceria o aparecimento da neoplasia.

Em uma replicação produtiva, a posição do DNA é sempre episomal. O HPV infecta, inicialmente, células da camada basal do epitélio, onde a infecção é seguida por nível baixo de transcrição dos genes E, e por replicação do DNA viral. Quando uma célula basal divide-se, o genoma viral está presente em cada célula-filha. Por ser limitado em tamanho e não possuir nenhuma molécula de DNA-polimerase ou qualquer outro tipo de enzima para a sua replicação, o HPV depende da célula hospedeira para gerar suas proles. Esses mecanismos ocorrem na fase S (ALANI; MUNGER, 1998).

Stanley (1994, p.121) descreve:

A reunião de virions, que são genomas desprovidos de capsômeros, e a participação dos genes tardios L, na formação de capsômeros, só acontecem nas camadas espinhosa e superficial. O porquê da síntese tardia prende-se ao fato da presença de pequena quantidade de queratina, que é a substância necessária para a síntese das proteínas do capsômero, nas camadas mais profundas. Esse evento apresenta uma alteração morfológica, com proliferação epitelial das camadas parabasal e epitelial profunda, desencadeada provavelmente por E5. Nas células da camada espinhosa e naquelas mais superficiais da camada parabasal, há ação dos genes L, que resulta no aparecimento da colicitose, isto é, degeneração nuclear, hipercromasia e cavitação citoplasmática. As mitoses estão ausentes e as células são destruídas com a liberação das partículas virais. O aspecto colposcópico é o de epitélio aceto-branco. Quando há a participação vascular do córion subjacente, forma-se o condiloma, sendo esse tipo de replicação contagiosa.

Em uma replicação transformante, a lesão inicial pode ficar estável por longo tempo ou proliferar sem controle. O HPV, associado ao pro-carcinogênio, progride até neoplasia maligna. Nessa direção, ao lado do HPV, há alguns proto oncogenes que, ativados por mutações, tornam-se oncogenes, sendo capazes de promover alterações no genoma, independentemente do vírus. São eles: família Rãs (h-RAS e k-RAS), c-myc e c-erb. Há também genes supressores de tumores; dentre eles, os que têm ação na carcinogênese genital são os RB e o P53, cujas funções são bloqueadas pelo HPV (BERNARD, 1993).

O genoma dos HPV, por razões ainda não esclarecidas, pode integrar-se ao genoma humano, chamado de via integrante. Essas características estão

relacionadas aos diferentes tipos de HPV, pois existem os considerados de baixo risco, que são os de números 6, 11, 42, 43 e 44, produtores de condilomas e neoplasias intra-epiteliais grau 1, conhecidas como lesões intra-epiteliais de baixo-grau (LIE-BG); de médio risco, os tipos 31, 33, 35, 51, 52, que induzem tanto a formação de LIE-BG como as neoplasias intra-epiteliais de grau 2 e 3, chamadas lesões intra-epiteliais de alto-grau (LIE-AG); e de alto risco, os tipos 16, 18, 45, 56 responsáveis por LIE-BG, LIE-AG, carcinoma espinocelular e adenocarcinoma invasivos (CRUM; NUOVO, 1991).

Quadro 3.1 – Relação dos tipos de HPV e suas características clínicas.

HPV 16 e 18	Tipos de HPV 16 e 18 são os grandes responsáveis pelos carcinomas cervicais, observando-se a presença de DNA viral em 60 a 20% dos cânceres respectivamente. A biologia molecular, por meio de testes padronizados e difundidos em nível comercial tem confirmado estas afirmações.
HPV 6 e 11	Tipos de HPV 6 e 11 estão relacionados a condilomas exofíticos que afetam a pele e mucosa genitais e a porção inferior da vagina, e as lesões tipo NIC I (lesões de baixo grau de malignidade). Devido a isto, são denominados tipos não-oncogênicos ou de baixo risco.
HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58 e 61	Estes tipos de HPV estão relacionados a lesões tipo NIC II e NIC III (lesões de alto grau), e são considerados vírus de alto risco ou oncogênicos.

Segundo Franco *et al.* (1999), no Brasil, para a maioria das infecções, a duração tem sido, em média, de oito meses para as infecções de baixo risco e de 13 meses para infecções causadas por vírus oncogênicos.

3.3 Biologia e Patologia do Câncer Cervical

O estudo da patologia e biologia do câncer de colo de útero tem evoluído consideravelmente. Como resultado, a terminologia das lesões pré-invasivas vem apresentado varias modificações, algumas, inclusive, resultando em confusões para clínicos e patologistas. As lesões pré-cancerígenas têm sido reconhecidas desde 1886, quando Sir John Williams observou a presença de anormalidades epiteliais não invasivas, adjacentes a lesões de carcinoma invasivo escamoso do colo, mas foi

em 1900, por Cullen (WRIGHT, 1993), que estas alterações intraepiteliais foram estudadas e relacionadas com cânceres invasivos adjacentes. No entanto, foi em 1925, quando Hans Hinselman inventou o colposcópico, que foi lentamente aceita a técnica colposcópica nos países como Estados Unidos e Canadá, iniciando uma nova etapa no estudo da evolução das lesões pré-malignas do colo uterino e diagnóstico de outras patologias infecciosas.

A partir de então têm sido estudadas várias formas de diagnóstico de lesões de colo uterino e de suas simplificações. A técnica citológica de Papanicolaou (*Pap smears*)¹¹ é o exame de escolha como triagem para o câncer de colo mundialmente eleito, mas tem muitas limitações, pois não prediz a significação de graus da lesão presente na paciente com um exame anormal. *PAP smears* oferece somente um exemplar que pode variar muito de composição, conforme a técnica do coletador, e variar muito a forma de interpretação do analisador. Não é incomum para um paciente com um baixo grau de lesão no exame citológico possuir uma lesão de alto-grau ou mesmo um câncer invasor de colo de útero.

A colposcopia é o método de escolha para direcionamento da realização de biópsia de colo e depende da experiência do profissional, necessitando adequações técnicas que simplifiquem o procedimento (STEGNER, 1995). O fator crítico a considerar no tratamento das pacientes é distinguir entre pacientes com baixo grau em exame citológico daquelas pacientes com uma lesão de alto grau. As lesões necessitam ser excluídas pela colposcopia e, para dar o seguimento das pacientes com uma citologia anormal na ausência de evolução colposcópica. Discrepâncias entre diagnóstico citológico e histológico têm sido documentadas nas melhores séries de pacientes com classe II *smears* que são submetidas à colposcopia. Em algumas séries, acima de 12% de mulheres com classe II há uma lesão de alto grau e 0,5% câncer invasor (WRIGHT, 1993). Estas discrepâncias usualmente não são resultados de falhas do citologista e, sim, causadas por problemas inerentes ao método de *Papanicolaou*. Muitas pacientes com câncer invasivo têm, também, neoplasias intra-epiteliais de alto grau e baixo grau NIC. Muitos cânceres apresentam associados a superfícies necróticas e coexistem carcinomas epiteliais e adenocarcinomas.

¹¹*Pap smears* – termo em inglês comumente usado para substituir o termo citologia pelo método de *Papanicolaou*.

Portanto, por esses problemas da técnica do *Papanicolaou*, o clínico que assume a paciente com uma lesão de baixo grau baseado somente no resultado do *PAP smears* corre risco de não fazer o diagnóstico correto (SINGER, 1995). Daí a importância da colposcopia para excluir a presença de lesões de alto grau ou cânceres para todas as pacientes com alterações de baixo grau no *pap smears*, antes de tomar uma decisão de tratamento posterior.

Para entender os métodos de detecção e seus significados é necessária a compreensão da anatomia, citologia, a formação da neoplasia intra-epitelial e especialmente, a zona de transformação, que é a principal área para a realização da colposcopia, devido a grande parte das lesões carcinogênicas cervicais se encontrarem nessa região.

3.3.1 Anatomia

O útero é dividido em duas porções: o corpo uterino e o colo uterino ou cervix. Segundo Testut (1974), o colo do útero ou cervix é uma porção fibromuscular distal do útero, medindo de 3 a 4 cm de comprimento e de 2 a 3 cm de diâmetro, com formato cilíndrico ou cônico e tem variação de tamanho e forma de acordo com a paridade, idade e fator hormonal feminino.

O colo se divide em porção externa, que está em contato com a vagina chamado ectocérvix, sendo, portanto, a porção mais visível através do exame especular e é recoberta por um epitélio escamoso estratificado róseo, consistindo de várias camadas de células e epitélio colunar avermelhado que uma única camada de células reveste o endocérvix.

A região de transição entre estas duas porções se denomina junção escamocolunar, e assim como todo o útero, depende do período hormonal, idade e paridade da mulher. Dependendo da época do ciclo hormonal feminino pode ocorrer o ectrópio que consiste na eversão do epitélio colunar sobre a ectocérvix, quando o colo uterino cresce rapidamente e aumenta sob a influência do estrógeno, depois da menarca e durante a gravidez.

Quando isto ocorre pode haver o desenvolvimento da metaplasia escamosa que apenas indica um processo natural de troca do epitélio colunar evertido na ectocérvix por um epitélio escamoso recém-formado de células subcolunares de reserva. Essa transformação fisiológica, chamada metaplasia escamosa, ocorre, portanto, na zona chamada de transformação.

Para direcionamento de métodos de detecção, a primeira e mais importante parte é a identificação dessa zona de transformação, sendo aí o local mais freqüente das manifestações da carcinogênese cervical.

A porção vaginal, ou seja, a ectocervix apresenta uma abertura puntiforme nas nulíparas ou em fenda transversa nas múltiparas.

O orifício cervical interno localiza-se entre o corpo e o colo uterino, o espaço entre o orifício cervical interno e externo denominamos endocervix, e, para ser visualizado, é necessário o uso de pinças especiais para realizar a distensão ou dilatação do orifício cervical externo. O comprimento e a largura do canal endocervical, localizado na endocérvix é dependente também da idade e do estado hormonal.

Ao redor da porção externa do colo uterino, na cavidade vaginal, há o que se denomina de saco vaginal, dividido em porções lateral direita, esquerda, posterior e anterior.

Os suprimentos vasculares são derivados das artérias ilíacas internas através dos ramos cervicais e vaginais das artérias uterinas. Os ramos cervicais dessas artérias descem na parte lateral do colo uterino nas posições de 3 e 9 horas. As veias do colo uterino correm paralelas às artérias e drenam no plexo venoso hipogástrico. Os vasos linfáticos do colo uterino drenam nos nódulos ilíacos comuns, externos e internos, e nos nódulos obturador e paramétricos.

A inervação do colo uterino é derivada do plexo hipogástrico. A endocérvix tem terminações nervosas sensoriais extensas e estas são escassas na ectocérvix. Como resultado, procedimentos como biópsia, eletrocoagulação e crioterapia são bem tolerados na maioria das mulheres sem anestesia local. Como as fibras simpáticas e parassimpáticas são também abundantes na endocérvix, a dilatação e curetagem da endocérvix às vezes podem levar a uma reação vasovagal. O colo

uterino é recoberto por epitélio escamoso e colunar estratificado não-queratinizados. Esses dois tipos de epitélio encontram-se na junção escamocolunar (JEC).

3.3.1.1 Junção escamocolunar

É o local de encontro dos epitélios escamoso e colunar, e sua localização é variável, conforme idade, paridade e relação hormonal (Figuras 3.4 e 3.5)¹². Ela é denominada junção escamocolunar original na infância e puberdade (Figura 3.4a), no período reprodutivo pela ação estrogenica pode ocorrer eversão do epitélio colunar da parte inferior do canal endocervical, quando chamamos de ectopia (Figura 3.4b).

A exposição constante das células colunares ao meio vaginal ácido e contaminado, leva a destruição das células colunares e substituição do epitélio colunar pelo epitélio escamoso metaplásico, constituindo o que denominamos metaplasia escamosa (Figuras 3.4c, 3.4d e 3.4e).

¹² Na seqüência da figura 3.4 lê-se: (a) junção escamocolunar original; (b) epitélio colunar, junção escamocolunar; (c) epitélio colunar, zona de transformação, junção escamocolunar, nova junção escamocolunar; (d) nova junção escamocolunar, junção escamocolunar original, zona de transformação; (e) nova junção escamocolunar, zona de transformação, junção escamocolunar original.

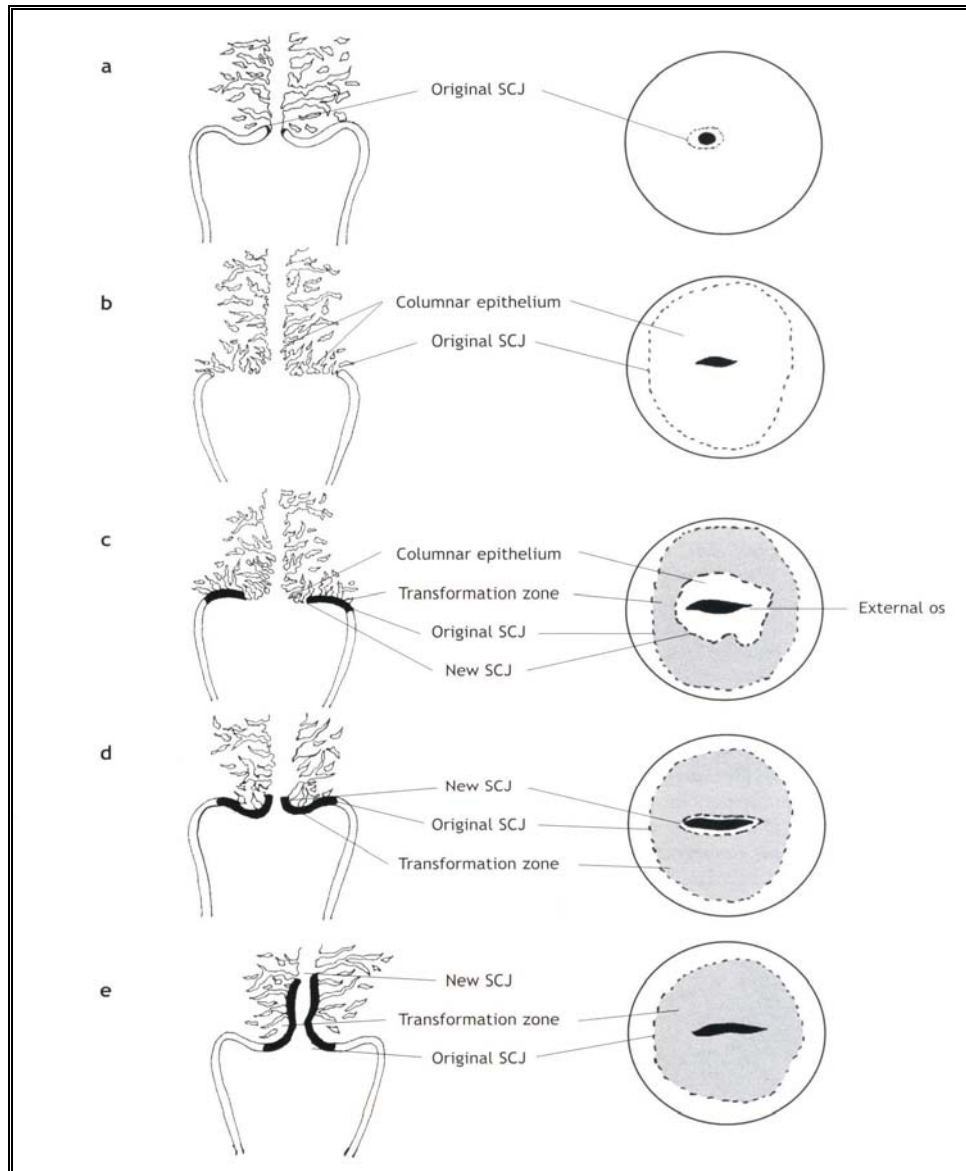


Figura 3.4 – Localização da junção escamocolumnar (JEC) e zona de transformação; (a) antes da menarca; (b) depois da puberdade e no início da vida reprodutiva; (c) em uma mulher na casa dos 30 anos; (d) em uma mulher na perimenopausa; (e) em uma mulher na pós-menopausa (Fonte: SELLORS, 2003, p.6).

3.3.1.2 Metaplasia escamosa

O processo metaplásico ocorre em velocidade distinta e em diferentes áreas do colo uterino, sendo uma substituição de forma irreversível e fisiológica do epitélio

colunar exposto ao meio ácido vaginal por epitélio escamoso recém-formado, que começa, principalmente, na junção escamocolunar e prossegue, centripetamente, em direção ao orifício cervical externo ao longo do período reprodutivo até a perimenopausa.

Esta destruição e irritação constante das células colunares, devido ao meio ácido vaginal, estimula o aparecimento de células cubóides, subcolunares de reserva, que crescem e produzem uma hiperplasia de células de reserva, formando o epitélio escamoso metaplásico (SANKARANARAYANAN, 2003). Com o tempo as células de reserva crescem e se diferenciam formando um epitélio multicelular fino de células escamosas imaturas sem evidência de estratificação, as quais não produzem glicogênio, não adquirindo coloração ao uso do Lugol, que denominamos epitélio escamoso metaplásico imaturo.

Durante estes processos, repetitivos, podem aparecer focos isolados (ilhotas) ou contínuos de metaplasia escamosa, sendo diferenciados ao longo do processo em epitélio metaplásico estratificado maduro, quando as células contêm glicogênio e adquirem coloração castanho-clara ou preta depois da aplicação de solução de Lugol. No epitélio escamoso metaplásico maduro pode-se observar cistos de retenção de muco, denominados de cistos de Naboth.

Esta transformação do epitélio metaplásico imaturo pode resultar em um epitélio escamoso metaplásico maduro, semelhante, para fins práticos, ao epitélio escamoso original normal que contém glicogênio. Em uma menor porcentagem pode se transformar em um epitélio atípico displásico, principalmente pela ação de alguns tipos oncogênicos de HPV, que infectam de modo persistente as células metaplásicas escamosas basais imaturas e transformam-nas em células atípicas com anomalias nucleares e citoplasmáticas, que pode, inclusive, regredir ao normal, persistir como displasia ou progredir para neoplasia maligna depois de vários anos.

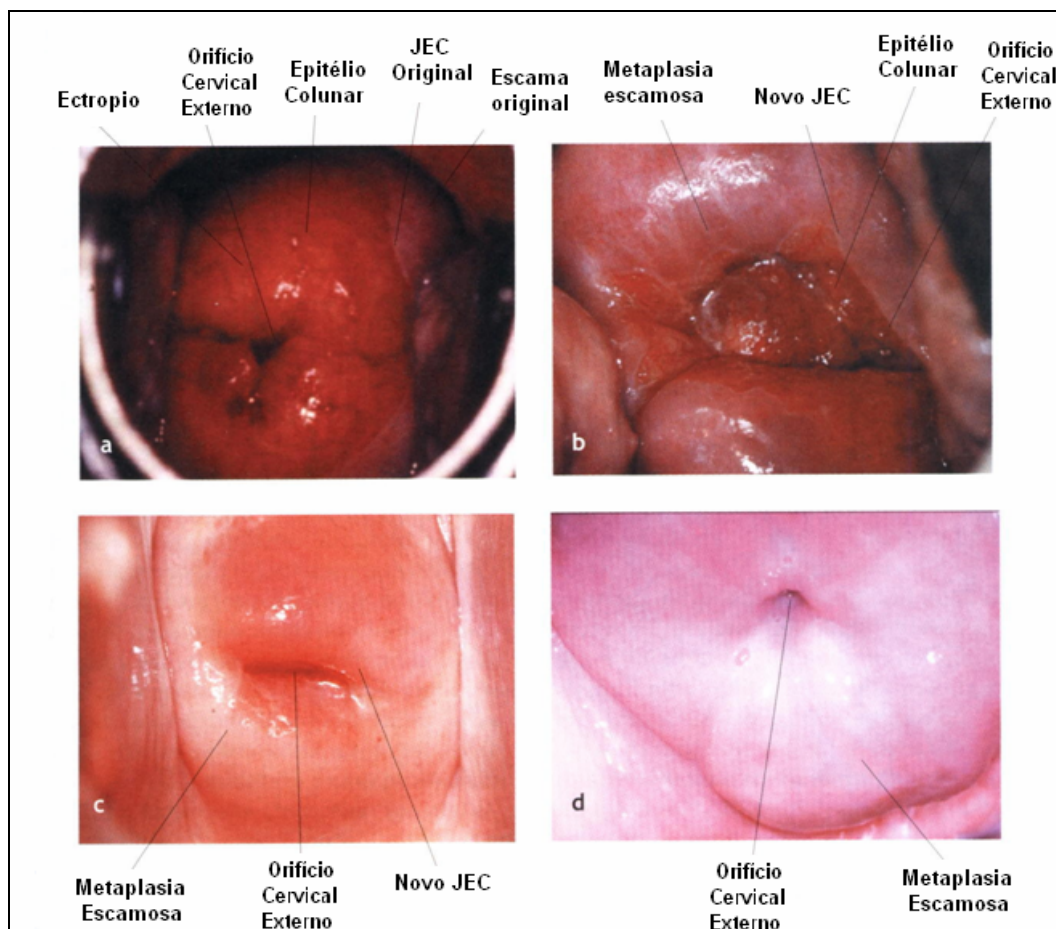


Figura 3.5 – Visualização pela colposcopia das diferentes localizações da junção escamocolunar (JEC): (a) JEC em mulher na menacme, (b) JEC mais próxima ao orifício cervical externo (em mulheres com aproximadamente 30 anos), (c) JEC na mulher perimenopausal, (d) JEC não visível na mulher pós-menopausa (Fonte: SANKARANARAYANAN, 2003, p.4).

3.3.1.3 Zona de transformação

Porção do útero onde ocorre a transformação do epitélio colunar em epitélio escamoso metaplásico, e está localizada na ectocérvix, nas mulheres na menacme e geralmente no canal cervical na pós-menopausa. Porção mais importante para a avaliação da carcinogênese cervical, para a coleta de Papanicolau, captura híbrida, colposcopia e regiões de biópsia para anatomopatológico, pois a maioria das lesões pré-malignas ocorre nessa região.

Segundo Zanini-Koslinski (1995, p.499):

A zona de transformação pode ser difícil de ser localizada a olho nu. Para a sua visualização é necessário o uso do colposcópico após a embrocação do colo uterino com o ácido acético a 2-5%. Desta maneira, ela é caracterizada pela coloração levemente esbranquiçada, translúcida, com pequenos orifícios e aberturas de mais ou menos 2 a 3 mm, que correspondem ao epitélio glandular e aos cistos de Naboth, respectivamente.

O movimento da JEC funcional continua através dos anos reprodutivos; em mulheres na pós-menopausa, encontra-se quase sempre acima do orifício cervical externo.

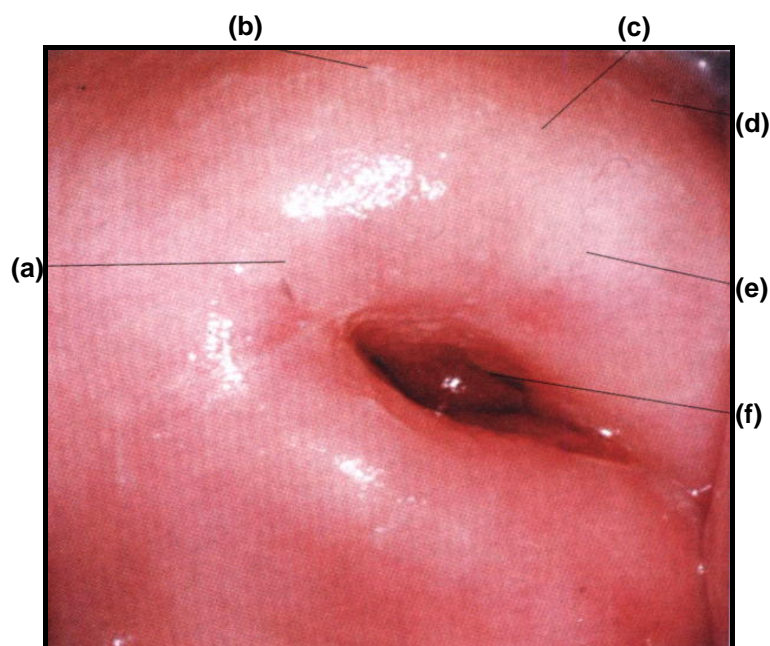


Figura 3.6 – Exame colposcópico normal e satisfatório: (a) zona de transformação madura ou metaplasia; (b) aberturas glandulares; (c) junção escamosa original; (d) epitélio escamoso original; (e) epitélio escamoso metaplásico; (f) nova junção escamocolunar. (Fonte: SELLORS, 1993, p.34)

Está atualmente dividida em três tipos:

- ✓ Tipo 1 - a zona de transformação é completamente ectocervical, bem visível à colposcopia.
- ✓ Tipo 2 - a zona de transformação tem um componente endocervical visível.
- ✓ Tipo 3 - a zona de transformação tem um componente endocervical de difícil visualização e outro ectocervical.

Podendo, também, ser dividida em zona de transformação normal e atípica. Normal, quando apresenta metaplasia escamosa imatura ou madura juntamente com as áreas ou ilhotas interpostas de epitélio colunar, sem sinais de carcinogênese cervical. Atípica ou anormal, quando há transformação relacionada à carcinogênese tais como alteração displásica na zona de transformação (Figura 3.7).

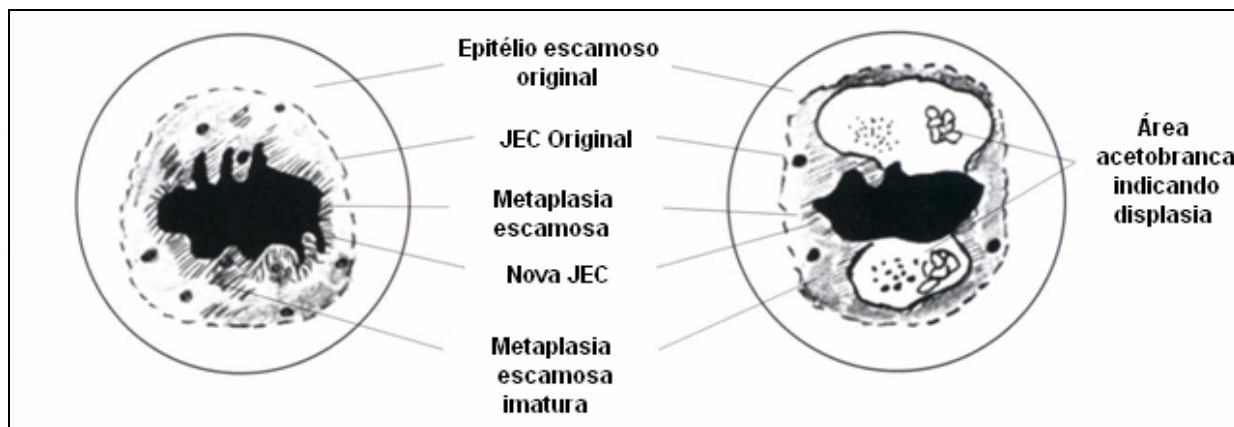


Figura 3.7 – (a) Diagrama transformação normal; (b) Diagrama esquemático da zona de transformação anormal ou atípica com displasia (Fonte: SELLORS, 2003, p.11).

3.3.1.4 Neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC)

Segundo Ramos (2004) as lesões intra-epiteliais cervicais são alterações caracterizadas por atipias celulares do colo uterino, que de acordo com o processo evolutivo, classificam-se, segundo o Sistema de Bethesda, em lesões de baixo grau (LSIL) e de alto grau (HSIL). O epitélio cervical apresenta, algumas vezes, predisposição a estas lesões, face a um desvio de diferenciação celular denominado metaplasia, onde em casos de erosão o epitélio cilíndrico é substituído pelo epitélio escamoso, conseqüência de traumatismos, processos infecciosos e outros fatores. Essa zona de transformação desempenha um importante papel na carcinogênese cervical, visto que cerca de 85% dos cânceres ginecológicos se iniciam nesta região.

Neoplasias intra-epiteliais denominam-se as lesões consideradas precursoras do câncer invasor (LIMA, 2004). São consideradas pelo crescimento anormal do epitélio e falhas na maturação celular com atipias, sendo necessárias longas fases

de mudanças para se transformarem em neoplasias malignas, mudanças que se caracterizam por alterações de atipia celular a graus variados de displasias ou neoplasia intra-epitelial cervical (NIC), dependendo da espessura do acometimento do epitélio pelas atipias tem-se o NIC grau 1, 2 e 3 (NIC I, II, III), dependendo do número de células maduras e diferenciadas e imaturas e indiferenciadas.

A associação do HPV é cada vez mais estudada e cada vez mais definida como necessária para o aparecimento das NIC, principalmente infecções persistentes e associadas ao HPV de alto grau de oncogenicidade. Grande parte das lesões de HPV regride espontaneamente, mas há necessidade de conhecimento da etiologia, fisiopatologia e história natural da NIC, para poder fazer a detecção e acompanhamento das lesões.

3.4 Métodos de Diagnóstico

Mudanças na avaliação e classificação das lesões têm ocorrido ao longo dos anos, conforme crescem os estudos sobre a etiologia, evolução e tratamento.

Cada método usado tem as suas vantagens e as suas limitações. A colposcopia tem suas limitações no uso para canal cervical e região endocervical, pois, muitas vezes, há dificuldade de visualização; enquanto o Papanicolaou tem um papel importante devido a excelente amostragem celular para análise na coleta com escovinha descartável.

A correlação entre o aspecto colposcópico das lesões, os aspectos citológicos e histológicos e o auxílio da biologia molecular (Figura 3.9) são, ainda, a base diagnóstica das lesões de colo uterino (PUIG-TINTORE *et al.*, 2002).

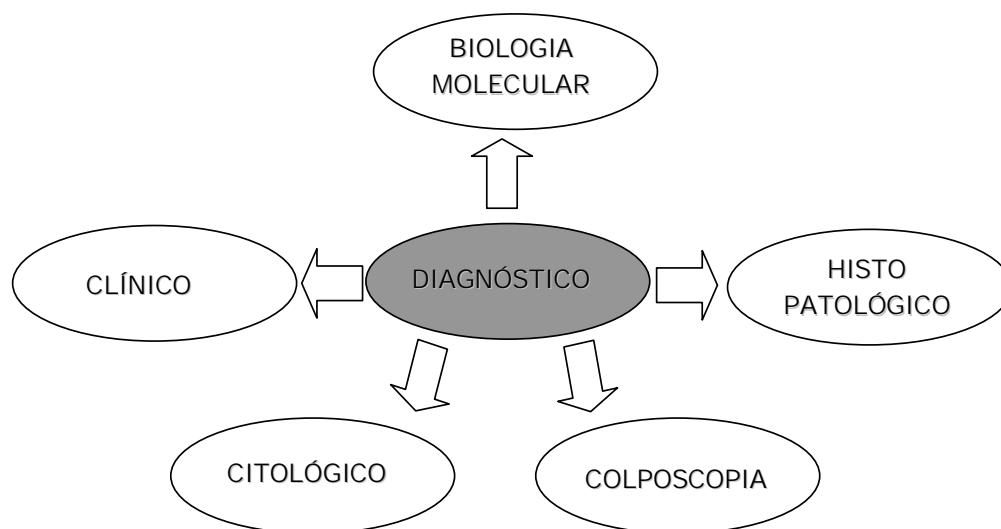


Figura 3.8 – Métodos de diagnóstico de HPV

3.4.1 Citologia

Através da citologia, pela técnica de *Papanicolaou*, é possível identificar a NIC, nas alterações nucleares, tais como aumento de volume nuclear, com variação no tamanho e forma, é uma característica regular de todas as células displásicas. Uma coloração mais intensa (hipercromasia) é outra característica marcante. Distribuição irregular de cromatina com grumos está presente em células displásicas. Figuras de mitose e nucléolos visíveis são pouco comuns nos esfregaços citológicos. Núcleos anormais em células superficiais ou intermediárias indicam uma NIC de baixo grau, enquanto a anomalia em núcleos de células basais e parabasais indicam NIC de alto grau; e das alterações citoplasmáticas, tais como a quantidade de citoplasma com relação ao tamanho do núcleo (razão núcleo-citoplasma) é uma das características mais importantes para avaliar o grau da NIC. Proporções maiores estão associadas com graus mais graves de NIC.

Em geral, um esfregaço cervical contém células com uma variedade de alterações; portanto, a notificação dos achados implica em desafios consideráveis e subjetividade. Mas a citologia tem graus de avaliações diferenciados, dependendo

da experiência do citologista, que, segundo as estatísticas do professor Baleeiro da Universidade Federal de Minas Gerais, em seu livro "*Colposcopia e Patologia Cervical*", o *Papanicolaou* apresenta taxas variáveis de falso-negativo (falhas), assim descritas: 75% de falso-negativo (falhas) nas displasias leves ou NIC I, 50% de falso-negativo (falhas) em displasias moderadas ou NIC II, 25% de falso-negativo (falhas) em displasias acentuadas ou NIC III, 10% de falso-negativo (falha) em *CA in situ*¹³ de colo uterino, e 5% de falso-negativo (falhas) em carcinoma invasor.

Estudos mostram que as células atípicas (não normais) nas lesões precursoras de câncer de colo uterino (displasias ou NIC) não descamam com a facilidade esperada, pois há entre elas uma maior adesividade, dificultando esta descamação. Além disso, nas displasias leves e moderadas, as alterações celulares estão nas camadas profundas, ficando normal a camada superficial que descama com maior facilidade, sendo, portanto uma das dificuldades de sensibilidade do método de *Papanicolaou*.

3.4.2 Biologia molecular

Atualmente existe o método de auxílio através de técnicas de detecção dos genomas virais (BERNARD, 1993). Partículas virais intactas, de aproximadamente 50 nm de diâmetro, são encontradas quase que exclusivamente em lesões benignas, distribuídas de forma regular dentro do núcleo das células infectadas. Assim, pode-se determinar a presença dos papilomavírus pelo emprego de técnicas de imunohistoquímica, que utilizem anticorpos policlonais contra as proteínas do capsídeo viral. Por outro lado, a expressão dessas proteínas virais não ocorre em lesões precursoras ou francamente malignas, tornando necessário o emprego de outras técnicas para a detecção da infecção viral, sendo a mais amplamente empregada a de detecção do material genético do vírus na amostra biológica.

Segundo Pereyra (2003, p.10):

O diagnóstico da presença do DNA do HPV no trato genital é através da biologia molecular e é essencialmente de dois tipos: ou por *hibridização*

¹³ Câncer inicial e localizado.

direta do DNA/RNA viral presente nos espécimes, ou por amplificação *in vitro* destes genomas, seguida de sua identificação tipo-específica, freqüentemente por hibridização.

Diferenciação entre os métodos de biologia molecular no diagnóstico do HPV podem ser visualizados no Quadro 3.2.

Quadro 3.2 – Comparação entre métodos de detecção de genomas de HPV

	Hibrid. <i>in situ</i>	Southern blot	Captura híbridos	PCR	PCR <i>in situ</i>
Sensibilidade (*)	+	+++	++	++++	+++
	(20-50)	(0,01-1)	(1-10)	(<0,01)	(1)
Especificidade	++	+++	+++	+++	+++
Praticidade	+	+	++	+++	+
Morfologia	+++	-	-	-	++
(*) número de cópias do genoma viral/célula					

Atualmente o diagnóstico de HPV por PCR, representa um complemento importante aos diagnósticos cito/histopatológicos e colposcópicos, não apenas de lesões pré-neoplásicas, mas também das infecções subclínicas associadas a esses agentes virais, tanto na mulher quanto no homem.

3.4.3 Histologia

O exame histológico de biópsias dirigidas permite a definição do quadro e avaliação da evolução das lesões. A avaliação da presença de NIC em uma amostra tecidual cervical e o seu grau depende das características histológicas relativas à diferenciação, maturação e estratificação das células e anomalias nucleares (HAMIDI, 2002). A proporção da espessura das células do epitélio com células maduras e diferenciadas é usada na classificação da NIC. Graus mais graves de NIC têm maior probabilidade de apresentar uma maior proporção da espessura do epitélio composto de células indiferenciadas com apenas uma fina camada de

células maduras, e com núcleos aumentados, maior razão núcleo-citoplasma, maior intensidade de coloração nuclear (hipercromasia), polimorfismo nuclear e variação do tamanho nuclear (anisocariose) são avaliados para fazer o diagnóstico (GOIS, 1999).

Há, com frequência, correlação entre a proporção do epitélio que apresenta maturação e o grau de anomalia nuclear. Figuras de mitose são vistas em células em divisão; elas são pouco frequentes no epitélio normal e, quando presentes, são vistas somente na camada parabasal. À medida que aumenta a gravidade da NIC, o número de figuras de mitose também aumenta e estas são vistas nas camadas superficiais do epitélio. Quanto menor a diferenciação do epitélio, mais alto é o nível em que as figuras de mitose são vistas (Figura 3.9). Configurações anormais de figuras de mitose também são levadas em consideração para se chegar ao diagnóstico definitivo (ZANINI, 1995).

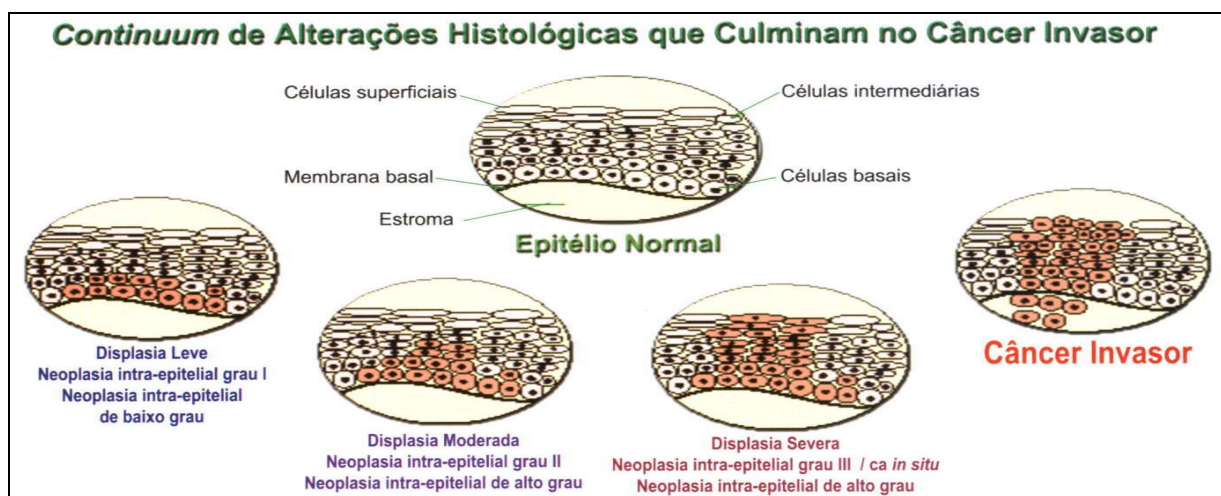


Figura 3.9 – Progressão histológica nos diferentes estágios das lesões intra-epiteliais até o câncer invasor (Fonte: PEREYRA, 2003, p.4).

Na NIC I há boa maturação com anomalias nucleares mínimas e poucas figuras de mitose. Células indiferenciadas ficam limitadas às camadas mais profundas (terço inferior) do epitélio. As figuras de mitose estão presentes, mas não são numerosas. Alterações citopáticas devidas à infecção pelo HPV são observadas na espessura total do epitélio.

Na NIC II existem alterações celulares displásicas, principalmente restritas à metade inferior ou aos dois terços inferiores do epitélio, com anomalias nucleares

mais acentuadas que na NIC I. Figuras de mitose são vistas em toda a metade inferior do epitélio.

Na NIC III, diferenciação e estratificação podem estar totalmente ausentes ou estarem presentes somente no quarto superficial do epitélio com numerosas figuras de mitose. Anomalias nucleares estendem-se em toda a espessura do epitélio. As muitas figuras de mitose têm formas anormais.

3.4.3.1 Lesões de baixo grau de malignidade – NIC I

Também denominadas de ASC-US¹⁴ de baixo grau ou neoplasia intra-epitelial grau I.

A neoplasia intra-epitelial grau I é a mais comum relacionada ao HPV, sendo seus efeitos citopáticos, especificamente, a multinucleação, a atipia coilocitótica e a disqueratose. Ela é também caracterizada colposcopicamente pelo acetobranqueamento indistinto, por lesão branca brilhante (Figura 3.10) ou limites irregulares e lesões satélites estendendo-se além da zona de transformação.

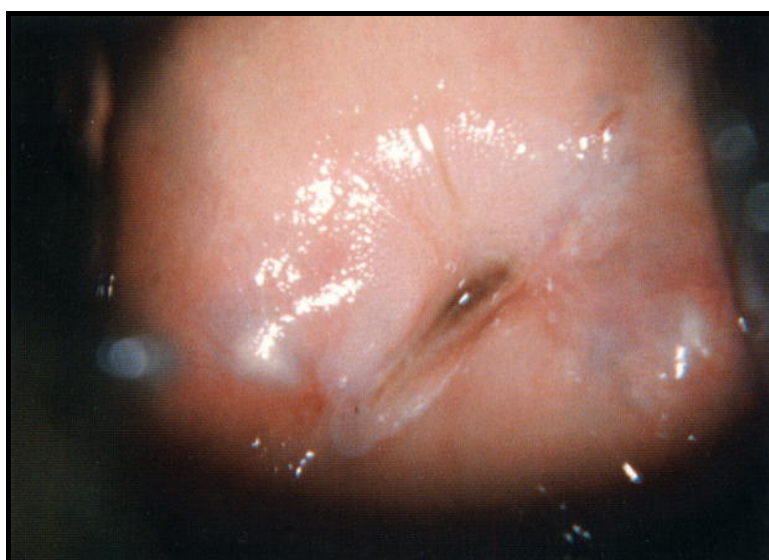


Figura 3.10 – Neoplasia intra-epitelial escamosa cervical de baixo grau (epitélio acetobranco periorifical) (Fonte: SELLORS, 1993, p.74)

¹⁴ *Atypical squamous cells of undetermined significance*

A lesão de baixo grau deve ser conduzida como a lesão cervical mais precoce capaz de progredir para um câncer invasor, que, segundo Wright (1995) progride para carcinoma em 16 a 26%, a taxa de regressão espontânea ocorre em 25 a 60%, sendo o potencial de malignidade considerado baixo.

3.4.3.2 Lesão de alto grau de malignidade – NIC II / NIC III

As neoplasias intra-epiteliais II e III são distinguidas pelo contorno achatado com formato simétrico, margem periférica reta e coloração opaca esbranquiçada. Geralmente associada a pontos de atipias de grau diversos, apresentando assim uma linha de demarcação separando as áreas de maior e menor grau. Quanto maior a taxa metabólica da lesão de alto grau, maior a resistência da dilatação vascular à constrição da formação de edema, produzindo o pontilhado clássico e o mosaico (Figura 3.11). Com a crescente gravidade, as combinações de pontilhado e mosaico se mesclam, aumentando a distância inter-capilar e tornando-se mais grosseiras.

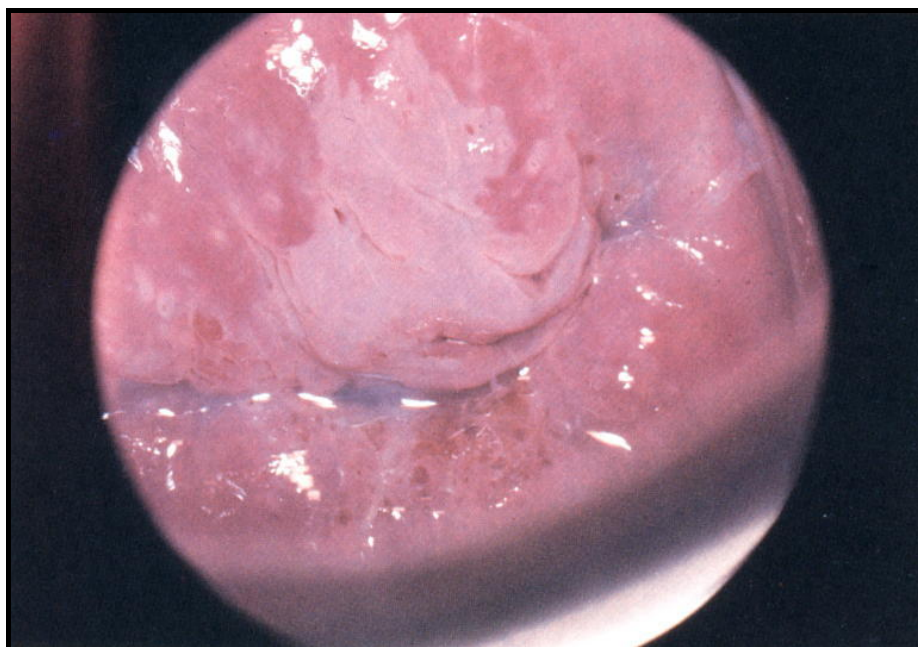


Figura 3.11 – Exemplo de lesão de alto grau com zona de mosaico e AB acentuado em lábio anterior do colo (Fonte: PEREYRA, 1998, p.23)

3.4.4 Colposcopia

A colposcopia constitui o método de observação do epitélio dos diversos órgãos do trato genital inferior, em vários aumentos e o reconhecimento dos seus aspectos normais e anormais (BALEEIRO, 1997).

Em 1925, Hans Hinselmann (FEBRASGO, 2000) idealizou o primeiro colposcópio e foi o pioneiro em reconhecer a importância desse estudo, na Alemanha, para o diagnóstico precoce do câncer de colo uterino, através do estudo do comportamento biológico do revestimento ectocervical e do mecanismo de formação e reparação da ectopia, onde o epitélio do tecido alvo é considerado um filtro, através do qual a luz incidente penetra para alcançar os tecidos sub-epiteliais.

A colposcopia é realizada basicamente quando se deseja avaliar um exame de triagem clínico e citológico alterado. As anomalias de alto grau, referidas na citologia como neoplasia intra-epitelial cervical de alto grau (NIC II e NIC III), podem estar associadas a um carcinoma cervical invasivo de células escamosas ou adenocarcinoma subjacente. É importante que todas as mulheres com anomalias de alto grau sejam prontamente encaminhadas para a colposcopia diagnóstica. Contudo, há uma variação considerável na conduta de mulheres com anomalias de baixo grau, como a neoplasia intra-epitelial cervical de baixo grau (NIC I).

Os critérios para encaminhamento à colposcopia são variáveis de acordo com o nível de desenvolvimento da área de saúde do país. Em países desenvolvidos, as mulheres devem retornar de seis em seis meses para repetir o exame citológico e colposcópico, por até dois anos. Em países subdesenvolvidos, somente as pacientes portadoras de anomalias persistentes ou progressivas são encaminhadas à colposcopia. Deve-se destacar que mulheres com lesões de baixo grau (NIC I) na citologia têm uma maior probabilidade de apresentar uma lesão de alto grau que seria encontrada na colposcopia; talvez 15% para aquelas com atipia e 20% para as mulheres com NIC I na citologia podem ter lesões de maior grau (SINGER, 1995).

Os achados anormais da citologia costumam deixar a mulher preocupada, assim como ter que se submeter ao exame colposcópico. Vale a pena fazer algumas advertências clínicas. Se o médico observa características suspeitas no colo uterino, independentemente dos achados da citologia, é aconselhável encaminhar a paciente

para um exame colposcópico. Além disso, a presença de uma área da leucoplasia (hiperqueratose) no colo uterino deve levar ao exame colposcópico, já que a leucoplasia não apenas pode estar encobrindo uma lesão, como também impedindo a coleta adequada de amostras citológicas da área. Ainda não se sabe ao certo se mulheres com verrugas anogenitais externas têm um risco maior de NIC, embora esteja claro que elas devem se submeter a citologias e colposcópias periódicas (FRANCO, 1995).

Ainda se investiga o papel da aplicação de ácido acético a 3%-5% e a inspeção visual subsequente do colo uterino com lente de aumento (IVAA) ou sem lente de aumento (IVA), assim como a inspeção visual com a solução de Lugol (IVL) como técnicas de triagem. As mulheres com exames positivos podem ser encaminhadas para a colposcopia a fim de descartar NIC de alto grau ou neoplasia invasiva subjacentes.

3.4.4.1 Técnica colposcópica

A colposcopia é um método de observação do epitélio dos diversos órgãos do trato genital inferior em vários aumentos e o reconhecimento dos seus aspectos normais e anormais. A técnica de visualização do colo uterino é realizada usando um microscópio com estes diferentes aumentos e substâncias para contraste.

Dentro desta classificação a zona de maior definição para lesões pré-cancerígenas é o terceiro epitélio, tendo, portanto, zonas de diversas visualizações.

A região após uso de ácido acético que fica acetobranca é uma das regiões mais importantes na colposcopia, portanto, é esta zona que deve sugerir a introdução de novas técnicas de facilitação da colposcopia. Uma proposta é realizar a segmentação da região para definição de grau de mosaicismos, uma das características de zona da atipia.



Figura 3.12 – Regiões AB em diferentes estágios das neoplasias epiteliais de colo uterino: (a) moderadamente densa na NIC I, (b) lesão densa na NIC II, (c) lesão AB densa e opaca na NIC III (Fonte: SELLORS, 2003, p.53, 63).

O tema central da técnica colposcópica é distinguir entre as doenças não invasivas, pré-invasivas e invasivas. O estabelecimento de um diagnóstico depende da análise citológica, da colposcopia, de biópsias dirigidas e do estudo do canal endocervical. Após estes estudos a paciente é classificada em uma das cinco categorias: normal, neoplasia intra-epitelial cervical (NIC), insatisfatória, câncer invasivo e outras. A terminologia colposcópica tem sido modificada ao longo dos anos, mas basicamente, se mantém em achados normais e anormais.

Os achados colposcópicos normais englobam o epitélio escamoso original, o epitélio colunar e a zona de transformação normal. Os achados colposcópicos anormais se dividem principalmente naqueles achados dentro da zona de transformação e fora da zona de transformação. É dentro da zona de transformação, chamada de zona de transformação atípica, que estão a maioria das anomalias colposcópicas sugestivas de neoplasia cervical tais como epitélio AB, pontilhado, mosaico, leucoplasia e os vasos atípicos.

O epitélio AB é uma lesão colposcópica anômala e focal, observável após aplicação do ácido acético. O epitélio branco é um fenômeno transitório, visto em áreas de densidade nuclear elevada, portanto ele pode ser plano, com um contorno superficial liso e regular, ou micropapilar ou microconvoluto, com projeções papilares ou com um padrão cerebriforme.

Segundo Wright (1993, p.100):

Mosaico é uma lesão colposcópica anômala e focal em que os vasos formam linhas ou repartições ao redor dos blocos de epitélio branco, produzindo um aspecto de mosaico. Os graus mais elevados de alterações demonstram padrões mais grosseiros e vasos com maior distância intercapilar.

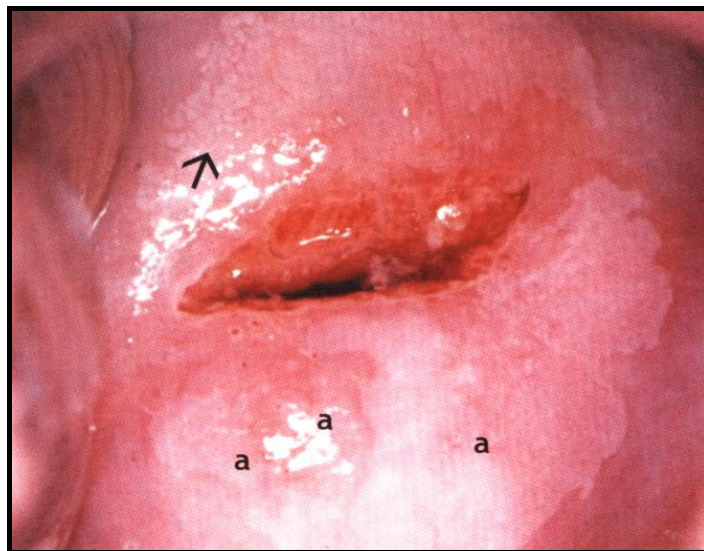


Figura 3.13 – Região AB média para densa com fino mosaico (seta), observando-se em (a) bordas de delimitação interna, indicando NIC I (Fonte: SANKARANARAYANAN, 2003, p.45).

Portanto, a colposcopia é o método perfeito para a triagem de pacientes portadoras de patologias do trato inferior e de risco para câncer de colo do útero, sendo necessárias simplificações na metodologia, para uso em áreas de população sem acesso a um médico especialista. O diagnóstico colposcópico provisório baseia-se na avaliação de algumas características epiteliais, entre elas, destacam-se o contorno da superfície, a presença de um padrão vascular regular ou não, o calibre dos vasos, o grau de branqueamento do epitélio, a distância inter-capilar, a grande delimitação dos limites da lesão, o encontro das lesões satélites e a presença de atipias vasculares sugestivas de malignidade. As alterações na rede vascular de capilares cervicais refletem as mudanças metabólicas e bioquímicas locais relacionadas a índices acelerados de proliferação celular, sendo elas, a chave para um diagnóstico colposcópico correto.

Após o término da colposcopia o examinador registra de forma precisa os dados encontrados que são esquematizados em um diagrama, chamado de colpograma, ou registrados através da captura das imagens.

O limite caudal da zona de transformação é o local da junção escamocolunar original e o limite cefálico é a nova junção escamocolunar. Quando esta faixa de epitélio novo é visualizada em sua totalidade, o exame colposcópico é denominado satisfatório, quando não visualizado denomina-se insatisfatório.

Este processo de transformação do epitélio colunar para o escamoso é denominado metaplasia, pelos histologistas e, de zona de transformação, pelos colposcopistas.

A metaplasia é um processo essencialmente fisiológico, porém em alguns momentos podem ocorrer eventos extrínsecos ou intrínsecos que distorcem este resultado fisiológico no sentido de uma neoplasia (WRIGHT, 1993). Dessa forma a zona de transformação típica torna-se a zona de transformação atípica e este processo pode progredir em um ritmo variado para o câncer francamente invasivo, com períodos de parada em estágios intermediários (NIC de graus variados). Portanto, com raras exceções, o câncer escamoso geralmente desenvolve-se dentro da zona de transformação atípica.

Na metaplasia fisiológica, o leito capilar do epitélio colunar pré-existente é remodelado, produzindo grandes vasos subepiteliais com ramificação característica em forma de árvore, contudo, se o epitélio não se tornar tão diferenciado, ele irá ficar mais branco ao contato com o ácido acético, devido à elevação da densidade celular e nuclear, e ao aumento da rede de filamentos de queratina. Isto é mais marcante onde a metaplasia se torna atípica, sendo que a região AB (Figura 3.15), apesar de não patognomônico, é uma característica desta alteração atípica.



Figura 3.14 – Região AB espessa de superfície micropapilar (Fonte: PEREYRA, 2003, p.23).

Freqüentemente, na região AB, os vasos intra-epiteliais estão ausentes. Neste caso, a opacidade do epitélio denso em núcleos (que parece branco) impede que o observador veja os vasos subepiteliais. Outras vezes, a distribuição intra-epitelial é suficientemente característica para que mereça um nome exclusivo como pontilhado, mosaico e vasos atípicos. Isto altera o grau de modificação histológica, como, por exemplo: quanto menos brilhante e mais opaco, um epitélio branco, maior a chance de existir uma neoplasia significativa. O mosaico, por exemplo, tem vários graus, geralmente são finos e formam repartições entre blocos de epitélio AB, freqüentemente de forma e tamanho regulares (Figura 3.15); os graus mais extensos apresentam uma elevação na irregularidade dos blocos epiteliais, com vasos mais grosseiros e mais proeminentes, e um aumento global da distância intercapilar.

Portanto, as alterações pré-malignas são, na grande maioria, visíveis como epitélio branco, padrões vasculares alterados e contorno superficial irregular, o que permite tentar graduar estas alterações através de segmentação das imagens colposcópicas.

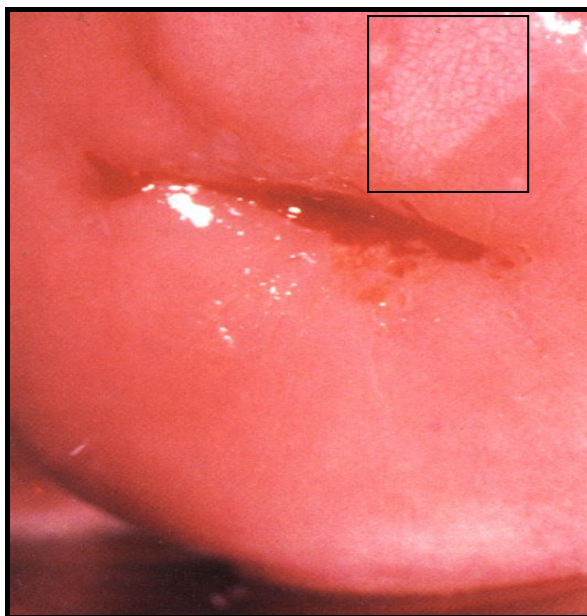


Figura 3.15 – No detalhe, região AB com mosaico no lábio anterior (Fonte: PEREYRA, 2003, p.28).

3.4.4.2 Resultados colposcópicos

O relatório deve ser minucioso e arquivado para controle posterior das lesões. Internacionalmente, os laudos têm o propósito de fazer com que o colposcopista use dados quantitativos, sempre que possível, e coletar dados qualitativos no desenho. As representações simbólicas em desenho, sugeridas por René Cartier, são ainda um bom exemplo do que pode ter utilidade neste contexto (CARTIER, 1986). O registro engloba todos os achados do trato genital inferior: colo uterino, vagina, vulva, ânus e região perianal.

A última terminologia foi proposta pela Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia (IFCPC), em 2002, e representa o resultado de um esforço comum de ambas as escolas (isto é, as filosofias dos países de língua inglesa e dos países latinos), para oferecer uma terminologia adequada às duas abordagens aos colposcopistas de todo o mundo. Portanto, os resultados seguem atualmente as recomendações da *Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia*, aprovada no 11º Congresso Mundial, em Barcelona, em 2002, servindo para padronizar, definir conceitos e servir de comunicação entre pesquisadores, professores e estudantes, auxiliando a decisão diagnóstica e terapêutica (Anexo A).

Uma interação próxima entre os métodos de prevenção é necessária para realização de um diagnóstico precoce e acurado.

4 EXTRAÇÃO DE ATRIBUTOS E CLASSIFICAÇÃO

4.1 Implementação

Como comentado anteriormente, o principal objetivo desta pesquisa é desenvolver um método de processamento de imagens para detectar as regiões de risco para o câncer de colo do útero, ou seja, pré-cancerosas usando imagens colposcópicas digitais.

Para este trabalho foram usadas 120 imagens colposcópicas, com tamanho de 2024x1600 obtidas do banco de imagens do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Estas imagens foram utilizadas para que houvesse a minimização de dificuldades relacionadas a coleta de imagens e suas correções relativas a luminosidade, brilho e cores.

As imagens estavam em RGB e foi segmentada desta forma, usando especificamente as regiões AB.

Para os propósitos deste estudo foi desenvolvido um conjunto de ferramentas usando o *Mmorph* para o *MatLab*.

Conforme D'Ornellas (2003, p.240):

Mmorph tools é um *software* de análise de imagem e processamento de sinal para o *MATLAB*, e é composto por uma família de operadores morfológicos e operações baseadas nas operações de entrelaçamento. Estes operadores e operações são muito úteis para a restauração, segmentação e análise quantitativa da imagem e sinal. Os operadores morfológicos disponíveis variam do filtro morfológico clássico, reconstrução, filtros conectados e *watersheds*.

Segundo D'Ornellas (2003, p. 240): “*MATLAB* é uma abreviatura para *MATrix LABoratory*. Como o nome sugere, ele é especialmente designado para matriz

computacional. Ele contém uma variedade de capacidades gráficas e tem seu próprio programa de linguagem”.

Inicialmente, a imagem é segmentada para determinar o que se chama de região acetobranca do colo do útero como mostra a Figura 4.1 (POGUE; MYCEK; HARPER, 2000, JI; ENGEL; CRAINE, 2000).

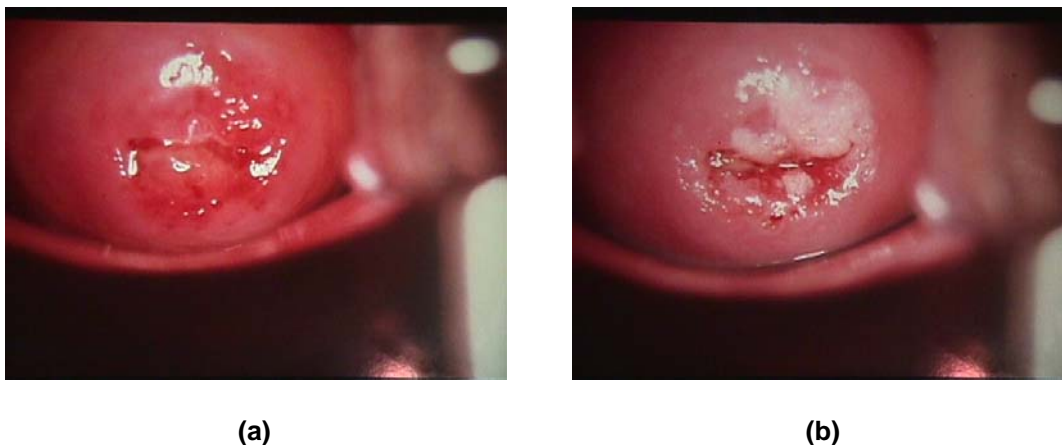


Figura 4.1 – (a) imagem do colo uterino/cérvix aparentemente normal. (b) imagem do colo do útero após a aplicação do ácido acético (Fonte:BALEEIRO, 1997)

Após a identificação da região AB, a imagem é dividida em seções de tamanho idêntico para processamento posterior. Cada seção é tratada individualmente no sentido de realizar a extração de atributos e a conseqüente classificação. Uma série de operações morfológicas, incluindo a eskeletonização e a rotação linear de elementos estruturantes são usadas para determinar o padrão do tecido dentro da região AB (SOILLE, 1991, 2003). Finalmente, o processo de classificação usando agrupamentos (*clusters*) baseados na cor e atributos geométricos, é empregado para determinar os *pixels* em cada seção contendo células pré-cancerosas e cancerosas.

A Figura 4.1 apresenta o processo de marcação utilizado nesta pesquisa. Os dois processos paralelos representam as duas características utilizadas para a classificação.

4.2 Região Acetobranca (AB)

Para a segmentação na colposcopia ou na cerviscopia, uma pequena quantidade de ácido acético é aplicada ao colo uterino para visualizar as alterações ou lesões cervicais e para determinar a localização das zonas de alteração epitelial. Em imagens colposcópicas estas zonas são localizadas dentro da região AB. Além disso, os padrões anormais dos vasos sanguíneos, tais como pontilhado tênues a grosseiros, mosaicos tênues a grosseiros, também são localizados dentro desta zona ou região. Assim, é muito importante determinar a localização da região AB na imagem.

A segmentação é usada para separar a região AB do resto da imagem (SOILLE, 1991). A inspeção visual de imagens colposcópicas revela uma região AB contendo uma textura e brilho dos *pixels* que é diferenciada do restante da imagem, rodeada pelo tecido normal. Através da aplicação das técnicas apropriadas de reconhecimento de padrões, os níveis de cinza da imagem podem ser utilizados para separar a região AB do restante da imagem.

No pré-processamento inicial vinculado ao processo de segmentação faz-se necessário recortar a seção da imagem contendo a lesão cervical, isto é, faz-se necessário separá-la da imagem original, criando uma imagem contendo única e exclusivamente a região afetada. A imagem obtida está no modelo de cores RGB e necessita ser convertida para o modelo YCbCr. Tal conversão é necessária, pois a cor é uma das principais características usadas para distinguir a lesão cervical do resto da imagem. Esta transformação isola a luminância dos componentes vermelho e azul.

Além de isolar os componentes da cor, um processo de correção da iluminação é aplicado para as imagens em estudo. O método usado neste algoritmo para a correção da iluminação é baseado na equalização do histograma (POGUE; MYCEK; HARPER, 2000).

A técnica de reconhecimento de padrões aplicada é chamada de máxima verossimilhança (CRISTOFORONI; GERBALDO; PERINO; PICCOLI; MONTZ; CAPTIANIO; 1995), que é usada para classificar os *pixels* na região para segmentar a região AB do tecido cervical normal.

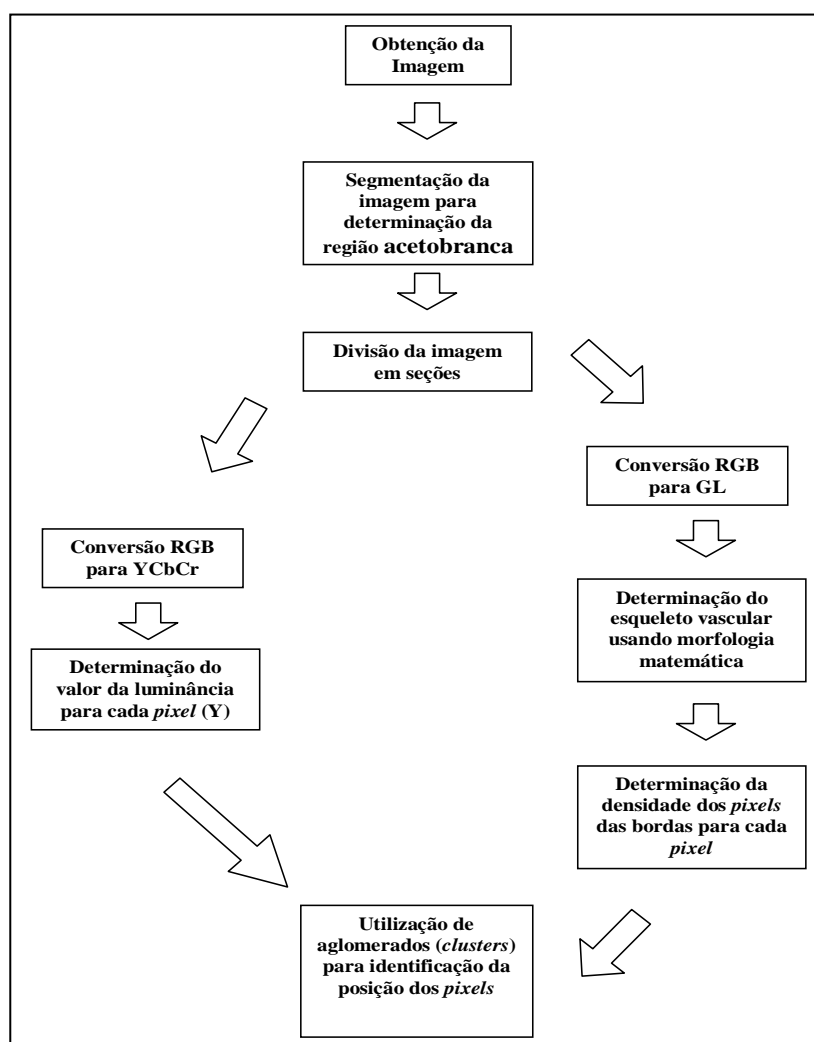


Figura 4.2 – Algoritmo empregado na classificação das células

A classificação por região é um método alternativo, e que, diferentemente da classificação por *pixel*, provê um meio, dentro do qual a variabilidade espacial e a textura natural podem ser usados no processo de classificação. Em vez de considerar as características espectrais de um determinado *pixel* no processo de decisão, um agrupamento de *pixels* é selecionado e usado como unidade de classificação.

Os classificadores por região utilizam, como critério de decisão, a informação de cada *pixel* da imagem e a informação espacial que envolve agrupamentos de *pixels*. Estes classificadores procuram simular o comportamento de um especialista, ao reconhecer áreas homogêneas nos dados, baseados nas propriedades radiométricas e espaciais dessas áreas na imagem. A informação de borda é

utilizada inicialmente para separar regiões; e as propriedades radiométricas e espaciais agrupam áreas com mesma textura.

O algoritmo da máxima verossimilhança é considerado paramétrico porque utiliza a média e covariância das amostras de treinamento, e assume que as classes possuem distribuição normal. Com estes parâmetros, pode ser computada a probabilidade estatística de um *pixel* desconhecido pertencer a uma ou outra classe. Funções de densidade de probabilidade são utilizadas para classificar um *pixel* desconhecido, computando a probabilidade de que aquele *pixel* venha a pertencer a uma dada categoria. Depois de avaliar a probabilidade para cada categoria, o *pixel* é assinalado à classe cuja probabilidade tenha sido a mais alta, ou a nenhuma delas, no caso dos valores de probabilidade estarem abaixo de um determinado limite estipulado pelo analista. Para que a classificação por máxima verossimilhança seja precisa é necessário um número razoavelmente elevado de *pixels* para cada amostra de treinamento.

A região AB é extraída pela identificação dos *pixels* pertencentes ao mesmo agrupamento através desta técnica para a definição dos agrupamentos/*clusters* das informações dos *pixels* (SOILLE, 1991, CRISTOFORONI; GERBALDO; PERINO; PICCOLI; MONTZ; CAPTIANIO; 1995, POGUE; MYCEK; HARPER, 2000).

4.3 Divisão da Imagem

A imagem é dividida igualmente em seções de igual tamanho. Para reduzir a perda de dados ao longo das bordas entre as seções; as seções da imagem devem se sobrepor por uma quantia de 15%. Por exemplo, quando o trabalho é executado com duas seções, 15% da seção da imagem original é parte da segunda seção.

Desta forma, os dados das seções da primeira imagem são coletados e classificados, primeiramente, seguidos dos dados da seção da segunda imagem. Antes da classificação em *pixels* de mosaico e não-mosaico, para ambas as seções, os resultados para a área existente em ambas as seções sofrem a ação de uma operação lógica. Se o *pixel* é interpretado como mosaico em uma das seções, o resultado para esta região irá indicar que o *pixel* é classificado como mosaico.

4.4 Exatção de Atributos

A interpretação da imagem é uma parte importante do processamento de imagens. Dois métodos de pré-processamento usados na obtenção dos resultados são o de melhoria da imagem ou de realce e de exatção de atributos (JI; ENGEL; CRAINE, 2000). A Figura 4.3 mostra estes métodos.

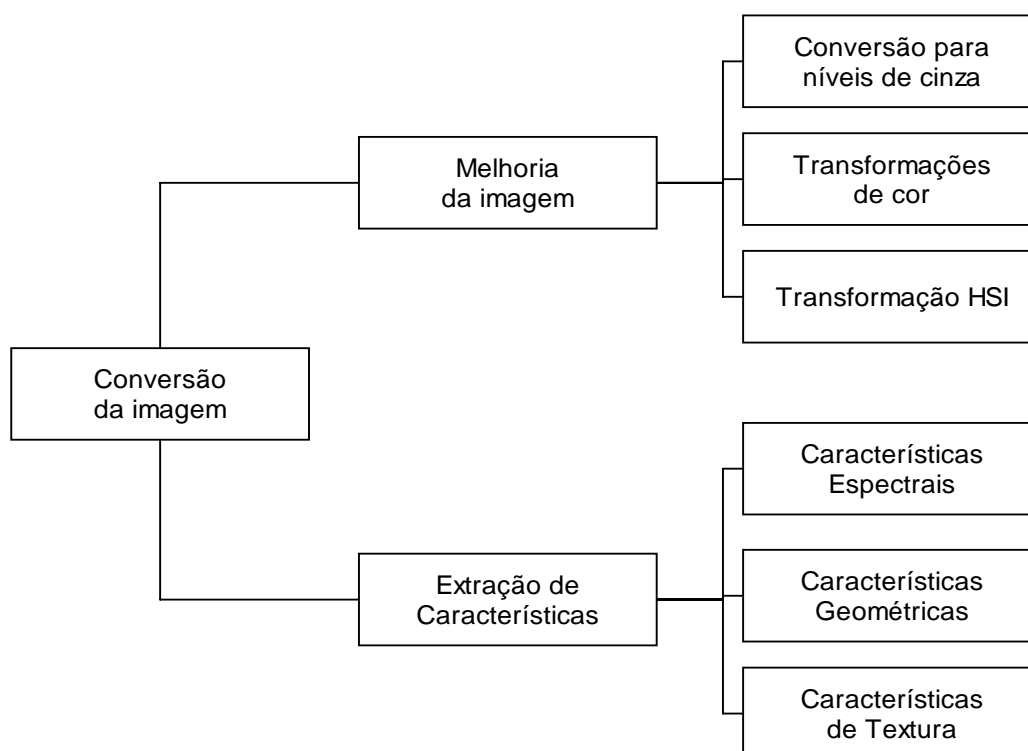


Figura 4.3 – Tipos de pré-processamento de imagens (Fonte: JI; ENGEL; CRAINE, 2000).

A exatção de atributos é vital para a classificação automática de imagens. É uma técnica utilizada para capturar o conteúdo visual das imagens para a recuperação e indexação. Dois tipos de atributos visuais estão presentes nas imagens: gerais e de domínio específico. Atributos gerais referem-se a itens tais como cor, textura e forma (VAN RAAD, 2003). Atributos de domínio específico referem-se a itens tais como impressões digitais, faces, e, no caso desta pesquisa, aos padrões vasculares.

Neste trabalho, a exatção de atributos baseada em atributos específicos dos padrões vasculares é utilizada para determinar a localização dos mesmos nas

imagens colposcópicas e cerviscópicas bem como os atributos gerais de cor obtidos do esqueleto das regiões vascularizadas.

Há três partes genéricas no processo de extração de atributos: pré-processamento, detecção de linhas e extração invariante (MORPHOLOGICAL AREA, 1992). Para o sistema automatizado, o pré-processamento é obtido através da conversão da imagem a partir do modelo RGB para uma imagem em níveis de cinza, complemento da imagem e da aplicação da transformada *top-hat*. A aplicação da rotação linear de elementos estruturantes é utilizada na de detecção de linhas da fase de extração de atributos. O estágio final da extração de atributos, extração invariante, é obtida através da aplicação do *threshold de Otsu*.

4.5 Operações Morfológicas

Padrões vasculares tais como mosaicos e pontilhados podem ser encontrados na região AB. O algoritmo apresentado nesta dissertação irá tratar especificamente dos padrões vasculares em mosaico.

4.5.1 Conversão da imagem e seu complemento

O passo inicial neste procedimento é converter a imagem colorida em uma imagem em níveis de cinza (GL) uma vez que os operadores morfológicos usualmente produzem melhores resultados em imagens representadas por reticulados totalmente ordenados (D'ORNELLAS, 2001). A conversão da imagem RGB para GL é obtida pela equação a seguir:

$$GL = 0.29R + 0.59G + 0.21B$$

Como resultado desta conversão, as estruturas vasculares na imagem são interpretadas com cores mais escuras (valores próximos de zero) do que o conjunto

de valores que as rodeia. A imagem original e a sua conseqüente imagem GL podem ser visualizadas na Figura 4.4.

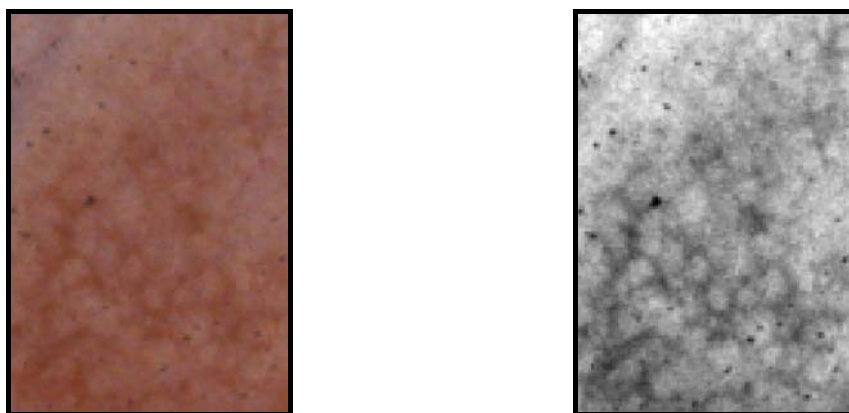


Figura 4.4 – Imagem original e sua imagem correspondente em níveis de cinza

Os operadores morfológicos subseqüentes, entretanto, assumem que as estruturas vasculares, as quais são objetos de interesse, como sendo mais claras que a região que as envolve. Desta forma, a imagem é complementada para atingir este objetivo (SOILLE, 1991). Tomando a imagem original representada por $f(x,y)$, o complemento da imagem é representado pela equação a seguir:

$$F(x,y) = 255 - F(x,y)$$

A Figura 4.5 apresenta a imagem GL e o complemento correspondente.

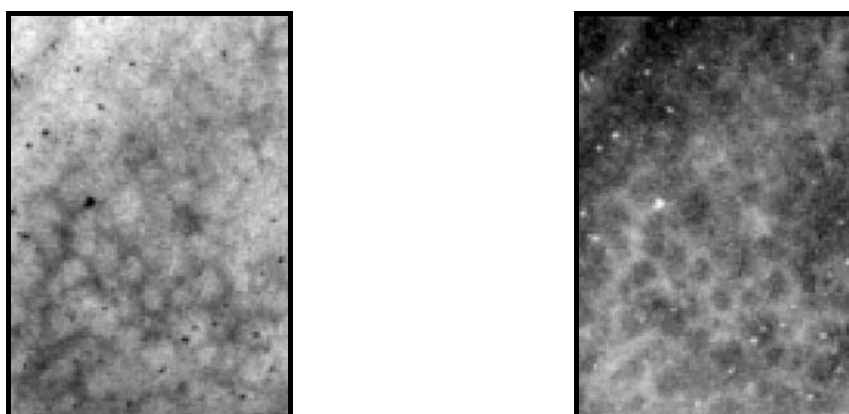


Figura 4.5 – Imagem em níveis de cinza e seu complemento correspondente.

4.5.2 Transformada *Top-Hat*

Após a obtenção do complemento da imagem, a transformada *top-hat* é utilizada para separar as estruturas celulares do restante da imagem. Esta transformação é muito útil para imagens com quantidades variáveis de níveis de cinza (SOILLE, 1991). A transformada *top-hat* é uma ferramenta simples, utilizada na segmentação de imagens em níveis de cinza quando procuramos por objetos com níveis de brilho diferente do restante da imagem. O passo inicial requer a aplicação de uma rotação linear de elementos estruturantes na imagem em níveis de cinza.

O elemento estruturante utilizado neste algoritmo é um disco com 30 *pixels* de diâmetro. Este tamanho foi escolhido uma vez que a medição experimental obtida da estrutura vascular revelou que este tamanho é maior do que todas as estruturas vasculares interpretadas como objetos de interesse.

O propósito do elemento estruturante é eliminar os objetos da imagem que não correspondem ao tamanho do disco. O elemento estruturante é aplicado à imagem em níveis de cinza e as seções da imagem que não se incluem dentro desta operação são removidas através de uma abertura morfológica.

A abertura morfológica é obtida por uma erosão da imagem seguida de uma dilatação pelo mesmo elemento estruturante. Isto é representado pela seguinte equação, onde f é a imagem original, b é o elemento estruturante, \otimes representa a erosão e \oplus representa a dilatação.

$$f \circ b = (f \otimes b) \oplus b$$

Esta imagem é então subtraída da imagem original, onde os objetos removidos e a estrutura vascular são facilmente visíveis. Além disso, a extração dos objetos brilhantes é obtida pela utilização de uma imagem auxiliar (SOILLE, 1991, 2003, CRISTOFORONI; GERBALDO; PERINO; PICCOLI; MONTZ; CAPTIANIO; 1995), com brilho idêntico para todos os *pixels*. Matematicamente, a transformada

top-hat é representada pela equação seguinte onde f é a imagem original, b é o elemento estruturante e h é a imagem gerada por:

$$h = f - (f \circ b)$$

O conceito da transformada *top-hat* é demonstrado para o caso bidimensional na Figura 4.6. Nesta situação, o objeto de interesse é o chapéu. Aplicando a transformada *top-hat*, o topo do chapéu (i.e. os valores mais elevados) é extraído, assumindo que o elemento estruturante é maior do que o tamanho do chapéu (KANUNGO; MOUNT; NETA NYAHU; PIATKO; SILVERMAN; WU, 2000).

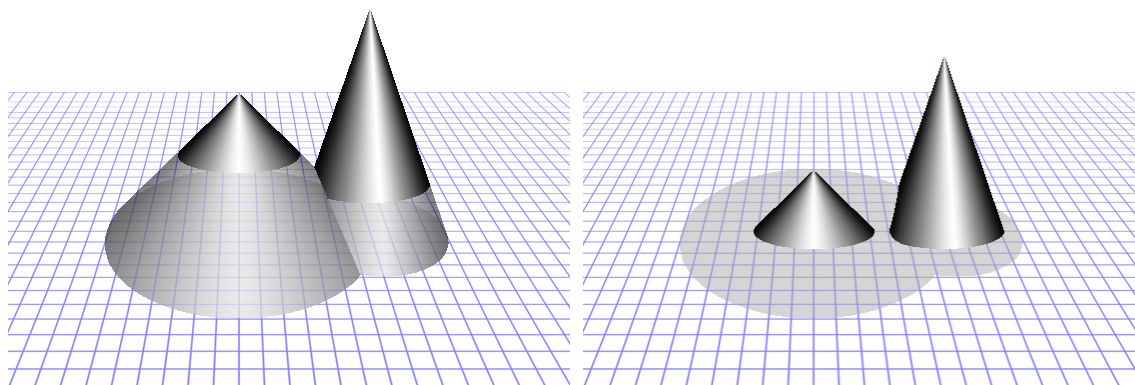


Figura 4.6 – Representação geométrica da operação de *top-hat*.

A Figura 4.7 demonstra o resultado da aplicação da transformada *top-hat* aplicada a uma imagem contendo estruturas vasculares. Nesta figura a imagem complementar e a imagem resultante após a aplicação da transformada *top-hat* são apresentadas.

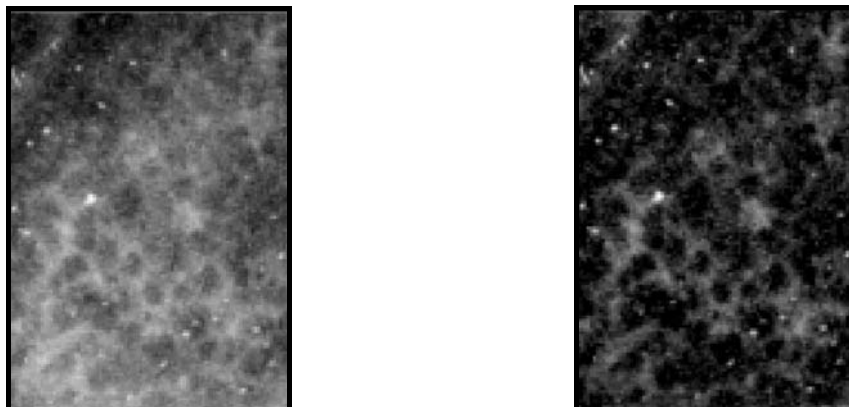


Figura 4.7 – Imagem complementar e o resultado da operação *top-hat*.

4.5.3 Elementos estruturantes lineares

As estruturas celulares das vascularidades nas imagens colposcópicas ou cerviscópicas são orientadas em várias direções, fazendo com que se tenha que utilizar vários elementos estruturantes. Para este algoritmo, são utilizados oito elementos estruturantes distintos com seus respectivos ângulos (0, 22.5, 45, 67.5, 90, 112.5, 135 e 157.5) para detectar a estrutura celular.

A utilização de rotações lineares de elementos estruturantes consiste destes 8 elementos estruturantes lineares (SOILLE, 1991). A Figura 4.8 apresenta os oito elementos estruturantes empregados com seus respectivos ângulos dentro de uma circunferência.

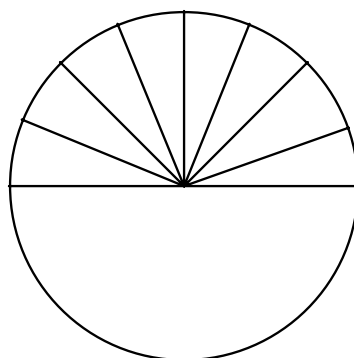


Figura 4.8 – Família de elementos estruturantes lineares

Após a determinação dos elementos estruturantes, a imagem produzida pela transformada *top-hat* executa uma série de aberturas morfológicas. O propósito da abertura morfológica é criar uma imagem contendo estruturas selecionadas. Esta imagem é então utilizada para a limiarização para produzir a imagem segmentada (SOILLE, 2003). Isto é realizado pela suavização do contorno dos objetos, dividindo pequenos pontos e eliminando artefatos muito pequenos. O elemento estruturante particular utilizado neste algoritmo possui 30 *pixels* de comprimento. Uma abertura auxiliar é empregada para cada elemento estruturante e o resultado das oito imagens é agrupado (SOILLE, 2003). A imagem resultante contém o conjunto dos valores máximos para cada uma das oito imagens.

As estruturas vasculares que pertencem a cada elemento estruturante possuem níveis de cinza semelhantes aos da imagem original. As outras estruturas vasculares são suprimidas na imagem resultante. De posse desta imagem, a operação de limiarização pode ser realizada na estrutura celular (KANADE; CHOW, 1982).

4.5.4 Método de *Threshold* de Otsu

O esqueleto da estrutura celular é determinado pelo emprego da técnica desenvolvida por Otsu para a geração da imagem binária. Utilizando a teoria geral do limiar, a imagem em níveis de cinza pode ser convertida para uma imagem binária pela mudança de todos os valores dos *pixels* abaixo de um determinado valor, o limiar, para 0, enquanto que os *pixels* restantes recebem o valor de 1. Matematicamente, para a função $f(x,y)$, os valores da nova função $F(x,y)$ usando o *threshold* T pode ser representada por:

$$F(x,y) = \begin{cases} 0 & \text{for } f(x,y) < T \\ 1 & \text{for } f(x,y) \geq T \end{cases}$$

O método de *threshold* de Otsu permite a seleção automática do valor T (O'GORMAN, 1994). A análise de agrupamentos é aplicada aos dados em níveis de

cinza da imagem. Dois agrupamentos são formados a partir da distribuição Gaussiana dos níveis de cinza da imagem. Para estes agrupamentos, um agrupamento representa o fundo da imagem enquanto o outro representa frente. O objetivo do método de Otsu é obter o limiar ótimo através da minimização da soma ponderada para a variância entre as classes para ambos os agrupamentos (OTSU, 1979). Usando a técnica de Otsu, a variância entre as classes entre o grupo de valores abaixo de T e o grupo acima de T é maximizada. Através do ajuste de T, a distribuição de um grupo aumenta enquanto o outro diminui. Assim, é necessário selecionar um valor T que produza uma distribuição mínima total (SOILLE, 2003).

No algoritmo de Otsu, o nível de cinza k é o valor que maximiza a variância entre classes do histograma em níveis de cinza da imagem. Matematicamente (CANNY, 1986),

$$\sigma_{\text{between}}^2(k) = \frac{[\mu_1 w(k) - \mu(k)]^2}{w(k)[1 - w(k)]}$$

onde

$$\mu_1 = \sum_{i=1}^{256} i * p(i) \text{ - valor médio do histograma}$$

$$w(k) = \sum_{i=1}^k p(i) \text{ - momento cumulativo de ordem 0 do histograma}$$

$$\mu(k) = \sum_{i=1}^k i * p(i) \text{ - momento cumulativo de ordem 1 do histograma}$$

$$p(i) = \frac{n(i)}{N} \text{ - função densidade de probabilidade normalizada do histograma}$$

Além disso, n(i) corresponde ao número de *pixels* em níveis de cinza para o valor i, k representa o limiar potencial e N equivale ao número total de *pixels* do histograma.

Os valores brancos dos *pixels* na imagem gerada pela limiarização corresponde ao mosaico do esqueleto da imagem original (SOILLE, 2003, KANADE; CHOW, 1982). A Figura 4.9 demonstra o resultado produzido pelo conjunto de elementos estruturantes lineares.

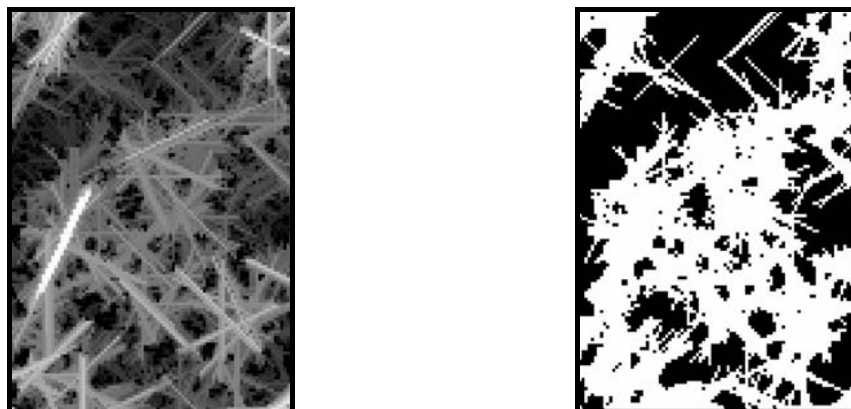


Figura 4.9 – Imagem limiarizada pelo método de Otsu

Depois da limiarização o esqueleto da estrutura vascular é obtido. Para tanto, os *pixels* ao longo das bordas da imagem são removidos. Os resultados desta operação são visualizados na Figura 4.10.

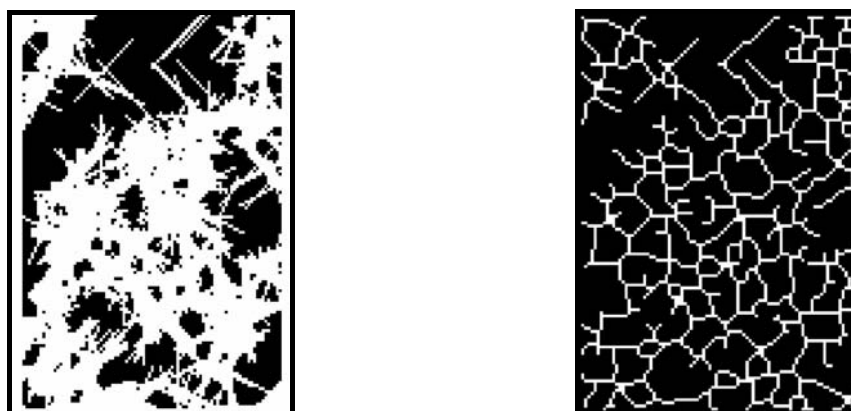


Figura 4.10 – Esqueleto da imagem limiarizada pelo método de Otsu

A inspeção visual da estrutura vascular das imagens de amostra revelou que as células mosaico são maiores em tamanho do que outras células presentes na imagem. Assim, a densidade dos *pixels* brancos para a seção da imagem contendo os mosaicos será menor que as seções que não contêm mosaicos porque há poucas células na imagem. Nesta dissertação, a densidade dos *pixels* brancos para cada imagem é calculada para determinar se o pixel pertence ao mosaico. A densidade é calculada para uma vizinhança 29x29 para cada *pixel*. Os *pixels* que possuem uma densidade menor são classificados como pertencentes ao mosaico.

4.5.5 Atributos de cor

O algoritmo descrito nesta dissertação utiliza os atributos de cor a partir do modelo YCbCr para determinar a localização das estruturas vasculares pré-cancerosas e cancerosas. Este modelo de cores em questão mede a luminância e a crominância nos canais azul e vermelho (THACKRAY; NELSON, 1993). A luminância é medida pelo valor Y e a crominância por Cb e Cr respectivamente. Os valores da luminância Y variam significativamente ao longo da imagem da lesão cervical produzindo uma visualização da mudança de cor. Por outro lado, os valores Cb e Cr permanecem relativamente uniformes na imagem (SOILLE, 1991).

A inspeção visual da imagem da lesão cervical indica que as seções contendo as características em mosaico possuem *pixels* mais escuros do que as áreas em seu entorno. Como resultado, o valor Y para o padrão mosaico será significativamente diferente das seções não-mosaico da imagem. Para determinar Y, Cb e Cr a partir do plano da imagem e fundamentado no modelo RGB, as seguintes equações são utilizadas:

$$\begin{aligned} Y &= 0.299R + 0.587G + 0.114B \\ Cb &= -0.169R - 0.331G + 0.500B \\ Cr &= 0.500R - 0.419G - 0.081B \end{aligned}$$

A representação gráfica mostrando a relação do modelo RGB com o modelo YCbCr e apresentado na Figura 4.11.

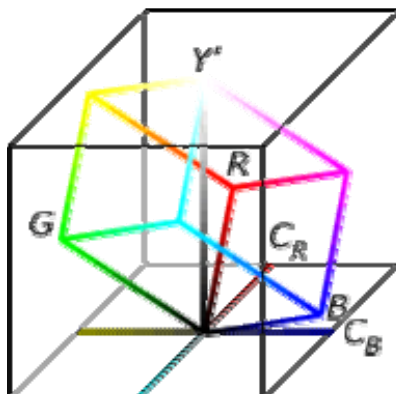


Figura 4.11 – Relação entre o modelo RGB e o modelo YCbCr

Nesta dissertação, um tipo de atributo de cor é utilizado para a classificação. Esta característica corresponde ao valor Y do espaço de cor YCbCr, e foi escolhida uma vez que, para a inspeção visual, a área nas imagens contendo os atributos em mosaico da estrutura vascular representa uma região mais escura do que as regiões vasculares que não contêm mosaicos. Conseqüentemente, os valores de Y variam significativamente entre as regiões citadas.

4.5.6 Detectando os agrupamentos

O agrupamento (SOILLE, 1991) é uma forma não supervisionada de aprendizado que consiste em agrupar exemplos não rotulados, com base em similaridades contidas nos exemplos. Ou seja, algoritmos de aprendizado são utilizados para descobrir padrões nos dados, chamados de grupos, a partir de uma caracterização de regularidade (STERNBERG, 1973, HIRATA; FLORES; BARRERA; LOTUFO, 2000).

Instintivamente as pessoas visualizam os dados segmentados em grupos discretos, como por exemplo, tipos de plantas ou animais. Na criação desses grupos discretos pode-se notar a similaridade dos objetos em cada grupo.

Enquanto a análise de grupos é freqüentemente feita manualmente em pequenos conjuntos de dados, para grandes conjuntos um processo automático de

agrupamento através da tecnologia de mineração de dados é mais eficiente. Em adição, os cenários existentes são muito similares, tornando-os competitivos, requerendo a utilização de algoritmos complexos que determinem a segmentação mais apropriada.

Nesse método de descoberta do conhecimento, o algoritmo deve criar as classes através da produção de partições do banco de dados em conjuntos de tuplas. Essa partição é feita de modo que tuplas com valores de atributos semelhantes, ou seja, propriedades de interesse comuns sejam reunidas dentro de uma mesma classe. Essas classes encontradas podem ser mutuamente exclusivas e exaustivas ou consistir de uma representação rica tal como uma hierarquia ou sobreposição de categorias.

De posse destas classes, pode-se aplicar um algoritmo de classificação que produza um conjunto de regras para as mesmas. Um bom agrupamento caracteriza-se pela produção de segmentos de alta qualidade, onde a similaridade intraclasse é alta e a interclasse é baixa. A qualidade do resultado do agrupamento também depende da medida utilizada para medir a similaridade usada pelo método e de sua implementação, além de sua habilidade de descobrir algum ou todos os padrões escondidos.

As técnicas mais utilizadas para agrupar dados são baseadas em três categorias:

- *Partição*, basicamente enumera várias partições e então cria um valor para cada uma delas segundo algum critério, e.g.: *k-means*, que será explicado a seguir;
- *Hierarquia*, cria uma decomposição hierárquica do conjunto de dados usando algum critério;
- *Modelo*, um modelo é hipoteticamente criado para cada agrupamento e a idéia é encontrar o que melhor se enquadra quando comparados entre si.

A maioria das ferramentas de agrupamento trabalha em função de um número pré-definido de grupos especificado por um usuário. Isso requer um conhecimento detalhado do domínio, transformando assim a tarefa de descoberta de

conhecimento menos atrativa. Tecnologias mais sofisticadas são capazes de procurar através de diferentes possibilidades de quantidades de grupos e avaliar cada configuração de acordo com a sua importância. Técnicas baseadas em redes neurais auto organizáveis utilizando algoritmos *Kohonen* também são capazes de segmentar grupos de dados.

4.5.6.1 K-Means

Uma das técnicas existentes é o *K-means* (KAUFMAN; ROUSSEEUW, 1990), onde k é o número de classes no qual se deseja agrupar. Como o pesquisador não tem como saber um número ótimo para k , faz-se necessário a execução dessa técnica várias vezes, parando quando se percebe que as classes são as desejadas.

Esta técnica consiste basicamente de quatro passos principais:

1. Particionar os objetos em k grupos não vazios.
2. Definir os centróides dos grupos da partição atual.
3. Para cada objeto, incluí-lo no grupo cujo centróide estiver mais próximo.
4. Retornar ao passo 2 enquanto houver objetos que estejam em grupos incorretos.

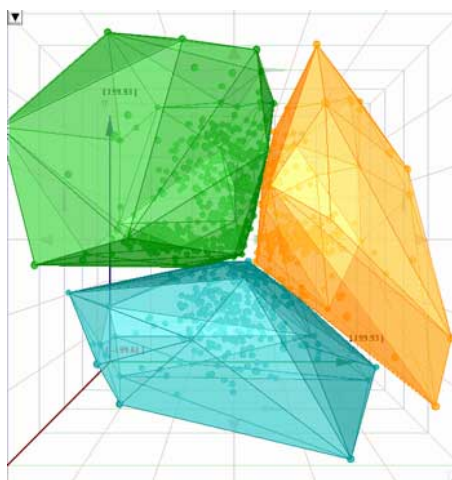


Figura 4.12 – Resultados do método de agrupamento de *K-means*

Pontos Fortes: Relativamente eficiente: $O(tkn)$, onde n é número de objetos, k é número de grupos, e t é número de interações. Normalmente, $k, t \ll n$.

Freqüentemente termina em um ótimo local. O ótimo global pode ser encontrado usando técnicas tais como: *deterministic annealing* e algoritmos genéticos.

Pontos Fracos: É necessário especificar *a priori* o valor de k , o número de grupos. É sensível a ruídos e valores fora do escopo. Não é apropriado para a descoberta de grupos não esféricos.

4.5.6.2 Agrupamento hierárquico

Seja uma seqüência de partições de n amostras em c agrupamentos, em que o nível 1 corresponde a n agrupamentos de um elemento e o nível n corresponde a 1 agrupamento com todos os elementos.

O agrupamento hierárquico é uma forma de agrupar os dados na qual, se dois exemplos são agrupados em algum nível, nos níveis mais altos, eles continuam fazendo parte do mesmo grupo.

O agrupamento hierárquico é dividido em duas abordagens: a aglomerativa, que começa com n agrupamentos com um único exemplo e forma a seqüência de partições criando os agrupamentos sucessivamente e a divisiva, que começa com um agrupamento com todos os exemplos e forma a seqüência dividindo os agrupamentos sucessivamente. Neste tipo de agrupamento, as soluções são tipicamente representadas por um dendrograma (BRUN; MOKHTARI; MEYER, 2005).

A Figura 4.13 apresenta uma dendrograma e um gráfico bidimensional que mostra um exemplo dos resultados dos agrupamentos para a média da densidade de *pixels* brancos e valores Y .

Pode-se demonstrar que o padrão mosaico tem uma densidade menor que o não mosaico.

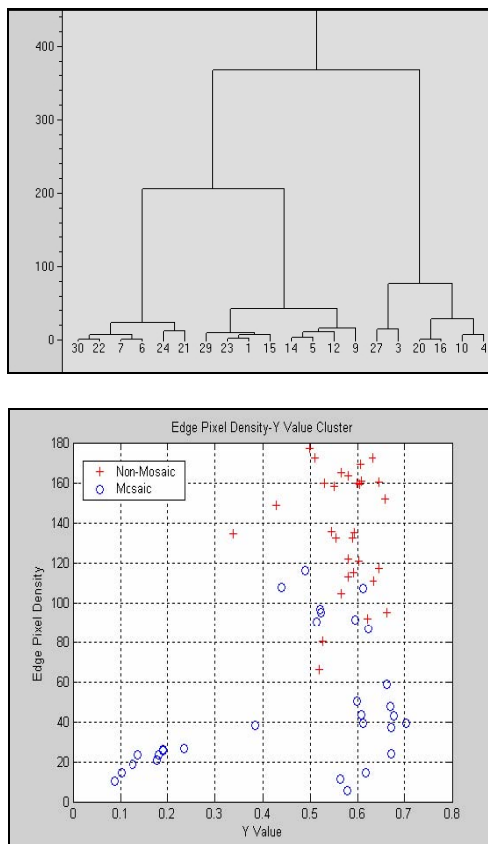


Figura 4.13 – Dendrograma e resultados dos agrupamentos em mosaico e não-mosaico conforme o algoritmo desenvolvido

5 RESULTADOS

Nesta seção, os resultados serão apresentados para ilustrar a aplicação da ferramenta de segmentação quando aplicada em várias imagens colposcópicas e cerviscópicas. O conjunto de ferramentas foi desenvolvido usando o *Mmorph* para o *MatLab*.

A abordagem algorítmica, apresentada no capítulo anterior, pode ser interpretada da seguinte maneira: a imagem é inicialmente lida pelo programa que produz uma segmentação para determinar a região acetobranca (AB). Uma vez que esta região é obtida, a imagem é dividida em regiões menores para o processamento. As dimensões da imagem original tornam obrigatório o processo de divisão. A extração de atributos geométricos baseados nas operações morfológicas é aplicada para cada região no sentido de determinar a estrutura vascular depois de algumas etapas de pré-processamento. A densidade média para cada um dos pixels da região acetobranca em uma máscara de vizinhança 29x29 é calculada em cada seção. Esta característica é a única informação geométrica usada na classificação das regiões em mosaico e não-mosaico. Uma vez que a densidade média dos pixels é determinada, o valor Y para cada pixel na seção é determinado a partir da imagem original.

Este é o único atributo sob a forma de cor utilizado para a classificação. O processo de agrupamento é usado para classificar as seções da região acetobranca em mosaico ou não-mosaico. Um *array* bidimensional de características é criado a partir das características geométricas e de cor a partir de cada seção. Para o algoritmo de classificação, as seções precisam ser divididas em dois grupos. O algoritmo de *K-means* examina os componentes do array bidimensional e classifica os pixels na seção da imagem conforme o mesmo pertencer ao mosaico ou não-mosaico.

As imagens obtidas neste trabalho foram cedidas pelo Hospital de Clínicas da UFMG, sendo selecionadas de um conjunto de 250 imagens. Cada imagem possui o

tamanho de 2048x1600. A segmentação da região acetobranca (AB) da imagem original pode ser observada na Figura 5.1. Em virtude do tamanho da imagem original, uma seção menor da imagem contendo a região AB é usada para o processamento subsequente. A Figura 5.1(a) mostra uma seção menor da imagem original que é usada para o processamento. A abordagem da máxima verossimilhança foi usada para determinar a máscara apresentada na Figura 5.1(b). A imagem mostrada na Figura 5.1(c) apresenta o resultado da aplicação da máscara binária sobre a seção da imagem original.

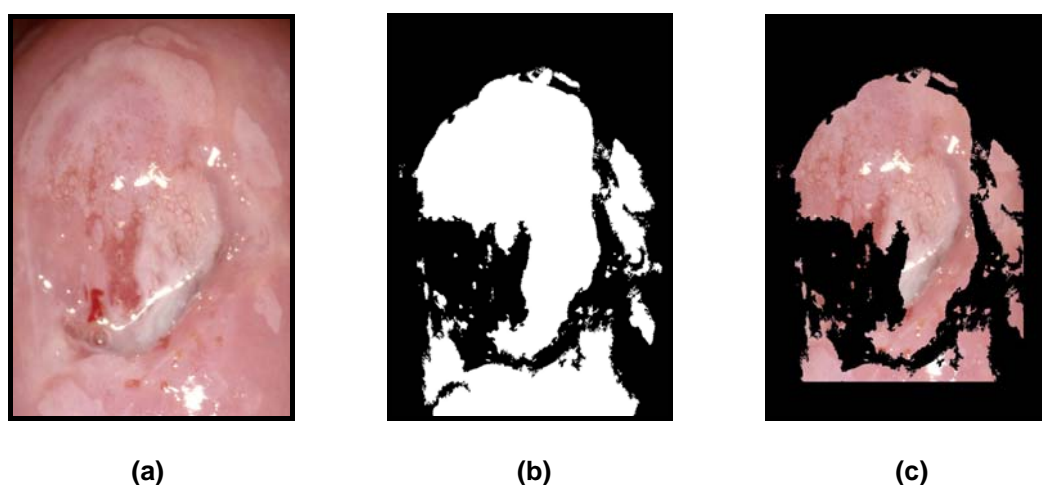


Figura 5.1 – (a) Imagem original, (b) máscara da região AB e (c) região AB multiplicada pelos dados da imagem.

Como definido anteriormente, as operações morfológicas incluindo a rotação do elemento estruturante, são aplicadas para cada seção da imagem no sentido de determinar a estrutura vascular da região AB. Os resultados desta técnica são apresentados na Figura 5.2 para uma das seções da Figura 5.1. A seção original é mostrada na Figura 5.2(a). A imagem apresentada na Figura 5.2(b) é a estrutura vascular correspondente a Figura 5.2(a).

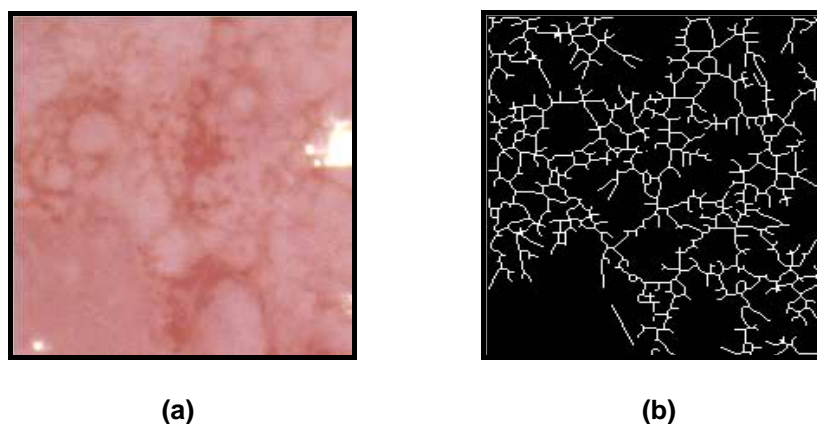


Figura 5.2 – Seção mosaico da imagem original

As estruturas determinadas pelos operadores morfológicos foram usados para obter a densidade da borda para cada pixel. Este valor é obtido pelo cálculo dos pixels brancos localizados dentro da vizinhança 29x29 centrada na origem. A imagem na Figura 5.3 demonstra os resultados produzidos pelo algoritmo *k-means* para seções da região acetobranca. O gráfico da figura 5.4 demonstra a separação entre regiões mosaico e não-mosaico, baseados na densidade dos pixels da estrutura vascular e nos valores dos *pixels* Y da região acetobranca. A inspeção visual deste gráfico revela que a maioria das densidades das bordas dos *pixels* para cada seção é menor para os *pixels* da região mosaico do que para a região não-mosaico.

O valor médio Y para os *pixels* mosaico e não-mosaico e a densidade dos *pixels* para tais regiões são listadas na tabela 5.1. Pode-se observar a partir desta tabela que a densidade média da borda dos pixels para os *pixels* mosaico é menor do que para os *pixels* não-mosaico nas mesmas seções.

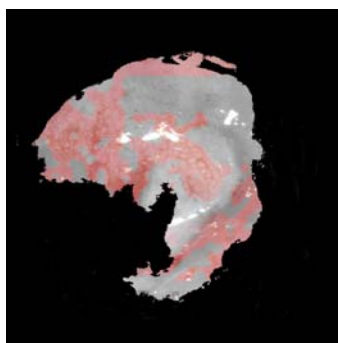


Figura 5.3 – Região contendo padrões mosaico

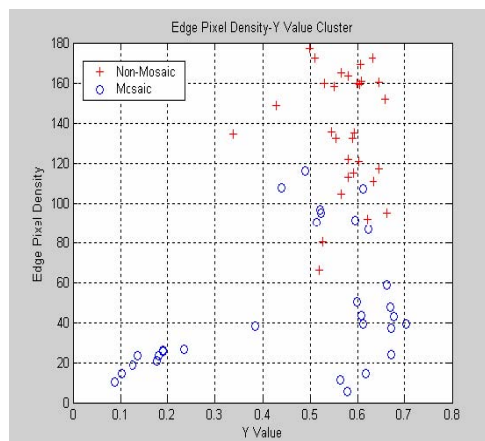


Figura 5.4 – Resultados dos agrupamentos em mosaico e não-mosaico conforme o algoritmo desenvolvido

Tabela 5.1 – Média dos valores Y para os valores de densidade para os pixels da borda para cada seção da imagem 5.1.

Média da densidade dos pixels das bordas na seção mosaico	Média da densidade dos pixels das bordas na seção não-mosaico	Média de Y na seção mosaico	Média de Y na seção não-mosaico
38.0545	134.523	98	86
107.8486	172.2699	112	130
96.506	158.2159	133	140
90.1882	164.8553	131	144
117.0402	177.4579	125	127
23.4617	148.7493	35	110
95.0384	159.8851	133	135
50.4557	135.0242	153	151
19.3705	132.8156	33	141
11.3898	104.3716	144	144
43.4339	112.8212	155	148
42.6333	110.6204	173	161
24.5278	95.5029	171	169
23.0441	160.6212	45	155
90.4328	163.0845	152	148
5.5955	65.8336	148	132
58.5857	135.5395	170	139
38.9955	117.1783	179	165
38.7344	114.3263	156	151
20.3897	159.4896	45	153
88.1096	159.9735	159	154
14.5806	80.4559	157	134
37.3151	92.0076	171	158
47.3589	120.4608	171	154
106.601	168.9786	156	155
25.0471	132.2729	47	150
25.4838	172.5483	49	161
14.6928	152.038	26	168
26.5054	160.4561	60	165
9.7837	121.7913	22	147

Os pontos na Figura 5.5 demonstram a separação entre os pixels mosaico e não-mosaico baseados nos valores da densidade dos valores dos pixels da estrutura vascular e os valores dos pixels Y da região acetobranca. A inspeção visual destes gráficos novamente revela que a maioria das densidades dos pixels da borda em média para cada seção é menor para os pixels mosaico do que para os pixels não mosaico.

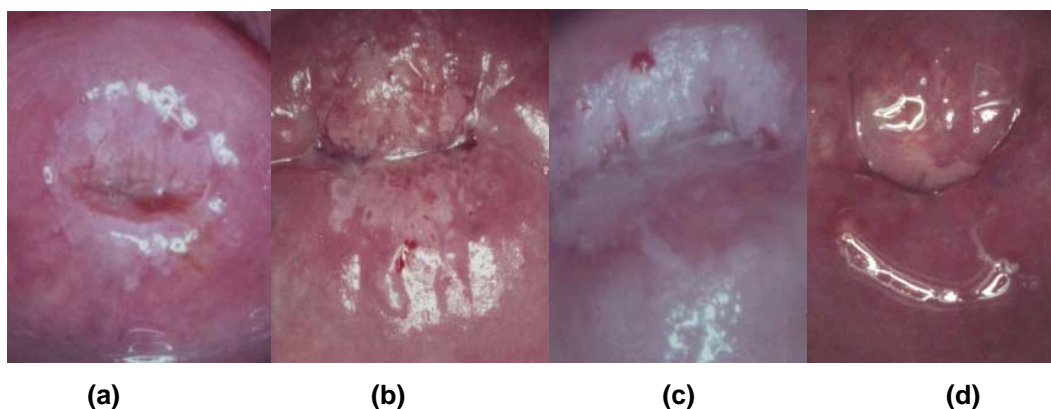


Figura 5.5 – imagens da região acetobranca utilizadas como teste para a ferramenta de auxílio ao diagnóstico para a segmentação e classificação das áreas em mosaico e não-mosaico.

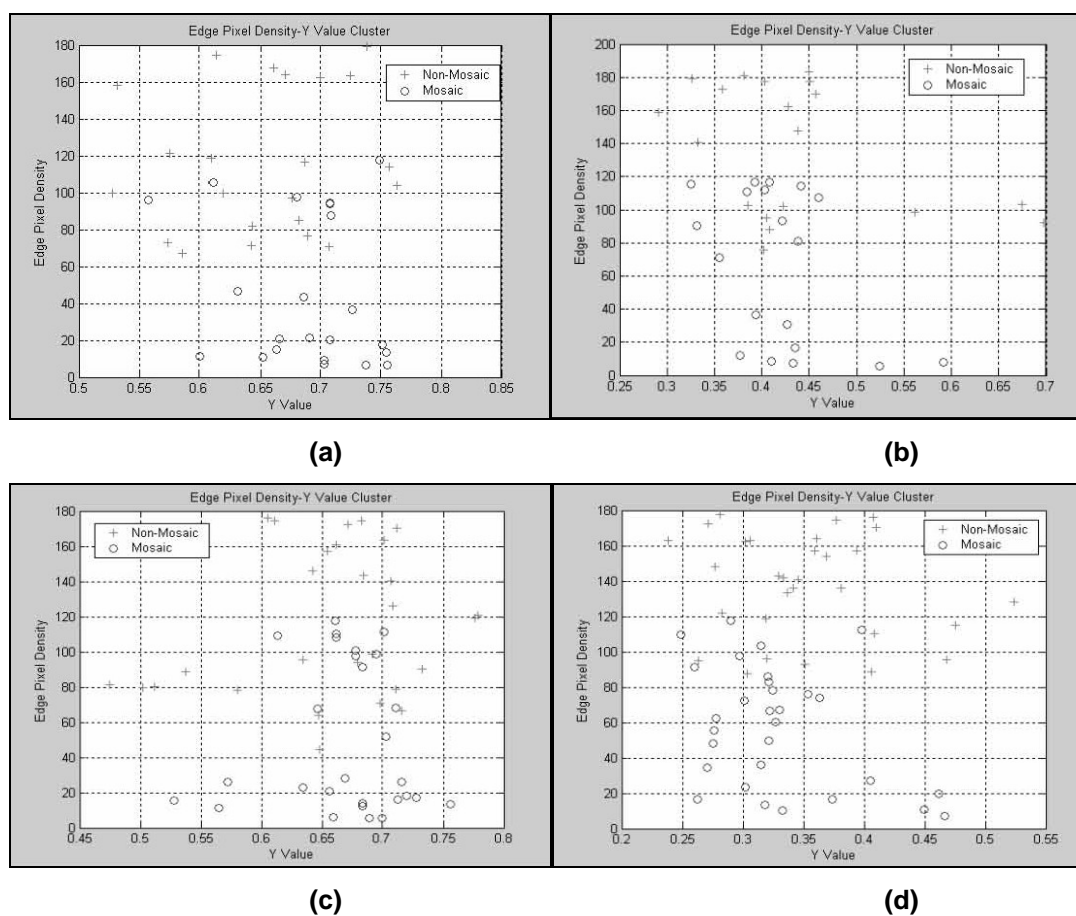


Figura 5.6 – Representação 2D da média Y e dos valores das densidades dos pixels das bordas para as imagens de exemplo da Figura 5.5 respectivamente

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho, que está inserido na Tecnologia de Informação, é antes de tudo uma proposta de união entre as áreas da Computação, Engenharia e Medicina.

Como em qualquer crescimento tecnológico e profissional, é necessária a ampliação de conhecimento e inter-relacionamento, ou seja, que se aceite a multidisciplinaridade como o grande caminho a percorrer. Cada qual desenvolvendo o que há de melhor em sua área. Portanto, o assunto médico abordado é de importância mundial à familiar, pois envolve relacionamentos, preocupações, cuidados, qualidade e risco de vida. Além de necessidade de qualificação de resultados e otimização de custos.

No contexto exposto, questionou-se a forma de contribuição para uma mudança de paradigma em relação ao diagnóstico e controle dessa patologia que pudesse futuramente ser ampliado para a população de alto risco da patologia HPV e conseqüente lesões pré-cancerígenas e cancerígenas.

Tendo a certeza que o futuro é das tecnologias de informação, direcionou-se o estudo para a área de processamento de imagens, especificamente de imagens colposcópicas.

O colposcópico sempre foi um aparelho oneroso e de difícil acesso a maioria dos locais com população de risco, mas com o surgimento do colposcópico digital o método pode ser simplificado, pois apresenta fácil manuseio, aparelhos menores com a possibilidade de armazenamento de imagens.

As vantagens acima citadas poderão proporcionar a expansão de uso em locais onde apenas tem acesso o atendente de saúde, que poderá inclusive coletar as imagens, para estudo futuro em centros maiores aonde há o acesso e análise do especialista.

Nesse questionamento obteve-se a primeira certeza: a região a ser avaliada teria de ser a região acetobranca, localizada na junção escamocolunar, pois é nela

que, pela colposcopia, observa-se a evolução de grande parte das lesões pré-cancerígenas. A segunda é que se deve, pela aplicação da metodologia ora estudada, separar as mulheres possuidoras das não possuidoras da região AB. Dessa forma, ter-se ia realizada uma parte estatística importante da prevenção da patologia do colo uterino.

No entanto, o estudo foi mais abrangente, buscou-se uma alteração ainda mais específica: o mosaico – região de alteração vascular que demonstra comprometimento de baixo a alto grau, definindo melhor as lesões com achados colposcópicas anormais (Anexo A), sendo classificado como mosaico de fino a grosseiro, ou também de tênue a espesso.

Novos questionamentos foram realizados sobre a captação ou aquisição de imagens colposcópicas, e concluiu-se que o melhor método a ser utilizado seria a segmentação com a separação e a divisão de partes de interesse especial. Optou-se por usar imagens colposcópicas cedidas pelo Hospital de Clínicas da UFMG, para minimizar as dificuldades relacionadas às imagens e suas correções relativas à luminosidade, brilho e cores.

Na segmentação, separa-se a região AB que é dividida em regiões menores para se efetuar as extrações de atributos de cor e geométricos.

Na seqüência é realizada a aplicação de operações morfológicas em cada uma das regiões resultantes da segmentação. Técnicas de morfologia matemática mostraram-se essenciais para este trabalho, através do uso do MATLAB e de Mmorph. Os parâmetros extraídos mostraram pouca variação, sendo que novos trabalhos poderão sugerir outras abordagens técnicas que se complementem.

Para obtenção dos resultados finais deste trabalho, destaca-se a importância da aplicação de técnicas de processamento e segmentação das regiões acetobranças, e posterior avaliação da região mosaico e não mosaico. A utilização dos elementos estruturantes lineares e do método de *Threshold of Otsu* permitiram realçar e identificar as lesões do trato genital inferior. O algoritmo desenvolvido apresentou bons resultados para um número limitado de imagens. Entretanto, o teste do sistema ainda não se encontra totalmente finalizado.

Foi observado que o valor Y do modelo YCbCr não determina efetivamente a região para o padrão de mosaico. Além disso, as imagens digitais obtidas pelo colposcópio ainda carecem de processos que permitam a correção da iluminação.

No futuro, o algoritmo precisa ser testado com imagens digitais obtidas diretamente do colposcópio com essa correção.

Este estudo abre a possibilidade de investigação de novos marcadores ou operações digitais de atipias epiteliais, incorporando um sistema para auxílio na segmentação das zonas de transformação especificamente nas zonas de lesões acetobranças e mosaico, que permite realizar um diagnóstico simplificado.

Estes resultados irão determinar se o método opera adequadamente com uma variedade de imagens e com qualidades diferentes. Considerando que o sistema seja suficientemente capaz de identificar as regiões mosaico, para um conjunto de imagens com qualidade variável, ele poderá ser empregado em conjunto com equipamentos menos onerosos que os especificamente projetados pelas empresas do ramo, reduzindo os custos e os investimentos. O algoritmo apresentado necessita ser expandido para detectar outros tipos de estruturas vasculares, tais como pontilhados e outras anormalidades. Até o momento o sistema é somente capaz de detectar as regiões AB e mosaico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALANI, R. M.; MÜNGER, K. Human papillomaviruses. *Sci Med*, 5:28-35, 1998.

ALBUQUERQUE, M. P. 1999. *Processamento de Imagens: Métodos e Análises*. Disponível em: <<http://mpa.cat.cbpf.br/curso2.htm>>. Acesso em: 04 jun.2006.

ALMEIDA, A. B. de. Usando o computador para o processamento de imagens médicas. *Revista Informática Médica*, v.1, n.6, nov/dez 1998. Disponível em: <<http://www.epub.org.br/informaticamedica/n0106>>. Acesso em: 04 jun.2006.

BALEEIRO, J. M. *Colposcopia e Patologia Cervical*. 2.ed. São Paulo: BYK, 1997.

BENSEBAA, K.; SUZIM, A. *Image analysis in histological sections: segmentation and quantification of tumor angiogenesis areas*. Porto Alegre, 1999. Disponível em: <<http://lapsi.eletr.ufrgs.br/producao/dissertacoes/kamel>>. Acesso em: 17.fev.2006.

BERNARD, H. U. *Epidemiology and evolution: A DNA seqüencial approach*. In: International Symposium of Human Pappilomavirus, 2. Abstracts, p.31, 1993.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Assistência integral à saúde da Mulher*. bases de ação programática. Brasília: Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1994. 27p. (Série B: Textos básicos de saúde).

_____. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 196/96: *Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos*. Ministério da Saúde, Fiocruz, 1996.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. *Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 2000*. Rio de Janeiro: INCA; 2000.

_____. 2003. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>, e em: <<http://www.saúde.gov.br>>. Acesso em: 04.jun.2006.

BRUN, L.; MOKHTARI, M. ; MEYER, F. Hierarchical Watersheds Within the Combinatorial Pyramid Framework. *DGCI 2005*. p.34-44.

CANNY, J. A computational approach to edge detection. *IEEE Trans. PAMI*. v.8, p.679-98,1986.

CARTIER, R. *Colposcopia prática*. 2.ed. São Paulo: Roca, 1986.

CARVALHO, J. J. M. A infecção pelo HPV no homem. *Revista Brasileira de Colposcopia*, v.2, n.2, p.23-5, 2001.

_____; OYAKAWA, N. Consenso Brasileiro de HPV. BG Cultural, 1.ed, São Paulo: BG Cultural, 2000.

CHAPMAN, W. Human papillomavirus infections and their relationship to preinvasive and invasive cancer of the lower female genital tract. In: WRIGTH, V. C.; LICKRISH, G. M.; SHIER, R. M. *Basic and advanced colposcopy*. 2nd. ed. Houston. p.27, 1995.

COSTA et al. Avaliação das condições de Saúde das Mulheres em uma unidade de atendimento primário no Rio Grande do Sul. *RBGO*, v.21, p.25-31, 1999.

COSTA, C.; SABATINI, R. Desenvolvimento e avaliação de prontuário eletrônico do paciente. In: VII Congresso Brasileiro de Informática em Saúde. Natal: *Anais*, 2002.

CRISTOFORONI, P. M.; GERBALDO, D.; PERINO, A.; PICCOLI, R.; MONTZ, F.J.; CAPTIANIO, G. L. Computerized colposcopy: Results of a pilot study and analysis of its clinical relevance. *Obstet. Gynecol.* v.85, p.1011-16, 1995.

CRUM, C. P.; NUOVO, G. J. *Biology of papillomaviruses*. Genital papillomaviruses and related neoplasms. New York: Raven, p.10-35, 1991.

D'ORNELLAS, M. C. *Algorithmic patterns for morphological image processing*. Ph.D. thesis, Univesiteit van Amsterdam, 2001.

D'ORNELLAS, M. C.; BOOMGAARD, R. V. D. The state of art and future development of morphological software towards generic algorithms. World Scientific Publishing Company: *Internacional journal of pattern recognition and artificial intellignece*. v.17,n.2. p.231-55, 2003.

D'ORNELLAS, M. C.; BOOMGAARD, R.; GEUSEBROEK, J. Morphological algorithms for color images based on a generic-programming approach. In Proceedings of de Brazilian conference on computer graphics and image processing *SIBGRAPI'98*. Rio de Janeiro: IEEE, p.323-30, 1998.

FEBRASGO. *Tratado de Ginecologia da FEBRASGO*. Rio de Janeiro: Revinter, 2000. 9913p.

FERNANDES, J. H. C. Qual A prática do desenvolvimento de software? *Ciência e Cultura*, v.55, n.2, p.29-33, 2003.

FRANCO, E. L.; VILLA, L. L.; SOBRINHO, J. P. et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J. Infect Dis* v.180, n.5, p.1415-23, 1999.

FRANCO, E. L.; VILLA, L. L.; RUIZ, A.; COSTA, M. C. Transmission of cervical Human papillomavirus infection by sexual activity: - Differences between low and high oncogenic risk types. *J Infec Dis* 1995. (in press).

GOIS, N. M. Atipias colposcópicas da vagina: correlação histopatológica. *Revista Brasileira de Colposcopia*, v.2, n.1, jan/mar 1999.

GONZALEZ, R. C.; WOODS R. E; EDDINS, S.L. *Digital Image Processing using MATLAB*. New Jersey: Prentice Hall, 2004.

GONZALEZ, R. C.; WOODS R. E. *Digital Image Processing*. New York: Addison-Wesley, 1992.

GORDON, S.; ZIMMERMAN, G.; GREESPAN, H. *Image segmentation of uterine cervix images for indexing in PACS*. Tel-Aviv University.

HAMIDI, A. ; KOCJAN, G. Costs and benefits of different strategies to screen for cervical cancer in less-developed countries. *J Natl Cancer Inst*, v.94, n.19, oct 2002. Disponível em: <<http://www.digene.com.br/banco>>. Acesso em: 15.maio,2006.

HEIJMANS H. J. A. M. Mathematical morphology: Basic principles. In: *Proceedings of Summer School on Morphological Image and Signal Processing*. Poland: Zakopane, 1995.

HENRIQUE NETO, G.; RIBEIRO, G. C.; VALERI, F.V. *Processamento e segmentação de imagens colposcópicas digitais*. Disponível em <<http://www.sbis.org.br/cbis9/arquivos/763.pdf>>. Acesso em 20,abr.2006.

HIRATA JR., R; FLORES, F. C.; BARRERA, J; LOTUFO, R. de A.; MEYER, F. Color Image Gradients for Morphological Segmentation. *SIBGRAPI 2000*, p.316-26.

HOGARTH, Mchael. Informática médica: um pouco de história. *Revista informática médica*. v.1, n.5, Disponível em: <<http://www.informaticamedica.org.br/informaticamedica/n0105/hogarth.htm>>. Acesso em 05.jun.2006.

IBGE. *Anuário estatístico do Brasil*. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2000.

ISOLAN et al. Perfil do atendimento ao adolescente no centro de doenças sexualmente transmissíveis da Universidade Federal Fluminense. *J bras Doenças Sex Transm*, v.13, n.4, p.9-30, 2001.

JACYNTHO, C. Avaliação do parceiro: é válida? Doença HPV proliferativa e transformante. *Revista Brasileira de Colposcopia*, v.3, n.1, jul/set, 2002.

_____. Diagnóstico de CIGN com tripé clássico. *Revista Brasileira de Colposcopia*, v.2, n.1, jan/mar, 2001.

JÄHNE, Bernd. *Digital image processing: concepts, algorithms, and scientific applications*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1993.

JI, Q.; ENGEL, J.; CRAINE, E. Texture analysis for classification of cervix lesions. *IEEE Transaction on Medical Imaging*. v.19, n.11, p.1144-9, nov. 2000.

KANADE, T.; CHOW, K. C. Boundary detection of radiographic images by a threshold method. *Frontiers Pattern Recogn* , p.61-82, 1982.

KANUNGO, T.; MOUNT, D. M.; NETA NYAHU, N. S.; PIATKO, C.; SILVERMAN, R.; WU, A.Y. The Analysis of a Simple k -means Clustering Algorithm, Proc. 16th Ann. *ACM Symp. Computational Geometry*. p.100-9, Jun. 2000.

- KAUFMAN, L.; ROUSSEEUW, P. J. Finding Groups. In *Data: An Introduction to Cluster Analysis*. New York: John Wiley & Sons, 1990.
- LIMA, G. R.; SILVA, I. D. C. G. Papilomavírus humano. *Compacta ginecologia*. v.iv, n.2, p.7-22, 2004.
- LUESLEY, D. M.; BARRASSO, R. *Cancer and Pre Cancer of the Cervix*. (s.l.): Chapman & Hall, 1998.
- MARQUES FILHO, O.; VIEIRA NETO, H. Processamento Digital de Imagens. Rio de Janeiro: Brasport, 1999.
- MARTÍN, J. *Engenharia da informação*. Rio de Janeiro: Campus, 1991. 196p.
- MEIRA, S. L. Um mundo feito (quase completamente) de software. *Ciência e Cultura*, v.55, n.2, p.24-8, 2003.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional do Câncer. Normas e recomendações. Recomendações básicas para o controle do câncer do colo útero no Brasil. *Rev Bras Cancerol*. n.46, p.23-33, 2000.
- MORPHOLOGICAL AREA Opening and Closing for Grayscale Images, *Proc. NATO Shape in Picture Workshop*, Driebergen, The Netherlands, Springer-Verlag, p.197-208, Sept. 1992.
- O'GORMAN. Binarization and multi-thresholding of document images using connectivity. In: *Symp. on Document Analysis and Info. Retrieval*, p.237-52, 1994.
- OLIVEIRA, J. P. O. Sistemas de informação e sociedade. *Ciência e Cultura*, v.55, n.2, p.39-41, 2003.
- OTSU, N. A threshold selection method from gray-level histograms. *IEEE Trans. on Systems, Man and Cybernetics*. v.9, p.62-6, 1979.
- PEREYRA, E. A.; GUERRA, D. M. M; FOCCHI, J.; FONSECA, A. M.; PINOTTI. *Atlas de colposcopia – Sociedade brasileira de patologia do trato genital inferior e colposcopia*. São Paulo: Temas Médicos Byk Química, 1998.
- PEREYRA, E. A.; PARELLADA, C .I. *Entendendo melhor a infecção pelo Papilomavírus humano*. São Paulo: Artsmed, 2003.
- _____. *Diagnóstico e tratamento da infecção genital pelo papilomavírus em ginecologia*. São Paulo: Artsmed, 2003.
- POGUE, B. W.; MYCEK, M. A.; HARPER, D. Image analysis for discrimination of cervical neoplasia. *Journal of Biomedical Optics*. v.5, n.1, p.72-82, 2000.
- PUIG-TINTORÉ, L. M., et al. Sistema integrado de base de dados clínicos e imagens colposcópicas, en la prevención del cáncer del tracto genital inferior de la mujer. In: *XI Congreso Mundial em Barcelona*. Barcelona, junho de 2002.

RAMOS, José G. *Programa de atualização em Ginecologia e Obstetrícia (PROAGO)*/ organizado pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Porto Alegre: Artmed/Panamericana Editora, 2004.

ROCHELSON, B.; KRUMHOLZ, B. A. The "unsatisfactory" colposcopic examination. *J Reprod Med*, n.28, p.131-6, 1983.

RUSS, John C. *The image processing handbook*. CRC Press LLC in Cooperation with IEEE Press, 3rd. ed.,1998.

SANKARANARAYANAN, R. A practical manual on visual screening for cervical neoplasia/ R. Sankaranarayanan; Ramani S. Wesley. IARC technical publication; 41. *International Agency for Research on Cancer*, Lyon, 2003.

SANTA MARIA DADOS. Disponível em : <<http://www.santamariadados.com.br>>. Acesso em 01.set.2005.

SANTOS, M.; FURUIE, S. S. *Base de imagens para avaliação de algoritmos de processamento de imagens médicas*. Disponível em: <<http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual>>. Acesso em 20.jun.2006.

SELLORS, John W. Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a beginners' manual/ Jonh W Sellors; R. Sankaranarayanan. *International Agency for Research on Cancer*, Lyon, 2003.

SERRA J.; SOILLE, P. (ed.). *Mathematical Morphology and its applications to image processing*. Computational Imaging and Vision. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994.

SIGULEM, D. et al. *Atualização Terapêutica – Manual Prático de Diagnóstico e Tratamento*. São Paulo, 1998. Extraído da versão eletrônica (CD) – Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.

SIGULEM, D. *Um Novo Paradigma de Aprendizado na Prática Médica da UNIFESP/EPM*. São Paulo, 1997. 177p. Tese (Livre-Docência), Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina.

SINGER, A.; MONAGHAN, J. M. *Colposcopia, patologia e tratamento do trato genital inferior*. Porto Alegre: ARTMED, 1995.

SOILLE, P. *Morphological Image Analysis: Principles and Applications*. Springer Verlag, 2003.

_____. Watersheds in Digital Spaces: an Efficient Algorithm Based on Immersion Simulations, *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. v.13, n.6, p.583-98, Jun. 1991.

SPECTOR, N. *Manual para a redação de teses, projetos de pesquisa e artigos científicos*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. 150 p.

- SRINIVASAN, Y. et al. A probabilistic approach to segmentation and classification of neoplasia in uterine cervix images using color and geometric features. *Medical imaging 2005: Image processing*, SPIE v.5747, Bellingham, WA, 2005.
- STANLEY, M. A. Virus-keratinocyte interactions in the infectious cycle. In: STERN, P. L.; STANLEY, M. A. *Human papillomaviruses and cervical cancer*. Oxford University Press, p.116-31, 1994.
- STEGNER, H. E.; COPPLESON, M. *Colposcopy in diagnosis and treatment of preneoplastic lesions*. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1988.
- STERNBERG, S.. Biomedical image processing, *IEEE Comput. Mag.* p.22-33, 1973.
- TAKIUTI, A. D. *Programa de Atendimento Integrado à Saúde de Adolescente. Tratado de Adolescência: Um Estudo Multidisciplinar*. Rio de Janeiro: Cultura Médica, p.31-4, 1991.
- TESTUT, L.; LATARJET, A. *Compêndio de Anatomia Descritiva*. 18.ed. Barcelona; Buenos Aires: Salvart, 1974.
- THACKRAY, B. D.; NELSON, A. C. Semi-automatic segmentation of vascular network images using a rotating structuring element (rose) with mathematical morphology and dual feature thresholding. *IEEE Trans. Med. Imag.*, v.12, p.385-92, Jun. 1993.
- VAN RAAD, V. Frequency space analysis of cervical images using short time fourier transform, In: *Proceedings of the IASTED International Conference of Biomedical Engineering*. v.1, n.1, p.77-81, Jun. 2003.
- VILLA L. L. O papel do papilomavirus na neoplasia genital feminina. In: ABRÃO, F. S. *Oncologia Genital e Mamária*. 1.ed. São Paulo: Roca, p.39-48, 1995.
- VILLA, L. L.; FRANCO, E. L. Epidemiologic correlates of cervical neoplasia and risk of Human papillomavirus infection in asymptomatic women in Brazil. *J. Natl Cancer Inst.*, n.81, p.332-40, 1989.
- WALKER, P.; DEXEUS, S. de Palo G.; BARRASSO, R.; CAMPION, M.; GIRARDI, F.; JAKOB, C.; ROY, M. Internacional Terminology of Colposcopy An Update Reporty from the international Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstetr Ginecol.* v.101, n.1, p.175-7, 2003.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO programme on cancer control. Developing a global strategy for cancer*. Lyon: WHO, p.3, 1998.
- WRIGHT, V. C. *Obstetrics and Gynecology clinics of north America*. USA: W. B. Saunders Company. v.20, n.1, 1993.
- WRIGHT, V. C. Colposcopy of intraepithelial neoplasia of the vulva and adjacent sites: differentiation from other lesions. In: WRIGHT, V. C.; LICKRISH, G. M.; SHIER, R. M. *Basic and advanced colposcopy*. 2.ed. Houston, Biomedical, p.17-1-21, 1995.

ZANINI-KOSLINKI, R. M. O carcinoma pré-invasivo do colo uterino. *Femina*, jul. 1995, v.23, n.5, p.427-31.

ZANINI-KOSLINKI, R. M. A importância da zona de transformação. *Femina*, jul. 1995, v.23, n.6, p.499-501.

ANEXOS

ANEXO A

Resultados colposcópicos pela Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia (2002)

TERMINOLOGIA COLPOSCÓPICA
FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE PATOLOGIA CERVICAL E COLPOSCOPIA
 11º Congresso Mundial em Barcelona em 2002

I. Achados Colposcópicos Normais	Epitélio Escamoso Original Epitélio Colunar Zona de Transformação
II. Achados Colposcópicos Anormais	Epitélio Acetobranco plano Epitélio Acetobranco denso Mosaico fino Pontilhado fino Pontilhado grosseiro Epitélio Iodo Positivo Parcial Epitélio Iodo Negativo Vasos Atípicos
III. Alterações Colposcópicas Sugestivas de Câncer Invasivo	
IV. Colposcopia Insatisfatória	Junção Escamocolunar não visível Inflamação severa atrofia severo trauma. Cervix não visível
V. Miscelânea	Condiloma Queratose Erosão Inflamação Atrofia Deciduose Pólipo
A. ACHADOS COLPOSCÓPICOS NORMAIS	
Epitélio Escamoso Original	Epitélio escamoso original é um epitélio liso , onde não existe remanentes de epitélio glandulares ou cistos de Naboth. O epitélio não se torna esbranquiçado após a aplicação de uma solução de acido acético, e cora em marrom após a aplicação do Lugol

Epitélio Colunar	Epitélio colunar é um epitélio de camada única do tipo muco-secretor que se localiza entre o epitélio escamoso original ou o epitélio escamoso metaplásico caudal. Após a aplicação de ácido acético tem aparência de cacho de uva. O epitélio colunar normalmente está presente na ectocervix (ectopia) ou em raras ocasiões na vagina
II. ACHADOS COLPOSCÓPICOS ANORMAIS	
Epitélio Acetobranco	É o epitélio que se torna esbranquiçado após a aplicação da solução de ácido acético, pela alta densidade nuclear que apresenta. Embora isto possa ocorrer em casos de metaplasia imatura, geralmente quanto mais denso é o acetobranqueamento, tanto mais rápida a alteração acontece e quanto maior o tempo de duração mais severa é a lesão pode ser. Acetobranqueamento denso no epitélio colunar pode indicar doença glandular
Pontilhado	Aspecto colposcópico focal, no qual os capilares aparecem em um padrão pontilhado. Quanto mais fino e regular é a aparência do pontilhado e com distância intercapilar pequena é mais provável que a lesão seja de baixo grau ou metaplasia. Quanto mais grosseiro for o pontilhado é mais provável que a lesão seja de alto grau
Mosaico	Alteração Colposcópicas aparentemente focal no qual a neoformação vascular tem um padrão retangular como um mosaico. Quanto mais fino e regular é o mosaico é mais provável que a lesão seja de baixo grau ou metaplasia. Quanto mais grosseiro for o mosaico e quanto maior a distância intercapilar é mais provável que a lesão seja de alto grau
Epitélio Iodo parcialmente positivo/Epitélio Iodo negativo.	Depois da aplicação da solução de iodo o epitélio maduro que contém glicogênio fica com uma cor marrom escuro. Áreas Iodo negativas podem representar metaplasia imatura neoplasia intraepitelial cervical ou baixa taxa de estrogênio (ie. Atrofia). Uma aparência de salpicado marrom-iodo malhado em uma área com alteração acetobranca leve pode representar metaplasia imatura ou neoplasia intraepitelial de baixo grau. Completa negatividade ao iodo uma coloração amarelo mostarda em uma área acetobranca é altamente sugestiva de neoplasia intraepitelial de alto grau
Vasos atípicos	Aspecto colposcópico focal anormal no qual o padrão vascular se apresenta com vasos irregulares com um curso interrompido abruptamente e com aparência de virgulas, vasos capilares espiralados, grampos ou com formas variadas
ALTERAÇÕES COLPOSCÓPICAS SUGESTIVAS DE CANCER INVASIVO	
A presença de uma superfície irregular como cadeia de montanhas em áreas de acetobranqueamento denso e alterações vasculares extremamente bizarras falam a favor de invasão tecidual. Estas lesões geralmente são sobrelevadas sendo o sangramento de contato frequente	

IV. COLPOSCOPIA INSATISFATORIA	
O Exame colposcópico é considerado insatisfatório quando a Junção Escamocolunar não pode ser visualizada. Isto também pode ocorrer se houver trauma associado, inflamação, ou atrofia que impeçam uma avaliação colposcópica completa ou quando a cervix não é visível	
V. MISCELANEA	
Condiloma	Pode ocorrer dentro ou fora da zona de transformação é indica infecção pelo Papilomavirus Humano. A colposcopia mostra um grupamento de pequenas papilas de base única, nas quais o epitélio superficial recobre alças vasculares. A aplicação de ácido acético produz acetobranqueamento e ao iodo se cora parcialmente ou irregularmente
Queratose	Alteração colposcópica focal no qual a hiperqueratose esta presente e se parece com uma placa branca elevada. A alteração branca esta presente antes da aplicação de ácido acético e pode impedir a visualização adequada da zona de transformação subjacente, antes era chamada de Leucoplasia
Erosão	Uma verdadeira erosão representa uma área de epitélio desnudo. Pode ser causado por traumas e pode indicar que o epitélio de superfície. É possivelmente anormal
Inflamação	Alteração geralmente difusa caracterizada por congestão vascular e edema de mucosa. Podem ser pontilha do diferenciando-se por apresentar capilares finos e muito próximos entre si num colo avermelhado. Geralmente cora-se parcialmente ao iodo
Atrofia	Alteração epitelial devido a um baixo estado de estrogênio, representada por uma mucosa pouco espessa que deixa transparecer uma fina rede vascular. As petequias são freqüentes e cora-se muito pouco ao lugol.
Deciduose	Fenômeno conjuntivovascular e edema estromal induzido pela gestação
Pólipos	Podem apresentar características de epitélio colunar e /ou zona de transformação dependendo da metaplasia que possa ocorrer em sua superfície
CARACTERISTICAS COLPOSCOPICAS SUGESTIVAS DE ALTERAÇÕES METAPLASICAS	
<ul style="list-style-type: none"> ✓ superfície lisas com vasos de calibre uniforme ✓ Alterações acetobranças moderadas ✓ Iodo negativo ou parcialmente positivo 	
CARACTERISTICAS COLPOSCOPICAS SUGESTIVAS DE ALTERAÇÕES DE BAIXO GRAU (ALTERAÇÕES MENORES)	
<ul style="list-style-type: none"> (A) superfície lisa com um borda externa irregular (B) alterações acetobranças leve, que aparece tardiamente e desaparece rapidamente. (C) Iodo negativamente moderada frequentemente iodo malhado com positividade parcial (D) pontilhado fino e mosaico regular 	

CARACTERÍSTICAS COLPOSCÓPICAS SUGESTIVAS DE ALTERAÇÕES DE ALTO GRAU (ALTERAÇÕES MAIORES)

- ✓ Superfície geralmente lisa com borda externa aguda e bem marcada
- ✓ Alteração acetobranca que aparece precocemente e desaparece lentamente podendo apresentar um branco nacarado que lembra o de ostra.
- ✓ Negatividade ao iodo coloração amarelo-mostarda em epitélio densamente branco previamente existente
- ✓ Pontilhado grosseiro e mosaico de campos irregulares e de tamanhos discrepantes.
- ✓ Acetobranqueamento denso no epitélio colunar pode indicar doença glandular

CARACTERÍSTICAS COLPOSCÓPICAS SUGESTIVAS DE CANCER INVASIVO

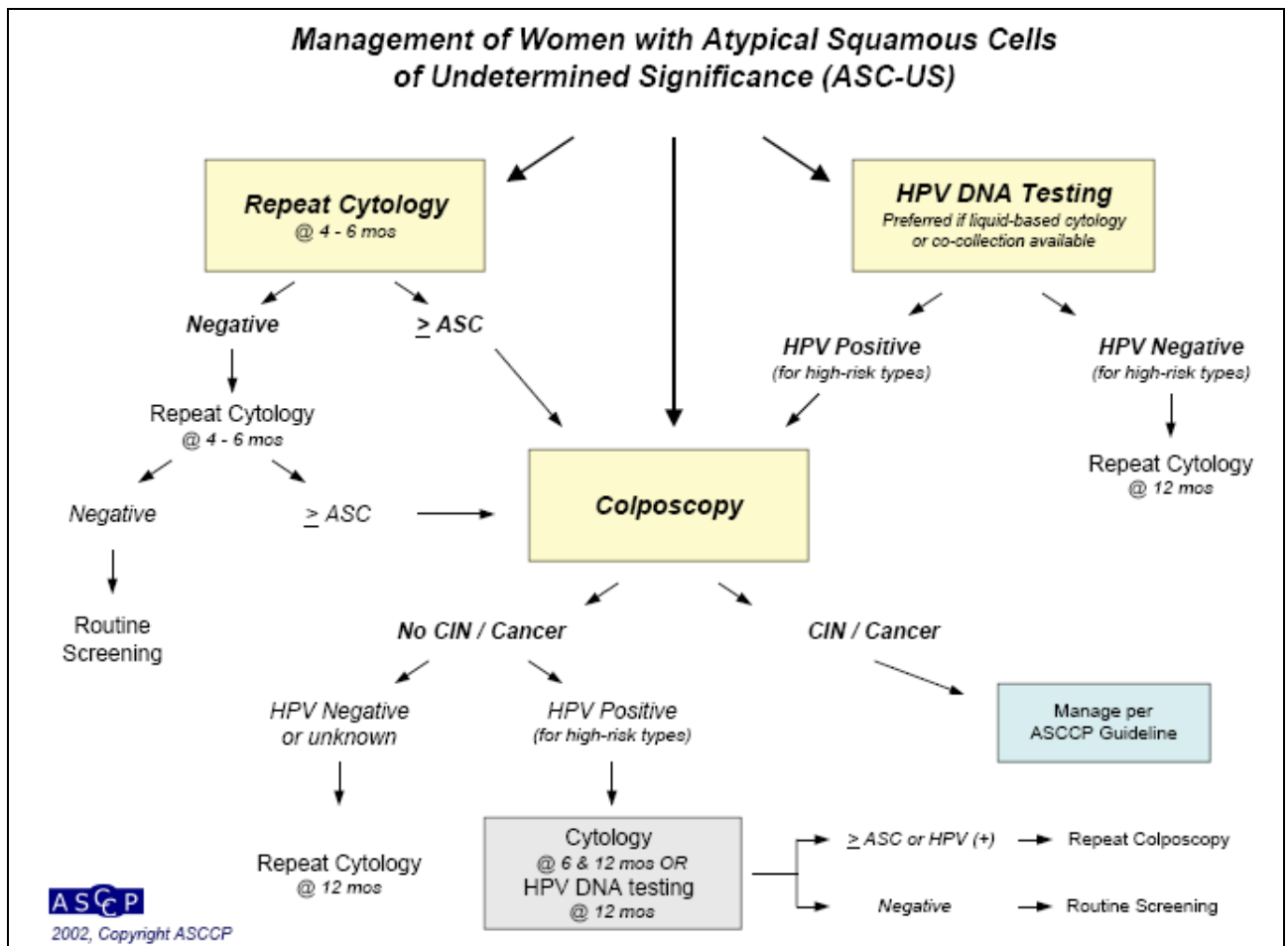
- ✓ Superfície irregular erosão ou ulceração
- ✓ Acetobranqueamento denso
- ✓ Pontilhado irregular extenso e mosaico grosseiro
- ✓ Vasos atípicos

Comitê de Nomenclatura da Federação Internacional de Patologia Cervical e Colposcopia.

P. Walker, MD, S Dexeus, MD
G. de Palo MD, R Barrasso MD
M Champion MD, F Girardi MD
C Jakob, MD and M Roy MD

ANEXO B

Manejo das mulheres com lesões intra-epiteliais escamosas de baixo e alto grau – ASC-US (segundo a Associação Americana de Patologia do Colo do Útero) - 2002



Fonte: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP). Disponível em: <www.asccp.org>. Acesso em 9.abr.06.