



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

PRISCILA THAIS SILVA MANTOANI

Manejo conservador em neoplasia intraepitelial cervical de alto grau

UBERABA – MG

2021

PRISCILA THAIS SILVA MANTOANI

Manejo conservador em neoplasia intraepitelial cervical de alto grau

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração “Medicina Translacional”, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para a obtenção de título de Mestre.

Orientação: Profa. Dra. Rosekeila Simões Nomelini

Coorientação: Prof. Dr. Eddie Fernando Cândido Murta

UBERABA – MG

2021

**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade
Federal do Triângulo Mineiro**

M251m Mantoani, Priscila Thais Silva
Manejo conservador em neoplasia intraepitelial cervical
de alto grau/Priscila Thais Silva Mantoani.--2021.
75f.:il.,fig., graf., tab.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) --
Universidade Federal do Triângulo
Mineiro, Uberaba, MG, 2021
Orientadora: Profa. Dra. Rosekeila Simões
Nome do Coorientador: Prof. Dr. Eddie Fernando Cândido M
urta

1. Neoplasia intraepitelial cervical-
Terapia. 2. Papillomaviridae.
3. Conização. 4. Colposcopia. 5. Análise custo-

PRISCILA THAIS SILVA MANTOANI

Manejo conservador em neoplasia intraepitelial cervical de alto grau

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, área de concentração “Medicina Translacional”, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para a obtenção de título de Mestre.

Uberaba (MG), 09 de abril de 2021.

BANCA DEFESA

Profa. Dra. Rosekeila Simões Nomelini

Universidade Federal do Triângulo Mineiro/UFTM

Profa. Dra. Renata Margarida Etchebehere

Universidade Federal do Triângulo Mineiro/UFTM

Prof. Dr. Hélio Humberto Angotti Carrara

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Universidade de São Paulo/USP

Aos meus pais, Márcia e Elton...

Por serem inspiração e exemplo de vida digna e honesta. Por terem acreditado em minhas escolhas e me apoiado sempre. Todos os meus sonhos tornam-se tangíveis com seu apoio. A vocês, que deixaram de concretizar seus sonhos em favor dos meus, que me iniciaram no caminho dos estudos mesmo diante de tantas dificuldades e comemoraram comigo a cada árdua vitória.

Ao meu amado, Roni Filho...

Você tornou-me mais completa ao sentir sua presença em meu ventre, plena demais puro e belo amor. Seremos eternamente parte um do outro. Ainda que minhas responsabilidades lhe impusessem a renúncia à minha presença, você suportou esta ausência sem se fazer distante. Minha maior inspiração para evoluir sempre!

Ao meu esposo Roni e sua família, que se tornou minha..

Por estarem ao meu lado sempre, compartilharem as dificuldades e as conquistas nessa caminhada.

Ao meu irmão, João Pedro...

Por ter sido minha primeira experiência de maternidade e responsável por infundáveis momentos de reflexão sobre o ser humano que almejamos ser.

Às minhas irmãs, Jordana, Priene e Ariane...

Que mesmo à distância se fizeram presentes ao longo do caminho.

Ao Leo (in memoriam)...

Querido tio e grande incentivador de toda minha trajetória acadêmica, sua ânsia pela ciência segue comigo, seu legado em nossas vidas jamais será esquecido... A você, hoje e sempre, minha eterna gratidão.

À minha orientadora, Dra. Rosekeila..

Pela disponibilidade em ensinar. Pela confiança e incentivo. Pelo exemplo que é de dedicação e humildade. Pelo ser humano que és e que almejamos nos tornar.

Ao meu coorientador, Dr. Eddie...

Obrigada pela oportunidade, confiança e aprendizado.

A Deus!

AGRADECIMENTOS

Aos médicos e residentes da Ginecologia e Obstetrícia.

Às funcionárias da disciplina de Ginecologia e Obstetrícia.

Aos mestres da pós-graduação.

Aos funcionários da secretaria de pesquisa e pós-graduação em Ciências da Saúde.

Às pacientes.

“Tudo será revelado ao ser exposto à luz, e o que exposto à própria luz, torna-se luz.”
(São Paulo Apóstolo)

RESUMO

Mantoani, P.T.S. **Manejo conservador em neoplasia intraepitelial cervical de alto grau.** 2021. 74f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba (MG), 2021.

Objetivos: Avaliar a associação da área da lesão colposcópica com a presença de lesão residual e de margens cirúrgicas comprometidas em NIC II/III, avaliar a associação de NIC com parâmetros laboratoriais, verificar a performance do PCR na detecção do NIC II/III e propor um manejo mais conservador do NIC II/III baseado no tamanho da área da lesão, eficaz e menos oneroso para o Sistema Único de Saúde brasileiro. **Metodologia:** O estudo avaliou 51 pacientes atendidas nos ambulatórios de Colposcopia e Oncologia Ginecológica com LIEAG. As imagens colposcópicas foram capturadas e a área da lesão calculada em pixels². Foi realizada PCR/HPV, uma única sonda para HPV de alto e baixo risco. Amostras de sangue foram coletadas para avaliação dos parâmetros laboratoriais - hemograma, RNL e RPL. A curva ROC foi usada para obter o ponto de corte da área da lesão. O teste de correlação de Spearman foi usado para parâmetros laboratoriais e avaliação da área da lesão. O desempenho do teste PCR na detecção de NIC de alto grau foi calculado. O nível de significância foi inferior a 0,05. Fluxogramas foram elaborados para comparar os custos dos procedimentos do SUS.

Resultados: Nas pacientes com NIC II/III que tiveram biópsia confirmada e foram tratadas com cirurgia excisional não apresentando lesão residual na peça cirúrgica, foi encontrado um valor de corte de 21.019 pixels² para a área de lesão colposcópica. Avaliando o valor de corte que poderia ser utilizado para prever a presença de margens cirúrgicas comprometidas, encontramos 155.577,65 pixels². Avaliando todos os pacientes com diagnóstico de NIC, houve correlação inversa da área da lesão com RNL ($r = -0,446$ e $p = 0,001$), RPL ($r = -0,438$ e $p = 0,001$) e número absoluto de leucócitos ($r = -0,351$, $p = 0,011$). O valor preditivo negativo da PCR foi de 85,71% para detecção de NIC de alto grau. O tratamento clínico conservador com acompanhamento clínico semestral mostra economia com custos diretos para o Sistema Único de Saúde de R \$ 909,82.

Conclusão: A presença de neoplasia intraepitelial cervical já reflete uma alteração laboratorial sistêmica, levando a valores alterados de RNL, RPL e número de leucócitos . Além disso, pacientes com neoplasia intraepitelial cervical de alto grau com lesões colposcópicas menores que 21.019 px² poderiam se beneficiar de um tratamento conservador, com economia para o Sistema Único de Saúde brasileiro.

Palavras-chave: Neoplasia intraepitelial cervical; tratamento; relação neutrófilos-linfócitos; relação plaquetas-linfócitos; área de lesão; teste de HPV; custos; Sistema Único de Saúde.

ABSTRACT

Objective: The aims were to evaluate the association of the lesion area with the presence of residual lesion and compromised surgical margins in cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2/3, to evaluate the association of CIN with laboratory parameters, to verify the PCR performance in CIN 2/3 detection and propose a conservative CIN 2/3 management based on the lesion area.

Study Design: The study evaluated 51 patients diagnosed with low-grade and high-grade squamous intraepithelial lesion. The colposcopic images were captured and the lesion area was calculated in pixels². Polymerase Chain Reaction (PCR) for high-risk and low-risk HPV was performed. Blood samples were collected for evaluation of blood count, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR) and Red Cell Distribution Width (RDW). ROC curve was used to obtain cut-off of lesion area. Spearman's correlation test was used for laboratorial parameters and lesion area evaluation. PCR performance in the detection of high-grade CIN was calculated. Flowchart was designed to compare the costs of procedures in Brazilian Health System.

Results: Evaluating all patients with CIN 2/3 treated with excisional surgery, ROC curve was used to determine the best cut-off value of the lesion area below which there was no residual lesion, and value of 21,019 pixels² was found. Evaluating the cut-off value that could be used to predict the presence of compromised surgical margins, the value of 155,577.65 pixels² was found. Assessing all patients with CIN, there was an inverse correlation of the lesion area with NLR ($r=-0.446$ and $p=0.001$), PLR ($r=-0.438$ and $p=0.001$) and absolute number of leukocytes ($r=-0.351$, $p=0.011$). Negative predictive value of PCR was 77.78% for the detection of high-grade CIN. If we opted for conservative clinical treatment with semi-annual clinical follow-up, this management shows savings with direct costs for Brazilian Health System of R\$ 909.82 (169.42dollars).

Conclusion: The presence of CIN already reflects a systemic alteration, leading to altered values of NLR, PLR and absolute number of leukocytes. In addition, patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia with colposcopy lesions smaller than 2,019 pixels² could benefit from conservative management, with savings for the Brazilian Health System.

Keywords: Cervical Intraepithelial Neoplasia; treatment; neutrophil-lymphocyte ratio; platelet-lymphocyte ratio; lesion area; costs.

LISTA DE FIGURAS

Figura1: Lesão colposcópica com mensuração de área em px ²	41
Figura 2: Lesão colposcópica com mensuração de área em px ²	42
Figura 3: Curva ROC do tamanho de lesão colposcópica em pacientes com anatomopatológico de peças cirúrgicas pós-tratamento por NIC II/III negativas	51
Figura 4: Curva ROC do tamanho da lesão colposcópica em pacientes com NIC II/III pós-tratamento excisional com margens comprometidas	52

LISTA DE ORGANOGRAMA

Organograma 1 - Custo real do tratamento de neoplasias intraepiteliais cervicais para o SUS	33
Organograma 2 - Custo hipotético do tratamento conservador de neoplasias intraepiteliais cervicais para o SUS	34
Organograma 3- Comparação entre custos diretos de procedimentos terapêuticos e custos hipotéticos do tratamento conservador de neoplasias intraepiteliais cervicais para o SUS	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Custo, em reais, dos métodos diagnósticos para HPV e lesões do trato genital inferior, por paciente	31
Tabela 2 - Primers e sequências correspondentes utilizados na realização de PCR HPV	44
Tabela 3 - Dados epidemiológicos das pacientes atendidas em ambulatório de colposcopia HE-UFTM de 2018 a 2020 com diagnóstico inicial citológico de LIEAG	47
Tabela 4 - Dados citológicos e colposcópicos das pacientes atendidas em ambulatório de colposcopia HE-UFTM de 2018 a 2020 com diagnóstico inicial citológico de LIEAG	49
Tabela 5 - Dados relacionados ao tratamento das pacientes atendidas em ambulatório de colposcopia HE-UFTM de 2018 a 2020 com diagnóstico inicial citológico de LIEAG	50
Tabela 6 - Análise de parâmetros laboratoriais do hemograma em pacientes com neoplasia intraepitelial cervical	53
Tabela 7 - Análise de parâmetros laboratoriais do hemograma em pacientes com NIC I	53
Tabela 8 - Análise de parâmetros laboratoriais do hemograma em pacientes com NIC II/III	54
Tabela 9 - Análise de desempenho do teste PCR HPV sonda única de alto e baixo risco na detecção de NIC II/III	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASCUS Atipia em Células Escamosas de Significado Indeterminado
CAF Cirurgia de Alta Frequência
CBHPM Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos
CTI Centro de Terapia Intensiva
DNA Ácido Desoxirribonucleico
EZT Exérese da Zona de Transformação
IFCPC International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy
IPON Instituto de Pesquisa em Oncologia
JEC Junção Escamo Colunar
LIEAG Lesão Intraepitelial de Alto Grau
LIEBG Lesão Intraepitelial de Baixo Grau
LT Laqueadura Tubária
NIC I Neoplasia Intraepitelial I
NIC II Neoplasia Intraepitelial II
NIC III Neoplasia Intraepitelial III
OMS Organização Mundial de Saúde
PCR Polymerase Chain Reaction
RDW Red Cell Distribution Width
RNA ÁcidoRibonucleico
RNL Relação Neutrófilos-Linfócitos
ROC *ReceiverOperatingCharacteristic Curve*
RPL Relação Plaquetas-Linfócitos
SUS Sistema Único de Saúde
UFTM Universidade Federal do Triângulo Mineiro
ZT Zona de Transformação

LISTA DE SÍMBOLOS

% Porcentagem

Px Pixels

g/dl Grama/Decilitro

mg/dl Miligramas/Decilitro

ml Mililitro

mm Milímetro

nm Nanômetro

°C Grau *Celsius*

rpm Rotação por Minuto

U/ml Unidade por mililitro

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
1.1 O CÂNCER CERVICAL E AS LESÕES PRECURSORAS	17
1.1.1. O câncer de colo uterino e as neoplasias intraepiteliais cervicais	17
1.1.2 HPV e a lesão intraepitelial cervical	18
1.1.3 A microbiota vaginal e as infecções por HPV	21
1.1.4 Colposcopia: método diagnóstico e de intervenção	22
1.1.5 Diagnóstico biomolecular na detecção do HPV: PCR	23
1.2 TAMANHO DAS LESÕES CERVICAIS	25
1.2.1 Colposcopia/histologia/citologia e tamanho das lesões cervicais	25
1.2.2 HPV e tamanho das lesões cervicais	25
1.2.3 Ausência de lesão em material pós EZT	26
1.3 PARÂMETROS DO HEMOGRAMA NAS NEOPLASIAS INTRAEPITELIAIS CERVICAIS	27
1.3.1 A relação neutrófilo/linfócito – RNL	27
1.3.2 A relação plaquetas/linfócito – RPL	27
1.3.3 RNL e RLP nas neoplasias intraepiteliais	28
1.4 CONDUTA INICIAL NAS NEOPLASIAS INTRAEPITELIAIS CERVICAIS	28
1.5 O CUSTO DAS NEOPLASIAS INTRAEPITELIAIS PARA O SUS	30
1.5.1 O rastreio no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS	30
1.5.2 Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos	31
1.5.3 Custos diretos e indiretos das neoplasias intraepiteliais cervicais	32
2. JUSTIFICATIVA	36
3. HIPÓTESE	37

4. OBJETIVOS	38
5. METODOLOGIA	39
5.1 MODELO DE ESTUDO	39
5.2 PACIENTES	39
5.3 CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO	39
5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO NO ESTUDO	39
5.5 COLETA E ANÁLISE DO HEMOGRAMA	40
5.6 COLPOSCOPIA	40
5.6.1 Medida da área de lesão	40
5.6.2 Coleta de biópsias	42
5.6.3 Anatomopatológico das biópsias	43
5.7 PCR HPV DAS AMOSTRAS	43
5.7.1 Coleta das biópsias	43
5.7.2 Extração do DNA HPV	43
5.7.3 PCR – Polymerase Chain Reaction	44
5.7.4 Detecção dos produtos amplificados	44
5.8 CONDUTA TERAPÊUTICA	45
5.9 BANCO DE DADOS	45
5.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA	46
6. RESULTADOS	47
6.1 CARACTERÍSTICAS DAS PACIENTES	47
6.2 CITOLOGIA CÉRVICO-VAGINAL E COLPOSCOPIA	48
6.3 BIÓPSIAS GUIADAS POR COLPOSCOPIA E CONDUTA TERAPÊUTICA	49
6.4 CURVAS ROC E TAMANHO DA LESÃO COLPPOSCÓPICA	50

6.4.1 Curva ROC: tamanho de lesão colposcópica em pacientes com anatomopatológico de peças cirúrgicas pós-tratamento por NIC II/III negativas	50
6.4.2 Curva ROC: tamanho de lesão colposcópica em pacientes com comprometimento de margens cirúrgicas em anatomopatológico de material pós-tratamento por NIC II/III	51
6.5 AVALIAÇÕES LABORATORIAIS DO HEMOGRAMA NAS NEOPLASIAS	53
6.6 TESTE BIOMOLECULAR HPV EM PACIENTES COM NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DE ALTO GRAU	54
6.7 TRATAMENTO: CUSTO REAL E HIPOTÉTICO DO SUS	55
7. DISCUSSÃO	57
8. CONCLUSÃO	61
9. LIMITAÇÕES DO ESTUDO	62
REFERÊNCIAS	63
ANEXO – Parecer consubstancial do CEP	72

1. INTRODUÇÃO

1.1 O CÂNCER CERVICAL E AS LESÕES PRECURSORAS

1.1.1 O câncer de colo uterino e as neoplasias intraepiteliais cervicais

O câncer de colo uterino é caracterizado por uma replicação celular descontrolada do epitélio de revestimento local podendo se estender ao estroma e se tornar invasivo a estruturas e órgãos adjacentes. O tumor maligno do tipo epidermóide corresponde a 90% dos casos afetando o epitélio escamoso enquanto o do tipo adenocarcinoma acomete aproximadamente 10% das mulheres com alterações celulares no epitélio glandular. Sua causa etiológica principal é a infecção persistente pelos tipos oncogênicos de Papiloma Vírus Humano (HPV) (zur HAUSEN *et al.*,2002), sendo esperados aproximadamente 570 mil novos casos por ano no mundo, 85% diagnosticados em países em desenvolvimento e 15% em países desenvolvidos (INCA, 2020).

Com base em dados de 2018 da *International Agency for Research on Cancer*, o número de novos casos de câncer de colo uterino mundialmente chega a 569 847, ocupando o nono lugar. Representa 3,2% entre os tumores malignos que atingem as mulheres. Tratando-se do número de mortes neste mesmo período, globalmente foram perdidas 311 365 vidas, um total de 3,3% de todas as mortes por câncer em mulheres (GLOBOCAN,2020).

No Brasil, apesar de expressivas diferenças regionais, o câncer de colo uterino é o terceiro em incidência nas mulheres, superado apenas pelas neoplasias malignas de mama e colorretal, com estimativa de 16.710 novos casos, com risco estimado de 16,35 casos a cada 100 000 mulheres para o triênio 2020-2022. É a quarta causa de morte feminina por câncer sendo esperadas 6526 mortes para o ano de 2020 de acordo com dados do Instituto Nacional do Câncer. É um tumor maligno raro antes de 30 anos com pico de incidência entre 45 e 50 anos, com índices de mortalidade progressivos a partir da quarta década de vida (INCA, 2020).

As Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero de 2011, atualizadas em 2016, recomendam a coleta de citologia cérvico-vaginal como exame padrão-ouro de rastreamento do câncer de colo uterino. Esta deve ser feita

de forma trienal após dois exames anuais normais, em toda mulher de 25 a 64 anos que já tiveram atividade sexual (INCA, 2020).

As discussões e controvérsias a respeito de se adotar tais diretrizes nacionais são fundamentadas nos possíveis vieses gerados. O Brasil como país de grande extensão continental que é, tem suas variantes regionais marcantes o que impacta diretamente nos programas de rastreio bem como em sua cobertura populacional. A análise crítica da qualidade de coleta e da avaliação citológica feita nos diferentes locais do país, nem sempre com o devido controle e a padronização adequados, trazem insegurança à adesão aos protocolos estabelecidos pelas diretrizes brasileiras, que são de fundamental importância para a verdadeira prevenção da doença.

A possibilidade do surgimento de neoplasias cervicais fora da faixa etária preconizada, além da perda de seguimento clínico das pacientes ao longo do período de intervalo entre os exames são outros fatores a serem criticamente discutidos ao seguirmos as diretrizes nacionais.

Diante das possibilidades de diferentes perspectivas, alguns departamentos acadêmicos, como o da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), adotam condutas de intervenção e seguimento mais apropriadas ao perfil populacional atendido e de acordo com a disponibilidade de recursos humanos, científicos e instrumentais no serviço.

Inicialmente, as lesões cervicais que predisõem ao câncer cervical foram classificadas em displasias leves, moderadas e graves. Com o sistema *Bethesda* de classificação, as alterações citológicas foram diferenciadas das histopatológicas sendo denominadas, respectivamente, lesão intraepitelial e neoplasia intraepitelial cervical. A lesão intraepitelial de baixo grau (LIEBG) é a expressão citológica da neoplasia intraepitelial grau I (NIC I), representando ação transitória do vírus HPV de forma epissomal no terço inferior do epitélio cervical próximo a membrana basal. Por conseguinte, a lesão intraepitelial de alto grau (LIEAG) seria o correspondente citológico da neoplasia intraepitelial cervical grau II e III que representa a verdadeira lesão precursora do câncer cervical na qual o HPV provoca modificações citoarquiteturais mais intensas em, no mínimo, dois terços da espessura epitelial do colo uterino (NAYAR *et al.*,2015).

1.1.2 HPV e a lesão intraepitelial cervical

O HPV é um vírus de pequeno tamanho 52 a 55 nm de diâmetro com cápsula isoecaédrica com 72 capsômeros cujo genoma de dupla hélice de ácido desoxirribonucleico (DNA) contém aproximadamente 8000 pares de bases codificadas em três principais porções: precoce (*early*- E1 a E8) que codifica proteínas não estruturais reguladoras da atividade celular, tardia (*late*-L1 e L2) responsável por codificar proteínas do capsídeo e regulatória (*longcontrolregion* - LCR) capaz de regular a expressão gênica e a replicação viral.

São vírus de tropismo cutâneo-mucoso com mais de 200 subtipos já caracterizados classificados em baixo e alto risco oncogênico de acordo com a progressão das lesões causadas para malignidade (MUNGER *et al.*,2004). O potencial oncogênico está diretamente relacionado à capacidade de integração do genoma viral à célula hospedeira e a produção de oncoproteínas E6 e E7 que interferem na autorregulação celular pela inibição da p53 e pRb promovendo sua degradação ou inativação, impedindo que haja apoptose de células de inadequada divisão celular (SCHEFFNER *et al.*,1990;zur HAUSEN *et al.*, 1996).

Estudos atuais revelam que além de papel etiológico central nas neoplasias do trato genital inferior, o HPV está intimamente relacionado a neoplasias malignas em outras partes do corpo, especialmente a região de cabeça e pescoço (zur HAUSEN *et al.*,2009).

Os tipos de HPV de alto risco que infectam o trato ano-genital incluem os 16,18,31,33,34,35,39,45,51,52,56,58,59,66 e 68 levando a uma maior propensão das células infectadas a evoluírem para invasão (MUNOZ *et al.*,2004). Os tipos de HPV de baixo risco oncogênico 6,11,40,42,43,54,61,70,72 e 81, encontram-se na forma epissomal na célula hospedeira, ou seja, não estão ligados ao seu DNA e com isso tem seu mecanismo de depuração celular facilitado.

O HPV é transmitido pelo contato sexual com alta prevalência em todo o mundo sendo a principal infecção sexualmente transmissível na atualidade. Sabe-se que até 80% das mulheres no mundo entram em contato com o vírus em algum momento de suas vidas. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima 630 milhões de pessoas infectadas na região ano-genital, com prevalência de 9 a 13%, com risco de adquirir a infecção ao longo da vida em 50%, especialmente após 2 a 10 anos do início das atividades sexuais (CLIFFOR *et al.*,2005; FOLDVARI *et al.*,2012).

Estudos diversos sugerem picos de incidência da infecção por HPV em diferentes fases da vida da mulher relacionados à distribuição geográfica. Nos EUA e Europa, a incidência é maior em mulheres jovens abaixo de 20 anos, enquanto na América Latina esta faixa etária situa-se acima de 30 anos (FRANCO *et al.*,1999). Outros ainda sugerem uma curva bimodal de incidência de infecção por HPV com dois picos específicos, o primeiro antes de 20 anos e o segundo entre 45 e 50 anos especialmente em países com maior número de casos de câncer cervical (HERRERO *et al.*,2000).

Diversos fatores tais como imunológico, sociodemográficos e culturais influenciam a infecção inicial, persistência ou depuração viral (GOODMAN *et al.*,2008). Dentre os fatores referentes ao vírus podemos citar seu genótipo e a presença de mais de um tipo oncogênico. Em relação ao hospedeiro, aspectos tais como imunossupressão, tabagismo, outras infecções sexualmente transmissíveis, deficiências nutricionais e uso de anticoncepcional hormonal têm sido relacionados com a persistência da infecção, o que representa o fator central de progressão (RODRIGUEZ *et al.*, 2010).

A infecção por HPV é atualmente considerada causa necessária para o surgimento das lesões cervicais e sua progressão para câncer invasor, sendo, contudo, insuficiente (WALBOOMERS *et al.* 1999).

A lesão intraepitelial de alto grau (LIEAG) está associada de forma clínica e laboratorial à persistência da infecção viral pelo HPV tipo oncogênico e a um maior risco de progressão para neoplasia maligna de colo uterino, considerada a verdadeira lesão precursora deste câncer (McCREDIE *et al.*, 2008). São alterações celulares mais pronunciadas com aumento da relação núcleo-citoplasmática, maior condensação e irregularidade de cromatina, assimetria de contorno nuclear acometendo a maior parte do epitélio cervical (MASSAD *et al.*,2013).

Atualmente, nos exames citológicos realizados, aproximadamente 44% dos casos diagnosticados são de lesão intraepitelial de alto grau, com prevalência de 0,25% de todos os exames realizados e 9,7% de todos os exames alterados (INCA, 2018). Em cerca de 60% dos casos de LIEAG encontramos achados maiores e concordantes à colposcopia, havendo câncer de colo uterino em apenas 2% destes casos (INCA, 2018).

As lesões intraepiteliais de baixo grau (LIEBG) são alterações epiteliais leves representadas principalmente pelo efeito citopático transitório viral com atipia celular

coilocítica, cuja cavidade virtual perinuclear é a principal característica, no terço inferior do epitélio próximo a membrana basal. Apresenta regressão espontânea principalmente em mulheres abaixo de 30 anos, não sendo considerada lesão pré-neoplásica precursora do câncer de colo uterino e com tratamento conservador segundo as Diretrizes Brasileiras do Ministério da Saúde (INCA,2020).

1.1.3 A microbiota vaginal e as infecções por HPV

O HPV é o fator central na carcinogênese cervical uterina associado direta ou indiretamente a mudanças no epitélio escamoso e glandular que podem definir a progressão de lesões pré-neoplásicas para o câncer de colo uterino. Os principais fatores associados ao processo de carcinogênese cervical incluem: imunidade, tabagismo, gestação, contracepção hormonal, idade e microbiota do trato genital inferior (PINTO *et al.*,2002).

O ambiente vaginal consiste em um frágil e complexo ecossistema com grande variedade de microrganismos em equilíbrio fisiológico constante e grandes mudanças de acordo com fatores hormonais, anatômicos, idade, raça, traumas, sexualidade entre outros. Diversos processos infecciosos podem ser decorrentes de um desequilíbrio deste delicado ambiente (OLESCZCUK *et al.*,2000).

As infecções do trato genital inferior geram uma inflamação no epitélio cervical, escamoso e glandular; promovendo a metaplasia escamosa. O processo inflamatório, especialmente nas infecções sexuais, causa dano epitelial ao colo uterino e tem sido associado à infecção pelo HPV, bem como ao maior risco de adquirir este vírus (VOOG *et al.*,1995).

A presença de um ambiente vaginal lactobacilar abundante é comum em pacientes com lesão intraepitelial de alto grau em colo uterino, contudo, não há interferência deste tipo de microbiota na evolução natural das lesões provocadas pela infecção por HPV (DONNERS *et al.*,2000).

A candidíase, ao tornar o pH vaginal mais baixo, pode dificultar outras infecções bacterianas locais e a própria infecção pelo HPV. Considerada um fator protetor na evolução das lesões pré-neoplásicas, alguns autores propõem que a *Candida* pode alguma forma contribuir para tornar as infecções por HPV na sua forma latente (MURTA *et al.*,2000).

A microbiota vaginal cocóide parece estar associada a inadequados hábitos de higiene pessoal e não é capaz de grandes modificações no pH vaginal (MURTA *et al.*,2000), não havendo dados robustos na literatura sobre sua associação ao HPV.

A vaginose bacteriana promove profundas alterações à microbiota vaginal, ao reduzir a população de *Lactobacillus* e aumentar o número de bactérias anaeróbias (ESCHENBACH *et al.*,1989). Substâncias eliminadas, como enzima sialidase e aminas, se comportam como um fator de virulência de vários patógenos aumentando sua capacidade de adesão, invasão e destruição da mucosa do trato genital inferior (BRISELDEN *et al.*,1992). Alguns autores sugerem uma associação do DNA-HPV com a vaginose bacteriana na evolução das neoplasias intraepiteliais cervicais devido à produção de nitrosaminas pelas bactérias anaeróbias e ao aumento de produção de citocinas, especialmente a interleucina 1B, associados à mudança do pH vaginal (DISCACCIATI *et al.*,2004).

1.1.4 Colposcopia: método diagnóstico e de intervenção

A colposcopia é uma técnica de observação ampliada e estereoscópica que permite o estudo da fisiologia e patologia do trato genital inferior e ânus, sendo um método de referência para o diagnóstico de lesões precursoras do câncer de colo uterino (INCA, 2018). Permite a visualização e avaliação em tempo real do colo uterino para detecção de áreas suspeitas de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e câncer invasivo; além de ser usada como exame complementar em outras doenças do trato genital inferior e ânus (ACOG, 2008; PRETORIOUS *et al.*, 2011).

Sua associação ao exame citopatológico vem reduzindo a incidência e mortalidade do câncer cervical uterino nos últimos 70 anos, o que se deve em sua grande maioria aos programas de rastreamento e detecção precoce.

O exame consiste no uso de um instrumento específico, o colposcópico, que é um aparelho binocular com fonte de luz transmitida por fibra óptica e um filtro (verde ou azul) para análise de rede vascular. São aplicadas, sequencialmente, soluções de: a) ácido acético a 3% ou 5% com a finalidade de desnaturar proteínas intracelulares de áreas epiteliais displásicas de grande atividade viral tornando-as menos transparentes com efeito de acetobranqueamento, b) iodo/Lugol que determina a quantidade de glicogênio intracelular tornando iodo-claras as áreas de

grande atividade displásica com consumo deste, c) bissulfito que promove descoloração imediata do Lugol tornando mais evidentes áreas anormais acetoreagentes (APGAR *et al.*, 2002). Assim, são avaliadas alterações na zona de transformação (ZT) e a junção escamocolunar (JEC) auxiliando na identificação das lesões e guiando as áreas alteradas para biópsia (ACOG, 2008/ PRETORIOUS *et al.*, 2011).

Seguindo a terminologia da *International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy* (IFCPC), os achados colposcópicos podem ser normais, anormais (de graus menor e maior), com suspeita de invasão ou variados (miscelânea). As alterações colposcópicas anormais são classificadas em achados maiores e menores de acordo com as mudanças visuais observadas ao colposcópico, que incluem: tempo e duração de resposta ao ácido acético, características das bordas das lesões e contornos da superfície, tamanho da lesão e proporcionalidade em quadrantes, padrões vasculares e grau de absorção de iodo (COPPLESON *et al.*, 1993; BORNSTEIN *et al.*, 2012).

A principal indicação para realização de exame colposcópico consiste na avaliação de mulheres com risco aumentado para neoplasia cervical, apresentando resultados anormais ou inconclusivos nos exames de rastreamento (MASSAD *et al.*, 2013). Situações clínicas com sinais ou sintomas de possível câncer cervical, incluindo qualquer anormalidade suspeita encontrada no exame pélvico e de rotina ginecológica, sangramento vaginal anormal, além da presença de secreção vaginal inespecífica são indicações para seguir de forma complementar com o exame (SAHU *et al.*, 2007).

Além de mecanismo diagnóstico fundamental nas patologias do trato genital inferior, a colposcopia mostra-se como importante instrumento de auxílio a intervenções terapêuticas ao proporcionar visualização direta de áreas de alteração epitelial direcionando pontos de biópsias, locais a serem submetidos a procedimentos de exérese de zona de transformação seja eletrocirúrgico por alça diatérmica/cirurgia de alta frequência-CAF ou conização clássica, procedimentos com laser de CO₂, eletro ou crio cauterizações.

1.1.5 Diagnóstico biomolecular na detecção do HPV: PCR

A progressão das neoplasias intraepiteliais cervicais depende de fatores relacionados ao hospedeiro e ao vírus HPV. Em se tratando do HPV, a integração do DNA viral ao da célula hospedeira com persistência da infecção e a carga viral são pontos decisivos da evolução para neoplasias de alto grau e câncer cervical (GOODMAN *et al.*,2008; RODRIGUEZ *et al.*, 2010).

O entendimento do HPV como fator etiológico do câncer cervical e o reconhecimento da lesão intraepitelial cervical de alto grau como verdadeira lesão precursora desta neoplasia maligna, promoveu grande avanço científico com a necessidade de novos conhecimentos a respeito de genótipos virais, definição de tipos virais de alto e baixo risco oncogênico, mensuração de carga viral; e com isso novos métodos de detecção do DNA-HPV.

Atualmente existem três métodos biomoleculares de detecção do DNA-HPV: reação em cadeia da polimerase - PCR, hibridização *in situ* e captura híbrida. Detectar o DNA-HPV do grupo de alto risco oncogênico mostra grande aplicabilidade clínica no diagnóstico, tratamento e seguimento das pacientes reduzindo morbidade e mortalidade com comprovado custo benefício (COX *et al.*,2006).

A captura híbrida é o método mais empregado clinicamente pelo seu alto valor preditivo negativo, conferindo alta confiabilidade e reprodutibilidade. Amostras com DNA são hibridizadas com sondas A e B de RNA-HPV, de baixo (6, 11,42,43 e 44) e alto (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,68) risco oncogênico respectivamente. Além de oferecer o grupo viral, este exame dá uma estimativa de carga viral global que pode ser associada à possibilidade de eliminação do vírus pelo organismo ou sua persistência, sem, contudo, representar com exatidão a gravidade da lesão (CREMOUX *et al.*,2003; HUBBARD *et al.*,2003; CAROZZI *et al.*,2005).

A hibridização *in situ* permite a complementação por pares de sonda de antígeno de HPV ou DNA/mRNA em lâminas de citologia ou amostras em parafina. É possível identificar o DNA HPV em sua forma episomal ou integrado ao genoma celular do hospedeiro através da análise de colócitos, células tumorais ou células normais (HUBBARD *et al.*,2003).

A reação de polimerase em cadeia (PCR) é uma reação enzimática em cadeia com numerosas cópias a partir de um seguimento específico de DNA, amplificado a partir de iniciadores gerais ou específicos, chamados *primers*. É capaz de identificar vários tipos de HPV em uma reação ou realizar a genotipagem individualmente (HUBBARD *et al.*,2003).

Detectar o DNA-HPV de alto risco oncogênico tem seu valor em mulheres acima de 30 anos em algumas situações específicas: triagem primária das lesões precursoras e do câncer cervical, avaliação de mulheres com exame citológico alterado com colposcopia e biópsia negativas, seguimento de mulheres após tratamento excisional de neoplasia intraepitelial de alto grau e triagem de pacientes para colposcopia, especialmente em casos de citologia compatível com lesão intraepitelial de baixo grau (LIEBG) e atipias em células escamosas de significado indeterminado (ASCUS) (ARBYN *et al.*, 2006; CUZICK *et al.*, 2008).

1.2 TAMANHO DAS LESÕES CERVICAIS

1.2.1 Colposcopia/histologia/citologia e tamanho das lesões cervicais

A associação de citologia, colposcopia e biópsia são a base para diagnóstico e tratamento de lesões do trato genital inferior feminino, e como todo método diagnóstico tem suas limitações que ao serem devidamente conhecidas podem minimizar equívocos em condutas terapêuticas e de seguimento clínico nas lesões intraepiteliais cervicais.

A colposcopia avalia algumas características de áreas anormais na zona de transformação para direcionar locais mais adequados de biópsia de acordo com tamanho da lesão e suas margens, presença de atipias vasculares, padrão morfológico e temporal de aceto-reação, iodo branqueamento local, entre outros. O tamanho da lesão é um dos fatores decisivos na sensibilidade do método, podendo prever a possibilidade de procedimentos futuros com material de biópsia negativos (JARMULOWICS *et al.*, 1989).

É conhecido que o tamanho da lesão verificada na cérvix uterina pela colposcopia está relacionada ao grau de alteração cito e histológica do material colhido e biopsiado (KIERKEGAARD *et al.*, 1995). O tamanho da lesão interfere na acurácia da colposcopia, sendo menor sua sensibilidade em pequenas lesões cervicais que ocupam poucos quadrantes (KIERKEGAARD *et al.*, 1993) e um maior número de resultados citológicos falso negativos também ocorrem em menores lesões (BARTON *et al.*, 1989).

1.2.2 HPV e tamanho das lesões cervicais

Alguns tipos de HPV, referenciados como de alto risco, estão mais clara e diretamente envolvidos na carcinogênese da cérvix uterina, especialmente o HPV 16.

Estudos sugerem que os achados colposcópicos anormais na zona de transformação cervical variam de acordo com o tipo de HPV que infecta o trato genital inferior. Imagens colposcópicas maiores e com padrões grosseiros são causadas por HPV 16 enquanto lesões provocadas por HPV 18 e 45 têm manifestações colposcópicas de menor tamanho. Relatos demonstram que alguns subtipos virais sequer causam lesões visualizadas colposcopicamente (JOSE JERONIMO *et al.*,2007).

1.2.3 Ausência de lesão em material pós EZT

Desde o início da década de 1990, com a introdução do LEEP/CAF como método diagnóstico e terapêutico conservador seguro, foram sendo observados casos em que apesar de citologia compatível com lesão de alto grau e colposcopia concordante com achados maiores, os resultados histopatológicos de produtos de EZT mostravam-se com ausência de neoplasia intraepitelial. Atualmente, apesar de inúmeros estudos analisando a situação de material histopatológico de EZT com ausência de neoplasia intraepitelial, as razões pelas quais esse fenômeno ocorre e sua frequência ainda não estão totalmente esclarecidas (ZUCHNA *et al.*,2010).

Estima-se que aproximadamente 13 a 30 % de mulheres com LIEAG confirmadas em exame histopatológico de biópsia de colo uterino guiada por colposcopia podem ter ausência de lesão em espécime de anatomopatológico obtida após exérese da zona de transformação por CAF/LEEP (SHERMAN *et al.*,2003; KINNEY *et al.*,2010; RYU *et al.*,2010). Os motivos pelos quais não encontramos lesão em peças extraídas de pacientes submetidas a tratamento cirúrgico devido a diagnóstico prévio de NIC II/III ainda são controversos e merecem mais estudos para melhor compreensão. A busca constante deste entendimento visa evitar procedimentos cirúrgicos desnecessários e suas complicações como hemorragias, estenose de canal endocervical, comorbidades obstétricas como trabalho de parto pré-temo e amniorrexe prematura (KYRGIU *et al.*,2006; BEVIS *et al.*, 2011).

A regressão da lesão é a hipótese mais provável e está associada a alguns fatores ainda em questionamento como tamanho da lesão inicial, tamanho e multiplicidade de biópsias realizadas no momento da colposcopia, genótipos específicos de HPV (especialmente os de baixo risco oncogênico) e resposta imunológica local. Outras hipóteses incluem a possibilidade da área de lesão não ser retirada durante o procedimento cirúrgico por ausência de habilidades exigidas pela técnica que requer treinamento e aperfeiçoamento constantes; bem como a acurácia do patologista na identificação da lesão em peça obtida com artefatos prejudiciais oriundos do calor e fragmentação da amostra (DIEDRICH *et al.*,2014).

As lesões focais e pequenas podem ser removidas durante a biópsia dirigida por colposcopia (BERDICHEVSKY *et al.* 2004), especialmente as de tamanho próximos a 6,5mm; também aquelas previamente vistas e que não são visualizadas colposcopicamente após biópsia dirigida (SHERMAN *et al.*,2003). Ao se realizar três ou mais biópsias à colposcopia, existe a possibilidade de exérese de grande parte da lesão ou sua totalidade, o que também pode ocasionar ausência de anormalidades em material pós EZT.

1.3 PARÂMETROS DO HEMOGRAMA NAS NEOPLASIAS INTRAEPITELIAIS CERVICAIS

1.3.1 A relação neutrófilo/linfócito – RNL

A relação estabelecida entre a quantidade de neutrófilos e linfócitos no sangue periférico mostra o equilíbrio entre a atividade inflamatória pró-tumoral dependente de neutrófilos e a resposta imune antitumoral linfocitária (MOSES *et al.*,2016). Diversos estudos foram conduzidos acerca de tumores malignos como cânceres de fígado (XUE *et al.*; 2014), pulmão (ZHAO *et al.*, 2015), colorretal (LI *et al.*, 2014), esôfago (YODYING *et al.*, 2016), pâncreas (CHENG *et al.*, 2015), estômago (ZHANG *et al.*, 2015), células renais (HU *et al.*, 2015), ovário (ETHIER *et al.*, 2017) e colo de útero (TAVARES-MURTA *et al.*, 2010; WU *et al.*, 2017) em que esta relação neutrófilo/linfócito (RNL) foi utilizada como marcador prognóstico, associando maior valor de RNL com pior sobrevida global e evolução da doença.

1.3.2 A relação plaquetas/linfócito – RPL

A trombocitose é frequente nos pacientes oncológicos, podendo estar associada a uma enorme variedade de tumores, inclusive os ginecológicos. Moléculas como a trombopoetina e interleucina 6 estimulam a produção de plaquetas, provocando a trombocitose (KASPER *et al.*, 2017)

A RPL aumentada no sangue periférico pré-tratamento prediz metástases linfonodais em pacientes com câncer cervical piorando o desfecho clínico nos casos avaliados. Além disso, uma combinação de RPL e RNL permite uma melhor estratificação de risco para prever a sobrevivência dos pacientes (LIANG *et al.*, 2016).

1.3.3 RNL e RLP nas neoplasias intraepiteliais

Tumores malignos cervicais apresentam níveis mais elevados de leucocitose, neutrofilia e lifopenia em comparação às neoplasias intraepiteliais cervicais, sendo a neutrofilia o melhor biomarcador de doença invasiva (TAVARES-MURTA *et al.*, 2010).

Pacientes com neoplasias intraepiteliais cervicais submetidas a tratamento cirúrgico apresentam aumento de neutrofilia. O aumento da RNL pode ser usado como fator preditor de recorrência em pacientes cirurgicamente tratadas por NIC II/III, assim como altos níveis de RPL (FARZANEH *et al.*, 2019).

Estes biomarcadores, RNL e RPL, poderiam ser avaliados conjuntamente com outros fatores como idade da paciente, paridade e tamanho da lesão; ao se decidir sobre o tipo de tratamento a ser adotado, mais conservador ou não, e o tempo e intervalo de seguimento a ser programado. Ferramentas simples e baratas para auxílio na predição da recorrência pós-tratamento das neoplasias intraepiteliais cervicais e determinantes nas condutas terapêuticas a serem adotadas em mulheres jovens visando o menor dano possível a sua vida reprodutiva.

1.4 CONDUTA INICIAL NAS NEOPLASIAS INTRAEPITELIAIS CERVICAIS

A avaliação simultânea dos aspectos cito, colpo e histológicos permite que a proposta de tratamento e ou seguimento clínico seja individualizada de acordo com

o tamanho, localização e gravidade da lesão, considerando-se a idade da paciente, sua paridade, condições anatômicas do colo bem como desejo de gestações futuras.

A colposcopia permite a vigilância de pacientes que apresentam LIEBG, alteração com grande chance de regressão espontânea, especialmente em mulheres abaixo de 30 anos por se tratar somente de manifestação morfológica de ação aguda do HPV de modo transitório, não sendo considerada lesão pré-neoplásica precursora do câncer cervical podendo ser observada com segurança ao longo do tempo (FEBRASGO, 2016).

O tratamento adequado da neoplasia intraepitelial cervical de alto grau é de fundamental importância pelo risco de evolução para o câncer cervical invasivo (Mc CREDIE *et al.*, 2008). Estima-se que em 70% das mulheres afetadas com NIC II e NIC III possa ocorrer progressão para neoplasia cervical maligna após 10 a 20 anos (Mc CREDIE *et al.*, 2008; CASTLE *et al.*, 2009).

O tratamento do NIC II e III baseia-se na exérese da zona de transformação - EZT que pode ser feita com excisões tipo I, II ou III a depender da quantidade de tecido ecto e endocervical retirados de acordo com a profundidade e topografia da lesão em relação ao canal endocervical, em zonas de transformação - ZT tipo I, II e III respectivamente. A EZT do tipo I retira lesões superficiais na ZT tipo I e é indicada, principalmente, em pacientes jovens de prole incompleta. A EZT do tipo II retira lesões na ectocérvice que adentram parcialmente o canal endocervical, na ZT tipo II; e a EZT tipo III retira maior quantidade de tecido com porção mais significativa do epitélio endocervical na ZT tipo III. O procedimento de EZT pode ser realizado por eletrocirurgia com alça diatérmica (CAF/LEEP), excisão com eletrodo reto, conização a frio ou a laser (SANKARANARAYANAN *et al.*, 2003).

A excisão eletrocirúrgica (LEEP/CAF) para remoção da zona de transformação na doença cervical pré-invasiva tem se mostrado atualmente de grande utilidade diagnóstica e terapêutica. Diagnóstica por fornecer material para estudo histopatológico; e curativa especialmente quando a lesão é totalmente incluída na amostra excisionada com as margens cirúrgicas livres. É um procedimento que apresenta muitas vantagens, especialmente em relação à conização a frio, incluindo menor perda sanguínea, uso de menor volume de anestésico, retirada de menor quantidade de estroma, cicatrização mais rápida e de forma mais fisiológica o que permite a melhor visualização pós-procedimento da junção escamo-colunar (DODSON *et al.*, 1999).

A LEEP/CAF pode ser realizada ambulatorialmente com anestesia local e com grande vantagem como parte do método “ver e tratar”. Este método é realizado em situações de concordância citológica e colposcópica nas lesões de alto, com JEC e lesão totalmente visível, a paciente fora do período gestacional e sem sinais de colpites e cervicites. É especialmente indicado para determinadas pacientes com perfil de difícil seguimento e controle (FEBRASGO, 2016). Por essas razões o LEEP/CAF tornou-se o principal meio de intervenção inicial na prevenção do câncer cervical (MATHEVET *et al.*, 2003; PATEL *et al.*, 2013).

A conização a frio do colo do útero também não é apenas um procedimento diagnóstico, mas também um método amplamente aceito para o tratamento do NIC III e do carcinoma microinvasivo de células escamosas (NAGAI *et al.*, 2000; KUCERA *et al.*, 2001). Em muitas dessas pacientes, a conização é considerada curativa, diminuindo o risco de câncer cervical invasivo em 95% dos casos (FLANNELLY *et al.*, 2001).

Dentre as complicações da conização a frio e LEEP/CAF podemos destacar: sangramento, infecções, doença inflamatória pélvica e trabalho de parto pré-termo. As mulheres tratadas geralmente estão em idade reprodutiva e a realização do tratamento pode levar ao comprometimento de gestações futuras uma vez que aumenta o risco de mortalidade perinatal, partos prematuros, baixo peso ao nascer bem como outros efeitos adversos na gravidez (SJOBORG *et al.*, 2007; ARBYN *et al.*, 2008).

1.5 O CUSTO DAS NEOPLASIAS INTRAEPITELIAIS PARA O SUS

1.5.1 O rastreio no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS

O Sistema Único de Saúde (SUS) tem, em sua essência, a saúde como direito de todos e dever do Estado, com normas e regulamentações visando racionalizar os recursos e priorizar ações de atenção básica, proporcionando uma compreensão ampliada do processo saúde/doença com intervenções que vão além das práticas curativas.

No Brasil, o câncer de colo uterino é considerado um grave problema de saúde pública especialmente pela situação de baixo nível socioeconômico das pacientes cujo tratamento depende, em grande parte, do acesso ao SUS; bem

como a atuação de caráter preventivo com vacinas e estratégias de rastreio priorizadas por seu sistema de saúde. Apesar de todo investimento em prevenção primária, muitas mulheres são diagnosticadas com tumores clinicamente evidentes, em estágios avançados da doença (FUKUSHI *et al.*,2015).

Estudos diversos apontam diferentes percentuais de cobertura do exame de rastreio para o câncer de colo uterino no Brasil, especialmente devido à extensão continental do país e regionalização do atendimento à saúde. Apesar das diferenças observadas verificou-se que esta importante ação em saúde pública tem se mostrado abaixo (70% de cobertura populacional nacional) dos valores preconizados pela OMS, que são entre 80% e 85% de abrangência (MARTINS *et al.*,2005).

Questões culturais, dificuldade de acesso físico, baixa escolaridade, baixo nível socioeconômico e a desinformação sobre a prevenção são causas básicas deste infeliz cenário de cobertura de rastreio aquém do preconizado pela OMS (ALBUQUERQUE *et al.*, 2009; BUKOWSKA-DURAWA *et al.*,2014). Além disso, a citologia cérvico-vaginal apesar de ser de baixo custo, efetiva e rápida está sujeita a erros de coleta, inadequações na preparação da amostra na lâmina e subjetividade na interpretação dos resultados nos diferentes laboratórios em todo país.

1.5.2 Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos

A Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos-CBHPM teve sua primeira versão em 2003 com intuito de padronizar a remuneração de serviços e procedimentos em saúde visando honorários dignos com princípios éticos e bases científicas comprovadas, havendo atualização de valores monetários regularmente (Ministério da Saúde, Brasil,2020).

Os valores atribuídos a cada procedimento segundo a CBHPM são mostrados na tabela 1.

Tabela 1 - Custo, em reais, dos métodos diagnósticos para HPV e lesões do trato genital inferior, por paciente.

Método diagnóstico	Código procedimento	Custo (em reais)
Consulta ginecológica	03.01.01.007-2	R\$ 10,00
Citologia cérvico-vaginal	02.03.01.008-6	R\$ 14,37
Colposcopia	02.11.04.002-9	R\$ 3,38
Coleta da biópsia	02.01.01.066-6	R\$18,33
Anatomopatológico biópsiacolposcópica	02.03.02.008-1	R\$ 40,78
PCR HPV alto risco oncogênico*	-	R\$10,00*
Excisão tipo I de colo uterino	04.09.06.008-9	R\$ 45,24
Excisão tipo II de colo uterino	04.09.06.030-5	R\$ 45,24
Excisão tipo III de colo uterino	04.09.06.003-8	R\$443,66
Histerectomia Total	04.09.06.013-5	R\$ 634,03
Anátomo-patológico EZT/Histerectomia	02.03.02.003-0	R\$ 61,77

BRASIL. Ministério da Saúde. Tabela de procedimentos do SIA/SIH-SUS, 2020 <http://sigtap.datasus.gov.br/tabelaunificada/app/sec/procedimento>. Acesso em 13/1/2021. O valor de PCR-HPV foi calculado a partir de gastos com materiais de consumo usados em cada experimento realizado no IPON e demais procedimentos com valores estabelecidos de acordo com tabela de procedimentos do SIA/SIH-SUS, 2021. *Procedimento não incluído em escopo do SUS com custo calculado com base no projeto desenvolvido.

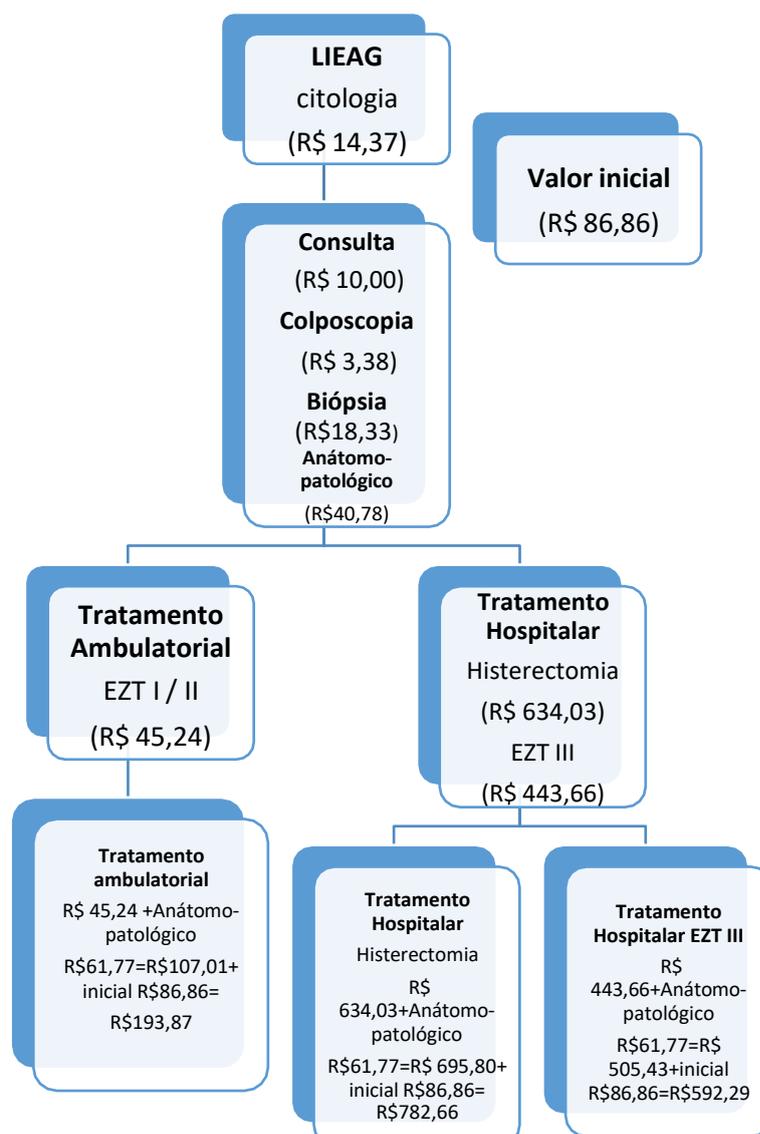
1.5.3 Custos diretos e indiretos das neoplasias intraepiteliais cervicais

A paciente com diagnóstico de LIEAG, submetida a colposcopia e biópsia dirigida, apresenta um custo inicial ao SUS de aproximadamente 86,86reais (consulta- R\$ 10,00; citologia cérvico-vaginal-R\$14,37; colposcopia-R\$3,38; coleta de biópsia dirigida por colposcopia-R\$18,33; e anatomopatológico de biópsia colposcópica-R\$ 40,78) (Ministério da Saúde, Brasil,2021).

A tomada de decisão da equipe de especialistas sobre o tratamento de NIC II/III ambulatorial (excisão tipo I / II-CAF) ou hospitalar (excisão tipo III-conização / histerectomia) pode aumentar o valor a ser gasto pela rede pública em 45,24 reais(CAF) ou 443,66 (conização)/ 634,03 (histerectomia)respectivamente, chegando a um total de 193,87 reais ambulatorialmente ou 592,29 reais/ 782,66 reais em ambiente hospitalar, ao somarmos um segundo exame anatomopatológico de peça pós tratamento cirúrgico ao procedimento realizado (Ministério da Saúde, Brasil,2021).

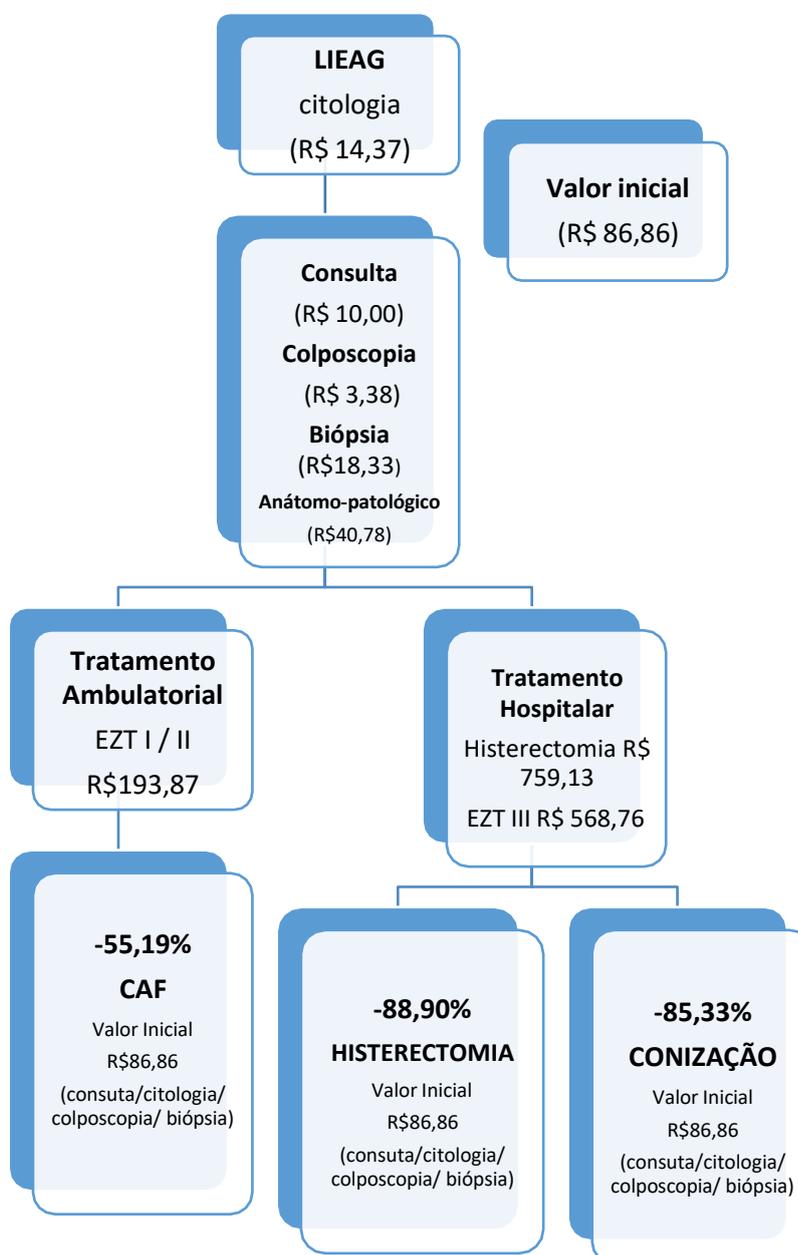
Baseando-se em evidências científicas, se pudéssemos realizar o seguimento clínico com consulta/citologia/colposcopia/biópsia de uma paciente diagnosticada inicialmente com NIC II / III cujo tamanho da lesão colposcópica fosse adequada ao ponto de embasar de forma segura um tratamento conservador, haveria uma redução de custos aproximada de: CAF- ambulatorial 193,87 reais para 86,86 reais (redução de 55,19%), conização - hospitalar 592,29 reais para 86,86 reais (redução de 85,33%) e histerectomia- hospitalar 782,66 reais para 86,86 reais (redução de 88,90%).

Organograma 1- Custo real do tratamento de neoplasias intraepiteliais cervicais para o SUS



Fonte: Elaborado pela autora, 2021.

Organograma 2- Custo hipotético do tratamento conservador de neoplasias intraepiteliais cervicais para o SUS



Fonte: Elaborado pela autora, 2021.

A longo prazo, avaliando-se possibilidades com custos indiretos, os benefícios seriam ampliados por economia de dias laborais perdidos em convalescença e imediato retorno a atividades profissionais, diminuição de riscos de complicações e gastos com procedimentos terapêuticos, redução de gastos financeiros públicos com tratamentos clínicos de trabalho de parto pré-termo e amniorrexe prematura bem como suas consequências de longos períodos de recém-nascidos ocupando

CTIs neonatal; além de tratamentos para restabelecimento psíquico de pacientes que passam por tais adversidades.

2. JUSTIFICATIVA

O câncer de colo uterino é uma das neoplasias malignas em que as grandes taxas de sucesso na prevenção primária, com possibilidade de cura em situações de diagnóstico precoce e tratamento adequado, embasam grandes esforços em pesquisa científica e educação em saúde.

A maior parte dos casos de lesões pré-neoplásicas cervicais acomete pacientes jovens e em idade reprodutiva, ainda sem prole definida e com pretensões à maternidade. Este deve ser um fator importante a ser considerado no momento de decisão sobre o tratamento indicado, visando sempre altas taxas de cura associadas a baixas taxas de infertilidade ou complicações de uma futura gestação.

Observa-se que uma parte de pacientes submetidas à conização ou LEEP/CAF por diagnóstico de NIC II e III apresentam resultado de exame histológico de peça com ausência de neoplasia residual. É provável que isso ocorra porque as lesões pequenas são totalmente retiradas no momento da biópsia dirigida; ou porque parte da lesão restante após procedimento excisional possa regredir junto com o processo inflamatório e cicatricial sob circunstâncias influenciadas pela resposta imunológica.

Não se conhece, com precisão, a real quantidade de casos confirmados NIC II/III colposcopicamente com biópsia dirigida que apresenta resultados anatomopatológicos negativos em material obtido após tratamento excisional.

Partindo de um conhecimento específico sobre as neoplasias intraepiteliais, que associa tamanho da lesão colposcópica ao percentual de peças sem lesão histopatológica analisadas após tratamento proposto, poderiam ser traçadas condutas menos invasivas e mais conservadoras no que se refere à redução da morbidade obstétrica e fertilidade em pacientes jovens, além de condutas de menor custo financeiro direto por técnicas de execução mais simples; e indiretos pelo pronto restabelecimento das condições físicas, psíquicas e laborais das pacientes; refletindo positivamente com grande impacto social e econômico.

3. HIPÓTESE

Uma parcela significativa das pacientes com diagnóstico de neoplasia intraepitelial de alto grau e com alterações colposcópicas compatíveis, cuja medida de área de lesão é relativamente pequena, poderiam se beneficiar com procedimentos terapêuticos menos invasivos que retiram total ou parcialmente a lesão. Isto reduziria o custo financeiro ao SUS, minimizando possíveis complicações obstétricas futuras e infertilidade.

Nas neoplasias intraepiteliais cervicais, a análise de dados laboratoriais do hemograma, especialmente RDW, RNL e RPL poderiam refletir alterações sistêmicas.

4. OBJETIVOS

Principais objetivos do estudo:

- a) Avaliar o tamanho da área de lesão colposcópica de NIC II/III que pode estar associado à presença de lesão residual após tratamento excisional e comprometimento de margens
- b) Verificar se existe associação entre o tamanho da lesão determinado pela colposcopia e a ausência de neoplasia residual no anátomo-patológico da peça cirúrgica.
- c) Avaliar os custos hipotéticos para o SUS caso as pacientes sem lesão residual pós-cirurgia tivessem sido submetidas apenas a seguimento, comparando com os custos reais
- d) Analisar laboratorialmente as pacientes através do hemograma estabelecendo as relações RNL e RPL com as neoplasias intraepiteliais de alto grau
- e) Analisar o teste de HPV de alto e baixo risco oncogênico nas pacientes com NIC II/III.

5. METODOLOGIA

5.1 MODELO DE ESTUDO

Estudo de coorte prospectivo, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFTM sob o CAAE 84963118.2.0000.5154, de número 2.599.027.

5.2 PACIENTES

Foram avaliadas, prospectivamente, 51 pacientes atendidas nos ambulatórios de Colposcopia e Oncologia Ginecológica da Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da UFTM, entre os anos de 2018 e 2020, com citologia cérvico-vaginal inicial compatível com LIEAG, submetidas à colposcopia e biópsia dirigida com exame anatomopatológico evidenciando quadros de NIC I II e III.

5.3 CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Após orientações quanto ao diagnóstico e procedimentos propostos, bem como sobre o teor da pesquisa da qual farão parte; as pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido em duas vias (uma destinada à documentação da pesquisa e outra entregue a própria paciente ou responsável).

5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO NO ESTUDO

Pacientes encaminhadas ao ambulatório de Colposcopia do HE/UFTM devido à citologia cérvico-vaginal compatível com lesão intraepitelial de alto grau sem biópsia prévia foram incluídas no estudo.

Pacientes com laudos de citologia cérvico-vaginal de serviços facultativos externos à UFTM foram submetidas à nova coleta de exame. Este foi enviado para avaliação do serviço de Laboratório de Citologia do Ambulatório Maria da Glória / Unidade de Atenção à Saúde da Mulher da UFTM com a finalidade de

padronização de análise e laudo pelos profissionais do serviço.

Os critérios de exclusão foram pacientes estarem gestantes, com doenças imunossupressoras ou alguma contraindicação cirúrgica, além de lesão de tamanho não mensurável pela colposcopia.

5.5 COLETA E ANÁLISE DO HEMOGRAMA

A amostra de sangue para realização do hemograma foi coletada em uma veia superficial do membro superior antes da realização do exame colposcópico e enviada para o laboratório de análises clínicas do Hospital de Clínicas da UFTM. Os resultados destes exames foram checados em prontuário eletrônico específico da instituição, e seus valores (absolutos/ relações) transcritos para banco de dados do estudo.

As relações de neutrófilos-linfócitos (RNL) e plaquetas-linfócitos (RPL) foram calculadas através da divisão do número absoluto de neutrófilos e plaquetas, respectivamente, pelo número absoluto de linfócitos.

5.6 COLPOSCOPIA

5.6.1 Medida da área de lesão

No momento da colposcopia, realizada com videocolposcópico conectado ao computador Windows XP profissional versão 2002 processador *Celeron 213 GHZ 192 MB RAM Service Pack 3* com programa *Honestech TVR2.5* para captura de imagem, foi realizado o registro das imagens, direcionando os melhores locais para a devida realização de biópsia cervical.

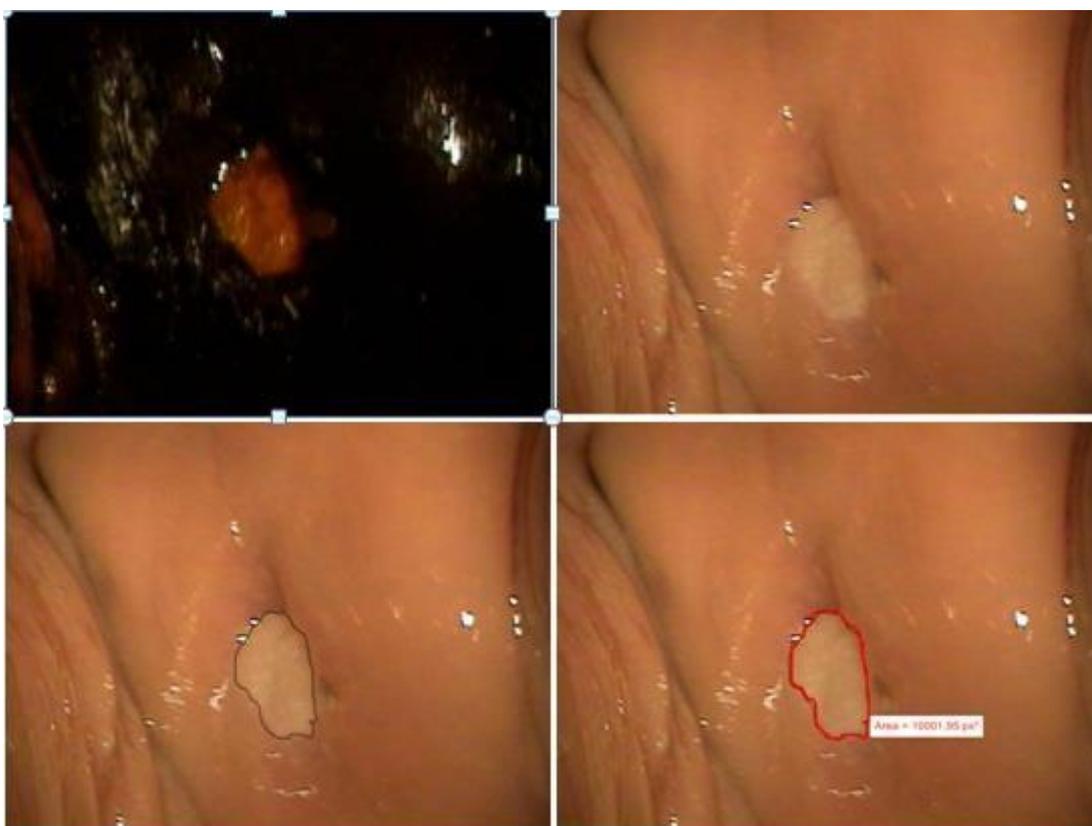
As imagens colposcópicas foram capturadas e arquivadas em JPG em banco de dados do estudo. Utilizadas lentes de ampliação em 10 x e 16x após teste de *Shiller* e aplicação de solução de bissulfito durante o procedimento de colposcopia. Foram, posteriormente, analisadas em Nikon IvertedMicroscope Eclipse Ti-E, Ti-E com software *Nikon Analyses*, para a medida da área das lesões feitas em pixels (px) ao quadrado na ampliação de 16x.

Pixel é o menor elemento em um dispositivo de exibição, ou seja, o menor ponto que forma uma imagem digital, ao qual é possível atribuir-se uma cor. Seu próprio nome,

um anglicismo, abrevia *picture* e *element* que corresponde a um elemento de imagem.

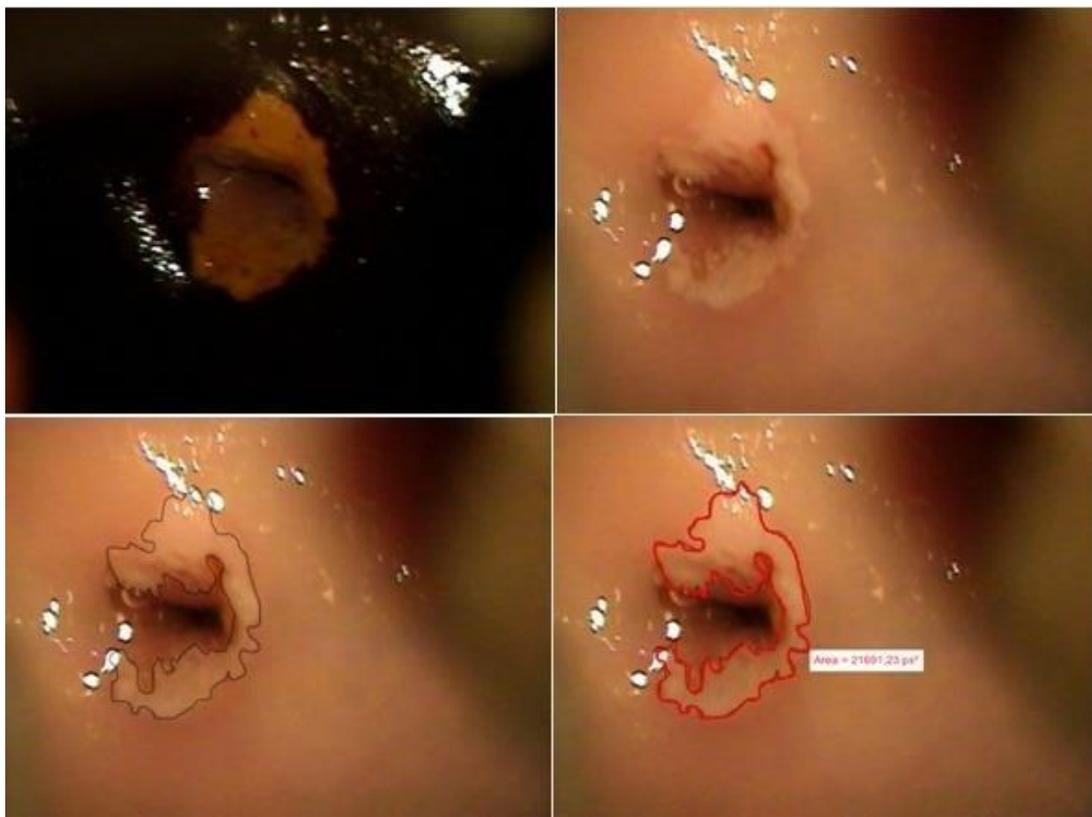
Todas as fotos realizadas com o mesmo equipamento e no mesmo aumento, com a área da lesão calculada em pixels² podendo ser comparável entre as pacientes e têm um alto nível de precisão em relação às medidas. Poderia haver um erro mínimo no momento em que o examinador circula manualmente a área da lesão.

Figura1: Lesão colposcópica com mensuração de área em px²



Fonte: Elaborado pela autora, 2020.

Foi utilizada a terminologia da IFCCP (International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy), de 2011 (Bornstein *et al.*, 2012).



Fonte: Elaborado pela autora, 2020.

5.6.2 Coleta das biópsias

As biópsias cervicais foram coletadas com pinça Medina 4 mm de acordo com alterações visualizadas durante realização da colposcopia, procedimento feito sempre pela mesma pessoa. Foram retirados 3 fragmentos de colo uterino (50-100 mg) abrangendo a mesma região de lesão colposcópica.

Os fragmentos cervicais biopsiados foram distribuídos da seguinte forma: 1 fragmento incluído em 1.0 mL de Trizol® Reagent (Invitrogen™, Thermo Fisher Scientific®, catalognumber 15596-026) para isolamento de DNA em PCR (Polymerase Chain Reaction), 1 fragmento incluído em formaldeído 4 % tamponado enviado à subunidade de Patologia Cirúrgica do Hospital de Clínicas da

UFTM para análise histológica e 1 fragmento incluído em 1.0 mL de Trizol® Reagent (Invitrogen™, Thermo Fisher Scientific®, catalognumber 15596-026) armazenado em menos 80 graus no IPON para ser utilizado futuramente em novos desmembramentos deste estudo.

5.6.3 Anatomopatológico das biópsias

O material de biópsias dirigidas por colposcopia incluído em formaldeído 4 %tamponado foi encaminhado ao serviço de subunidade de Patologia Cirúrgica do Hospital das Clínicas da UFTM. Os laudos com diagnóstico anátomo-patológico do material foram analisados e adicionados ao banco de dados do estudo.

5.7 PCR HPV DAS AMOSTRAS

5.7.1 Coleta das biópsias

Um dos fragmentos de biópsia coletada com pinça Medina 4 mm foi incluído em 1.0 mL de Trizol® Reagent (Invitrogen™, Thermo Fisher Scientific®, catalognumber 15596-026) para isolamento de DNA em PCR (Polymerase Chain Reaction) e armazenado em menos 80 graus no IPON até o momento da realização da extração do DNA.

5.7.2 Extração do DNA HPV

Os fragmentos de biópsias sofreram ruptura mecânica e seguiram protocolo de isolamento de DNA de acordo com instruções contidas na bula do fabricante (Trizol®).

A cada amostra foram adicionados 0.2mL de clorofórmio para cada 1mL de Trizol® Reagent. As amostras foram agitadas de forma vigorosa por 15s, seguindo para incubação à temperatura ambiente por 3min e centrifugação a 12,000 xg, 15min, 4°C.

Em próxima etapa, a fase aquosa foi separada e à fase fenol-clorofórmio restante foi adicionado 0.3mL de etanol 100% para cada 1mL de Trizol® Reagent utilizado no início da homogeneização.

As amostras seguiram em incubação por 3min, em temperatura ambiente, e centrifugação a 2000 xg, 5min, 4°C. A fase fenol-etanol foi removida e o pellet foi submetido a 2 lavagens com 1mL de citrato de sódio (0,1M sodiumcitrate in 10% etanol, pH8.5) para cada 1mL de Trizol® Reagent utilizado no início da homogeneização. A cada lavagem as amostras eram incubadas por 30min à temperatura ambiente, e após cada incubação as amostras eram submetidas à centrifugação, 2000 xg, 5min, 4°C, seguindo com descarte do sobrenadante.

Ao término das lavagens, 1.5mL de etanol 75% foi adicionado às amostras, e estas foram incubadas por 10min à temperatura ambiente, seguindo com centrifugação a 2000 xg, 5min, 4°C. O sobrenadante foi descartado e após a secagem do DNA por 10min, o mesmo foi ressuscitado em 8mM NaOH (0.1mL).

5.7.3 PCR – Polymerase Chain Reaction

As amostras de DNA obtidas das biópsias foram submetidas a protocolo de PCR para β -actina (450 pb), HPV baixo risco (302 pb) e HPV alto risco (175 pb), utilizando kit Taq DNA Polymerase, Recombinant (Invitrogen®, catalognumber 11165-036), em termociclador AB AppliedBiosystems-Veriti™ 96 WellThermalCycler. A técnica foi realizada de acordo com instruções do fabricante e foram utilizados: 10X PCR Buffer minus Mg (concentração 1x), 10 mLdNTPmixture(concentração0.2mM), 50 mM MgCl₂([] 1.5 mM), Primer Mix (concentração 0.5mM cada), Taq DNA Polymerase(1.0 unit), autoclaveddistilledwater e 7 μ L amostra de DNA.

Protocolo de amplificação: 40 ciclos; desnaturação 94°C por 40s, anelamento (β -actina, 60°C por 45s; HPV baixo grau, 58°C por 45s; HPV alto grau, 42°C, por 45s), extensão 72°C por 1min e 30s.

Após PCR os produtos amplificados foram avaliados por eletroforese em gel de poliacrilamida a 10%.

Tabela 2 - Primers e sequências correspondentes utilizados na realização de PCR HPV

Primer	Sequência
HPV BAIXO RISCO F	TACTACTGCTGGACAACATGC
HPV BAIXO RISCO R	GTGCGCAGATGGGACACAC
HPV ALTO RISCO F	TTTGTACTGTGGTAGATACTAC
HPV ALTO RISCO R	GAAAAATAAACTGTAAATCATATTC

Fonte: Elaborado pela autora, 2020.

5.7.4 Detecção dos produtos amplificados

Para revelação e avaliação dos produtos amplificados na PCR, as amostras foram submetidas à eletroforese em gel de poliacrilamida a 10%, utilizando-se controle de 50pb DNA *ladder* (Invitrogen®, catalognumber 10416-014).

Às amostras oriundas da PCR foram adicionados loading buffer (tampão de corrida contendo azul de bromofenol, EDTA e glicerina) e colocadas no gel de poliacrilamida. A corrida foi realizada em corrente de 90v, por 1h30.

Finalizada a corrida em eletroforese, o gel foi submetido à etapa de coloração com 15min em solução fixadora, 15min em solução de nitrato de prata, lavagem em água e 15min em solução reveladora.

Os géis foram então observados em equipamento Gel Logic (212 PRO).

5.8 CONDUTA TERAPÊUTICA

Confirmada a presença de NIC II e III em material de biópsia dirigida por colposcopia, as pacientes foram avaliadas em conjunto com equipe do ambulatório de Oncologia Ginecológica para discussão e definição de conduta mais apropriada individualmente em cada caso.

Optou-se por tratamento cirúrgico dos tipos: conização, CAF ou histerectomia de acordo com critérios clínicos estabelecidos em literatura em relação à paciente (idade, paridade, comorbidades e características psíquicas) e ao colo uterino (aspecto, tamanho, regularidade, visualização de JEC, atrofia).

A histerectomia foi indicada principalmente em situações de colo uterino aplanado, em que medidas terapêuticas locais apresentariam dificuldades técnicas em sua realização com baixa estimativa de sucesso.

As informações referentes à conduta terapêutica adotada foram

registradas em prontuário das pacientes e em suas fichas de colposcopia, lançadas posteriormente em banco de dados do estudo.

5.9 BANCO DE DADOS

Os dados clínicos das pacientes, resultados de exames de citologia cérvico-vaginal, achados colposcópicos, procedimentos terapêuticos realizados, anatomopatológico de biópsia dirigida por colposcopia e de peça cirúrgica pós-tratamento, bem como resultados de exames complementares foram registrados em prontuário das pacientes e em suas fichas de colposcopia. Estas informações foram anotadas em banco de dados específico, utilizando planilhas do programa *Microsoft Office Excel*.

Dados referentes à idade, paridade, sexarca, número de parceiros, tabagismo, método contraceptivo, microbiota vaginal, achados colposcópicos maiores e menores, número de lesões colposcópicas, tamanho da área da lesão em pixels², PCR (sonda única para HPV de alto e baixo risco oncogênico), tipo de procedimento realizado (CAF, cone ou histerectomia), comprometimento de margens e presença de NIC II/II em peças de anátomo-patológico provenientes dos procedimentos, parâmetros laboratoriais do hemograma como a relação neutrófilo-linfócito (RNL), relação plaqueta-linfócito (RPL) e *RedCellDistributionWidth* (RDW) foram organizados para posterior análise.

5.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados pelos programas GraphPadStat, IBM SPSS Statistics 20 e MedCalc 19.0.4.

Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foi utilizada para obter a área sob a curva (AUC) determinando o melhor valor de corte da área da lesão colposcópica (pixels²) abaixo do qual não foi encontrada lesão residual no anatomopatológico da peça cirúrgica, bem como avaliar o tamanho de lesão colposcópica acima do qual há margens comprometidas após o tratamento cirúrgico excisional.

Para cálculo das correlações dos valores e relações do hemograma com as neoplasias intraepiteliais cervicais foi utilizado o teste de correlação de *Spearman*.

Para cálculo do desempenho do PCR HPV na detecção de NIC de alto grau, foram utilizados os cálculos de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo. O nível de significância foi considerado menor que 0.05.

Fluxogramas foram elaborados para demonstrar o custo real dos procedimentos realizados e o custo hipotético de tratamentos conservadores que poderiam ser adotados em pacientes sem lesão residual após procedimento cirúrgico.

6. RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS DAS PACIENTES

Durante o período de 2018 a 2020, o total de pacientes analisado foi de 51.

A mediana de idade foi de 33 anos com mínima de 16 e máxima de 68. A mediana de gestações foi de 2 com mínima de 0 e máxima de 9, sendo a mediana de partos de 2 variando de mínima de 0 e máximo de 8, e abortos na mediana de 0 com mínimo de 0 e máximo de 7.

A idade mediana de sexarca das pacientes foi de 16 anos com mínimo de 10 e máximo de 23 anos, com o número mediano de parceiros sexuais ao longo da vida de aproximadamente 6 com mínimo de 1 e máximo de 20.

As pacientes tabagistas foram um total de 18 (35,29%) e não tabagistas 33 (64,70%).

Ao serem questionadas sobre anticoncepção, 14 (27,45%) pacientes negaram fazer uso de algum método, enquanto 13 (25,49%) usavam anticoncepcional combinado, 6 (11,76%) faziam uso de anticoncepcional progestagênico, 14 (27,45%) haviam sido submetidas a procedimento cirúrgico de laqueadura tubária, 4 (7,84%) pacientes relatavam uso de preservativos masculino ou feminino e nenhuma fazia uso de DIU.

Tabela 3 - Dados epidemiológicos das pacientes atendidas em ambulatório de colposcopia HE-UFTM de 2018 a 2020 com diagnóstico inicial citológico de LIEAG.

	Mediana, mínimo e máximo valores e/ou %
Idade (anos)	33 (16-68)
Paridade (nascidos)	2 (0-8)
Idade sexarca (anos)	16 (10-23)
Número parceiros	6 (1-20)
Tabagismo	18(35.29%)
Contracepção	
Sem método	14 (27.45%)
Hormonais	19 (37.26%)
LT	14 (27,45%)
Condom	4 (7,84%)

Fonte: Elaborado pela autora, 2020.

6.2 CITOLOGIA CÉRVICO-VAGINAL E COLPOSCOPIA

As pacientes avaliadas no ambulatório de colposcopia HE/UFTM que apresentavam citologia cérvico-vaginal proveniente de serviço facultativo foram 25 (49,01%), todas elas foram submetidas à coleta de novo exame durante a avaliação colposcópica para análise citológica no serviço. Destas 25 pacientes com exame externo, a nova coleta confirmou LIEAG em 16 (64%), 3 (12%) com diagnóstico de LIEBG, 3 (12%) casos de ASCUS, 1 (4%) laudada como ASCH e 2 (8%) citologias negativas, sem anormalidades.

Em relação ao exame citológico, em 26 (50,98%) casos havia flora lactobacilar presente, 20 (39,21%) resultados com *cluecells* sugestivos de vaginose bacteriana, 10 (19,60%) casos sugestivos de *Candida*, 2 (3,92%) exames com cocos e nenhum laudo com presença de *Trichomonas* e Clamídia. Ressaltamos que a citologia não é o método de escolha para avaliação da microbiota vaginal, entretanto nos fornece informações importantes e estas associadas aos dados clínicos, auxiliam no diagnóstico e tratamento de vulvovaginites.

À colposcopia, observou-se 35(68,62%) pacientes com achados maiores e 35 (68,62%) com achados menores, sendo que em apenas 19 (37,25%) casos tais achados ocorriam simultaneamente; em 13 (25,49%) só foram vistos achados maiores e em 16 (31,37%) apenas achados menores. O teste de *Shiller* foi positivo em 44 (86,27%) das pacientes. Havia lesão colposcópica única em 30 (58,82%)

casos e em 21(41,17%) pacientes as lesões eram múltiplas, com mediana de 2 lesões, mínimo de 2 e máximo de 4 lesões.

Tabela 4 - Dados citológicos e colposcópicos das pacientes atendidas em ambulatório de colposcopia HE-UFTM de 2018 a 2020 com diagnóstico inicial citológico de LIEAG

	n	%
Citologia/Lactobacilus	26	50,98
Citologia sugestiva de Candida	10	19,60
Citologia sugestiva de Vaginose	20	39,21
Citologia/Cocos	02	03,92
Achados Colposcópicos Maiores	13	25,49
Achados Colposcópicos Menores	16	31,37
Achados Colposcópicos Simultâneos	19	37,25
Shiller positivo	44	86,27
Lesão Colposcópica Única	30	58,82
Lesão Colposcópica Múltipla	21	41,17
Biópsia Colposcópica NIC I	09	17,64
Biópsia Colposcópica NIC II/III	30	58,82
Biópsia Colposcópica negativa	09	17,64
Biópsia Colposcópica HPV	03	05,88

Fonte: Elaborado pela autora, 2020.

6.3 BIÓPSIAS GUIADAS POR COLPOSCOPIA E CONDUTA TERAPÊUTICA

A biópsia guiada por colposcopia confirmou em exame anatomopatológico subsequente 30 (58,82%) casos de NIC II/III, evidenciou 9 (17,64%) pacientes com

NIC I e 9 (17,64%) casos negativos, além de 3 (5,88%) pacientes com efeito citopático de HPV.

Das 51 pacientes analisadas optou-se por tratamento cirúrgico em 33 casos (64,7%) e seguimento clínico ambulatorial semestral com citologia/colposcopia/biópsia em 17 casos (33,33%). Em nosso estudo, apenas 1 paciente (1,96%) perdeu seguimento no serviço devido a mudança de endereço para outra cidade.

O tratamento cirúrgico foi realizado em 33 pacientes, destas 30 tinham diagnóstico concordante em citologia, colposcopia e biópsia de NIC II/III e em 3 casos havia situação de dissociação cito-histológica. A terapêutica ocorreu da seguinte forma: 18 pacientes (54,54%) foram submetidas a CAF, 11 (33,33%) realizaram conização a frio, em 4 (12,12%) optou-se por histerectomia.

Do total de 33 pacientes submetidas a procedimentos cirúrgicos, obtivemos os seguintes resultados de exames anatomopatológicos posteriores: 21 (63,63%) casos de NIC III, 5 (15,15%) resultados de NIC II, 1 (3,03%) caso de NIC I, 4 (12,12%) biópsias negativas, além de 1 (3,03%) caso de efeito citopático de HPV e 1 (3,03%) diagnóstico de carcinoma epidermóide cervical.

Analisando-se 29 pacientes tratadas por meio de CAF e conização, 4 (13,79%) tiveram margens comprometidas em resultados cuja lesão residual foi NIC III em 3 (75%) casos e carcinoma epidermóide invasivo em 1 (25%) caso.

Tabela 5 - Dados relacionados ao tratamento das pacientes atendidas em ambulatório de colposcopia HE-UFTM de 2018 a 2020 com diagnóstico inicial citológico de LIEAG.

	n	%
CAF	18	54,54
Conização	11	33,33
Histerectomia	04	12,12
Clínico	17	33,33
Biópsia Cirúrgica NIC I	1	03,03
Biópsia Cirúrgica NIC II	5	15,15
Biópsia Cirúrgica NIC III	21	63,63
Biópsia Cirúrgica HPV	1	03,03
Biópsia Cirúrgica Negativa	4	12,12
Biópsia Cirúrgica Ca Epidermóide	1	03,03

Fonte: Elaborado pela autora, 2020.

6.4 CURVAS ROC E TAMANHO DA LESÃO COLPOSCÓPICA

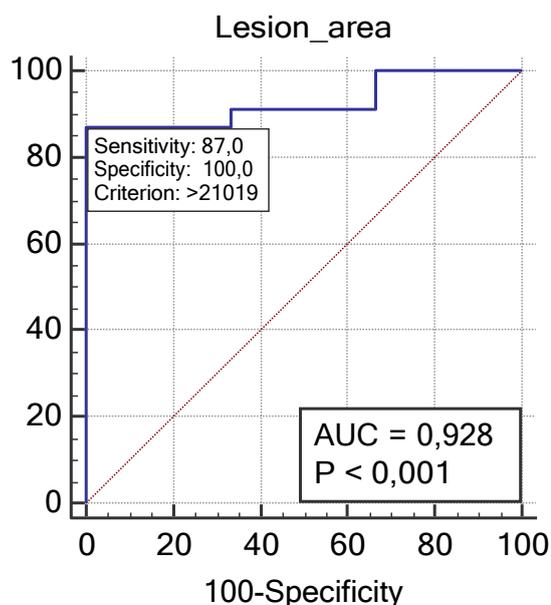
6.4.1 Curva ROC: tamanho de lesão colposcópica em pacientes com anatomopatológico de peças cirúrgicas pós-tratamento por NIC II/III negativas

Avaliando-se todas as pacientes com NIC II e/ou NIC III que tinham biópsia confirmada e foram tratadas com cirurgia excisional (n=26), foi encontrado um valor de corte de 21019 pixels² (sensibilidade de 87%, especificidade de 100%, AUC=0,928 e p<0,001) em casos cujo anatomopatológico da peça pós-tratamento apresentou ausência de neoplasia intraepitelial. Desta forma, considerando-se uma área de lesão colposcópica menor que 21019 pixels², haveria a possibilidade de seguimento clínico desses casos de lesão de alto grau visto que o material de uma possível EZT apresenta alta possibilidade de ausência de NIC.

Nessa análise, não foram incluídas as pacientes submetidas à cirurgia excisional cuja indicação era dissociação cito-histológica (citologia com lesão de alto grau e biópsia dirigida por colposcopia com lesão menor). Isto devido a uma de nossas hipóteses ser que, em lesões menores, a retirada de material pela biópsia em lesão de alto grau poderia justificar a ausência de lesão na peça cirúrgica, seja

porque a biópsia retirou toda a lesão ou porque ficaria uma lesão mínima que a própria reação inflamatória e resposta imune da paciente resolveriam.

Figura 3: Curva ROC do tamanho de lesão colposcópica em pacientes com anatomopatológico de peças cirúrgicas pós-tratamento por NIC II/III negativas



Fonte: Elaborado pela autora, 2020.

6.4.2 Curva ROC: tamanho de lesão colposcópica em pacientes com comprometimento de margens cirúrgicas em anatomopatológico de material pós-tratamento por NIC II/III

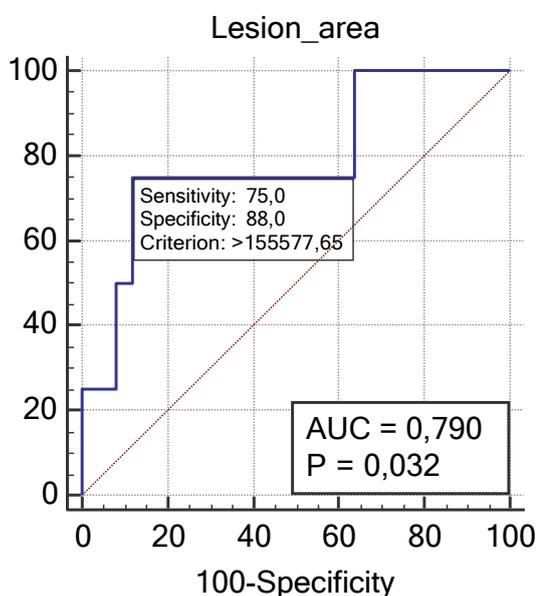
O total de pacientes submetidas à cirurgia excisional foi de 33, sendo 18 (54,54%) alças, 11 (33,33%) conizações e 4 (12,12%) histerectomias. De 29 pacientes submetidas à CAF/LEEP e conização, 4 (13,79%) pacientes tinham margens comprometidas, sendo 3 pacientes por NIC III (75%) e 1 paciente por carcinoma epidermoide (25%).

Avaliando-se o valor de corte do tamanho da área de lesão colposcópica que poderia ser utilizado para prever a presença de comprometimento de margens em peças de material cervical pós-tratamento, encontrou-se 155577,65 pixels², com uma sensibilidade de 75% e especificidade de 88%, AUC=0,79 e p=0.032. Este dado nos oferece a alta possibilidade de pacientes com área de lesão colposcópica igual ou

superior a 155 577,65 pixels² terem margens cirúrgicas comprometidas em material anatomopatológico pós-tratamento.

Para essa análise, foram excluídas as 4 pacientes submetidas a histerectomia devido ao procedimento não oferecer grandes riscos de margens comprometidas em NIC e ter sido indicado especialmente por colo aplanado.

Figura 4: Curva ROC do tamanho da lesão colposcópica em pacientes com NIC II/III pós-tratamento excisional com margens comprometidas



Fonte: Elaborado pela autora, 2020.

6.5 AVALIAÇÕES LABORATORIAIS DO HEMOGRAMA NAS NEOPLASIAS

Avaliando-se todas as pacientes com diagnóstico de NIC confirmado pela biópsia de colo ou por cirurgia excisional, independente do grau (n = 51), houve correlação inversa da área da lesão com RNL ($r = -0,446$ e $p = 0,001$), RPL ($r = -0,438$ e $p = 0,001$) e número absoluto de leucócitos ($r = -0,351$, $p = 0,011$).

Tabela 6 - Análise de parâmetros laboratoriais do hemograma em pacientes com neoplasia intraepitelial cervical

Parâmetros laboratoriais	r	p
RDW	-0,76	0,596
NRL	-0,446	0,001
PLR	-0,438	0,001
Hb	-0,078	0,587
Ht	-0,083	0,561
Hc	-0,065	0,652
Lc	-0,351	0,011
Plq	-0,022	0,877

Fonte: Elaborado pela autora, 2020.

Avaliando-se todas as pacientes com lesão intraepitelial debaixo grau (n = 17), houve correlação inversa da área da lesão com apenas com RPL (r = -0,578 e p = 0,015).

Tabela 7 - Análise de parâmetros laboratoriais do hemograma em pacientes com NIC I

Parâmetros laboratoriais	r	p
RDW	-0,273	0,288
NRL	-0,451	0,069
PLR	-0,578	0,015
Hb	-0,004	0,989
Ht	-0,129	0,622
Hc	0,118	0,653
Lc	-0,377	0,135
Plq	-0,049	0,852

Fonte: Elaborado pela autora, 2020.

Avaliando-se todas as pacientes com diagnóstico de NIC II/III (diagnosticado por biópsia e/ou cirurgia excisional) (n = 34), houve correlação inversa da área da lesão com RNL (r = -0,430 e p = 0,011), RPL (r = -0,352 e p = 0,041) e número absoluto de leucócitos (r = -0,354, p = 0,04).

Tabela 8 - Análise de parâmetros laboratoriais do hemograma em pacientes com NIC II/III

Parâmetros laboratoriais	r	p
RDW	-0,015	0,934
NRL	-0,430	0,011
PLR	-0,352	0,041
Hb	-0,083	0,642
Ht	-0,071	0,691
Hc	-0,067	0,707
Lc	-0,354	0,040
Plq	-0,053	0,768

Fonte: Elaborado pela autora, 2020.

6.6 TESTE BIOMOLECULAR HPV EM PACIENTES COM NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DE ALTO GRAU

Quarenta e sete pacientes foram submetidas a teste biomolecular para HPV. Destas, 7 (14,9%) eram negativas para HPV de baixo e alto risco, e 5 (10,64%) eram positivas apenas para HPV de baixo risco oncogênico. Em relação ao HPV de alto risco oncogênico, 12 (25,53%) eram negativas e 35 (74,47%) eram positivas.

Foi calculado o desempenho do PCR sonda única para HPV para detecção de NIC de alto grau, considerando-se 33 pacientes cirurgicamente tratadas sendo encontrados os seguintes valores: sensibilidade de 83,33% (IC 95% = 0.358 a 0.9958), especificidade de 25 % (IC 95% = 0.0965 a 0.4671), valor preditivo positivo de 21,74% (IC 95% = 0.07466 a 0.4374) e valor preditivo negativo de 85,71% (IC 95% = 0.4210 a 0.9964).

Tabela 9 - Análise de desempenho do teste PCR HPV sonda única de alto e baixo risco na detecção de NIC II/III

Desempenho PCR HPV

Sensibilidade	83,33%
Especificidade	25,00%
VPP	21,74%
VPN	85,71%

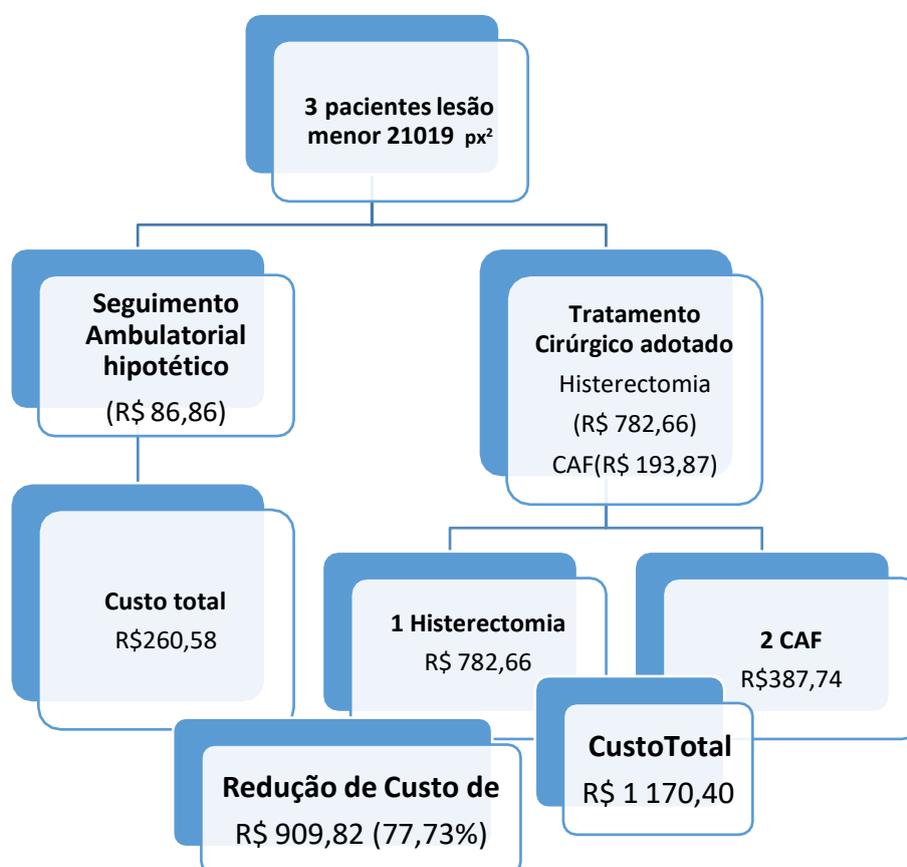
Fonte: Elaborado pela autora, 2020.

6.7 TRATAMENTO: CUSTO REAL E HIPOTÉTICO DO SUS

De 26 pacientes com diagnóstico prévio confirmado de NIC II/III tratadas cirurgicamente, 3 (11,53%) tinham área de lesão colposcópica inferior a 21019 pixels² e apresentavam exame anatomopatológico de peça cirúrgica com ausência de lesão. Estas foram submetidas CAF (n=2/66,66%) e HTA (n=1/33,33%) havendo um custo de 2 procedimentos CAF 387,74 reais e 1 procedimento de HTA 782,66 reais, total de despesas de 1170,40 reais.

Caso optássemos por tratamento clínico conservador, com seguimento semestral, realizaríamos 3 procedimentos básicos de acompanhamento cujo custo individual é de 86,86reais totalizando 260,58. Tal conduta mostra uma economia com custos diretos para o SUS de 909,82 reais.

Organograma 3- Comparação entre custos diretos de procedimentos terapêuticos e custos hipotéticos do tratamento conservador de neoplasias intraepiteliais cervicais para o SUS



Fonte: Elaborado pela autora, 2021.

7. DISCUSSÃO

A imunossupressão, o tabagismo e a vaginose bacteriana são fatores associados à progressão de lesões cervicais de baixo para alto grau. Em

contrapartida a microbiota vaginal citolítica, com cândida ou cocos, uso de anticoncepcional hormonal, idade, parceiro sexual único e baixa paridade são fatores associados a uma proteção desta evolução (SILVA *et al.*,2014).

Em nosso estudo, as características epidemiológicas das pacientes com infecção por HPV como terceira década de vida, sexarca precoce ainda na adolescência e número elevado de parceiros sexuais vem ao encontro de dados já estabelecidos na literatura (FRANCO *et al.*, 1999; MUNOZ *et al.*, 2004; GOODMAN *et al.*,2008).

O tabagismo, cofator importante na carcinogênese cervical, e a paridade em nosso grupo de análise tiveram menor representatividade; fato que pode ser atribuído ao número de pacientes analisadas.

O uso de contraceptivos hormonais foi associado à transformação celular especialmente relacionada a metaplasia escamosa cervical e progressão de lesões cervicais de baixo para alto risco (PATER *et al.*,1990). Em nossa amostragem a maior parte das pacientes fazia uso de algum método contraceptivo hormonal, seja ele combinado ou com progesterona isoladamente.

A vaginose bacteriana cuja expressão citológica, *cluecells*, foi a mais comum nas citologias cévico-vaginais do estudo, condiz com fato já demonstrado anteriormente (McNICOLEt *al.*,1994) onde a detecção de DNA HPV de alto risco é mais prevalente em microbiotas vaginais anaeróbicas. É bem estabelecida a associação da vaginose bacteriana à atividade sexual e ao tabagismo. Pacientes, grávidas ou não, com lesões de alto grau por HPV tem citologia cévico- vaginal com maior prevalência de vaginose bacteriana e *C. Trachomatis*(SILVA *et al.*,2004).

A microbiota vaginal, com presença de cocos e candida, confere certa proteção na evolução das neoplasias intraepiteliais cervicais (MURTA *et al.*,2000). Em nossa amostragem este dado da literatura se confirma pelo fato de haver menos pacientes com citologia cévico-vaginal de lesão intraepitelial de alto grau associada a tais microorganismos.

À colposcopia, as imagens apresentam achados maiores e menores com *Shiller* positivo em grande parte dos casos, seguindo o padrão colposcópico esperado nas lesões intraepiteliais de alto grau (APGAR *et al.*,2002). A predominância de lesão única é algo a ser melhor avaliado por novos estudos com amostragem de maior número, especialmente mensurando suas dimensões.

Na grande maioria dos casos, a biópsia guiada por colposcopia confirmou NIC II/III baseando-se no padrão clássico do tripé diagnóstico das lesões cervicais: citologia, colposcopia e biópsia concordantes (ACCOG.,2008).

Pouco mais da metade das pacientes tratadas cirurgicamente teve confirmado seu diagnóstico de NICII/III em exame histopatológico e em menos de 10% tais exames de peças cirúrgicas pós-tratamento se mostraram negativos. A literatura ainda traz grandes controvérsias sobre os reais motivos deste fenômeno, bem como o número de casos em que ocorre, girando em torno de 13 a 30% (KINNEY *et al.*,2010; RYU *et al.*,2010). Este fato pode ser explicado pela resposta imune local e exérese da lesão parcial ou completamente no momento da biópsia. A regressão da lesão é a hipótese mais provável e pode estar associada a alguns fatores como tamanho da lesão inicial, tamanho e multiplicidade das biópsias realizadas no momento da colposcopia, genótipos específicos do HPV (especialmente aqueles com baixo risco oncogênico) e resposta imune local. Outras hipóteses incluem a possibilidade de a área da lesão não ser retirada durante o procedimento devido à falta de habilidade exigida pela técnica que exige treinamento e aprimoramento constantes, bem como a acurácia do patologista em identificar a lesão em espécime obtido com artefatos nocivos de amostra de calor e fragmentação (RYU *et al.*, 2010; RODRIGUES-MANFREDINI *et al.*, 2013; DIEDRICH *et al.*, 2014).

Pelas curvas ROC, evidenciamos que nas lesões colposcópicas com área de tamanho inferior a 21019 px² as pacientes poderiam se beneficiar com tratamento conservador e expectante, promovendo um seguimento semestral rigoroso com citologia e colposcopia. A busca constante pelo conhecimento de um certo tamanho de lesão em que se tivesse segurança de optar pelo tratamento mais conservador visa evitar procedimentos cirúrgicos desnecessários e suas complicações como hemorragias, estenose do canal endocervical, comorbidades obstétricas como parto pré-termo e amniorrexe prematura (KYRGIUO *et al.*, 2006; BEVIS *et al.*, 2011).

O tamanho de área de lesão colposcópica de 155577,65 pixels² poderia prever a presença de comprometimento de margens em procedimentos de EZT, o que aumenta a chance de recorrência das neoplasias intraepiteliais cervicais (FELIX *et al.*,1994; OLIVEIRA *et al.*,2012).

Na literatura não há trabalhos que utilizem esta metodologia sendo algo inédito e inovador, simples e de grande benefício para a paciente e para o sistema de saúde. Como todas as fotos foram registradas com o mesmo equipamento e com

o mesmo aumento, a área da lesão calculada em pixels² pode ser comparável entre os pacientes e possui alto nível de precisão em relação às medidas. Pode haver um erro mínimo quando o examinador circula manualmente a área da lesão.

O estado do sistema imunológico é um fator relacionado à recorrência da neoplasia intraepitelial cervical sendo a razão neutrófilos-linfócitos (RNL) um fator útil nesta avaliação. A literatura já nos traz dados consolidados sobre o aumento da RNL e da RPL em neoplasias malignas cervicais (TAVARES-MURTA *et al.*, 2010) e nos casos de recorrência de NIC (FARZANEH *et al.*, 2019). Leucocitose e neutrofilia são uma das alterações mais frequentemente encontradas em pacientes com câncer (TEMPLETON *et al.*, 2014), e esses achados se correlacionam direta e progressivamente com doença avançada e, por consequência com prognóstico (WU *et al.*, 2017).

Nossa pesquisa evidenciou correlações inversas com tamanho da lesão e os parâmetros laboratoriais do hemograma demonstrados pela leucocitose, RNL e RPL. A elucidação deste achado necessita maiores estudos com amostragens mais significantes, mas já sinaliza que há um processo imuno-inflamatório sistêmico mesmo em lesões benignas com potencial de evolução na carcinogênese cervical. Futuramente com melhor entendimento deste mecanismo, esses dados laboratoriais poderão ser usados para prever a progressão e/ou recorrência de NIC por meio de um teste laboratorial simples, barato e de fácil coleta como o hemograma.

Cálculos hipotéticos mostram uma redução de aproximadamente 77,66% em custos diretos para o SUS, se acaso pacientes com pequenas lesões (menores que 21019 px²) fossem seguidas ambulatorialmente a cada seis meses com citologia e colposcopia. Projetos de maior magnitude poderiam evidenciar redução de custos ainda mais significativa, caso pacientes em idade reprodutiva com NIC de alto grau fossem privadas de procedimentos iatrogênicos que afetam o curso de sua vida obstétrica, reduzindo expressivamente custos futuros com tratamentos de trabalho de parto pré-termo, amniorrexe prematura e tratamento de recém-nascidos prematuros em UTI neonatal.

A maioria dos estudos mostra um valor preditivo negativo do teste de HPV para a detecção de lesões de alto grau variando de 97 a 100% (KUHN *et al.*, 2000; CLAVEL *et al.*, 2001; FRANCO *et al.*, 2003; NOMELINI *et al.* 2007; NOMELINI *et al.*, 2012). Passado o período de 2 anos pós-tratamento de NIC II/III, os testes

biomoleculares para HPV negativos podem excluir lesões recorrentes ou residuais com alta probabilidade, o que ajuda a estabelecer diretrizes de quando a paciente deve retornar aos programas de rastreamento populacional. Encontramos um valor preditivo negativo de 85,71% para a detecção de NIC de alto grau.

Nosso estudo fornece dados clínicos importantes relacionados à área da lesão que podem ajudar o ginecologista a tratar pacientes com NIC de alto grau de forma mais conservadora. Por outro lado, um estudo populacional maior para melhor prever o impacto na economia do Sistema Único de Saúde brasileiro é uma de nossas limitações. Além disso, novos estudos que realizam a genotipagem do HPV podem fornecer mais informações sobre o impacto do tipo específico de HPV na resposta sistêmica e no tamanho da lesão em pacientes com NIC de alto grau.

8. CONCLUSÃO

A área de lesão colposcópica de 155 577,65 px² poderia prever a presença de comprometimento de margens em pacientes submetidas a EZT, o que aumenta a chance de recorrência das neoplasias intraepiteliais cervicais.

Pacientes com neoplasia intraepitelial cervical de alto grau com áreas de lesões colposcópicas menores que 21019 px² poderiam se beneficiar com manejo conservador e seguimento clínico rigoroso com citologia e colposcopia semestralmente.

Tratamentos clínicos conservadores e seguros reduzem custos terapêuticos diretos ao SUS.

A presença de neoplasia intraepitelial cervical já reflete uma alteração sistêmica, levando a valores alterados de RNL, RPL e número absoluto de leucócitos no hemograma.

O desempenho de teste biomolecular de HPV de baixo e alto risco mostrou valor preditivo negativo de 85,71% em casos de NIC II/III.

9. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Um estudo populacional maior para melhor predizer o impacto na economia do SUS no Brasil é uma limitação do nosso estudo.

Estudos futuros que realizem a genotipagem do HPV, podem fornecer mais informações sobre o impacto do tipo de HPV na resposta sistêmica e no tamanho da lesão colposcópica em pacientes com NIC II/III.

Pesquisas associando o tamanho da lesão colposcópica com novas técnicas de imunoterapia poderiam trazer benefícios com tratamento conservador.

REFERÊNCIAS

ACOG, 2008. Practice Bulletin No. 99: management of abnormal cervical cytology and histology. **American College of Obstetricians and Gynecologists**, v.112, n.6, p.1419-1444, dec. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318192497c>

ALBUQUERQUE, K. M. D. *et al.* Pap smear coverage and factors associated with non-participation in cervical cancer screening: an analysis of the Cervical Cancer Prevention Program in Pernambuco State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v.25, n.2, p.301-309, mar. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2009001400012>

APGAR, B. S. *et al.* Colposcopy Principles and Practice: An Integrated Textbook and Atlas. ISBN 0-7216-8424-7, WB Saunders Company, Philadelphia, 2002, 493 pp. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1083-3188\(03\)00149-9](https://doi.org/10.1016/S1083-3188(03)00149-9).

ARBYN, M. *et al.* Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. **British Medical Journal BMJ**, v.18, n.1, p.1284-1337, sep. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.a1284>.

ARBYN, M. *et al.* Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. **Vaccine**, v.24, n.3, p.78-89, aug. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.117>.

BARTON, S. E. *et al.* An explanation for the problem of false-negative cervical smears. **A International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v.96, n. 4, p. 482-485, apr. 1989. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1989.tb02428.x>

BERDICHEVSKY, L. *et al.* Treatment of high-grade squamous intraepithelial lesions: a 2- versus 3-step approach. **American Journal Obstetrics and Gynecology**, v.190, n.5, p.1424-1426, may. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.01.073>.

BEVIS, K. S. *et al.* Cervical conization and the risk of preterm delivery. **American Journal Obstetrics and Gynecology**, v.205, n.1, p.19-27, jul.2011. Disponível em: <https://doi:10.1016/j.ajog.2011.01.003>.

BORNSTEIN, J. *et al.* Colposcopic Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. **Obstetrics and Gynecology**, v.120, n.1, p.166-172, jul. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318254f90c>.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Tabela de procedimentos do SIA/SIH-SUS, 2021** <http://sigtap.datasus.gov.br/tabelaunificada/app/sec/procedimento>

BRISELDEN, A. M. *et al.* Sialidases (neuraminidases) in bacterial vaginosis and bacterial vaginosis-associated microflora. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 30, n. 3, p. 663-666, mar.1992. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/JCM.30.3.663-666.1992>.

BUKOWSKA-DURAWA, A. *et al.* Cervical cancer screening and psychosocial barriers perceived by patients. A systematic review. **Contemporary Oncology (Pozn)**, v.18, n.3, p.153-159, jun. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.5114/wo.2014.43158>.

CAROZZI, F. M. *et al.* Reproducibility of HPV DNA Testing by Hybrid Capture 2 in a Screening Setting. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 124, n. 5, p.716-721, Nov. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1309/84E5-WHJQ-HK83-BGQD>.

CASTLE, P. E. *et al.* Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. **Obstetrics and Gynecology**, v.113, n.1, p.18-25, jan. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31818f5008>.

CHENG, H. *et al.* Prognostic role of the neutrophil-to- lymphocyte ratio in pancreatic cancer: a meta-analysis. **Scientific Reports**, v.31, n.5, p. e11026, jul. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/srep11026>.

CLAVEL, C. *et al.* Human papilloma virus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. **British Journal of Cancer**, v.84, n.12, p.1616-1623, jun. 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1054/bjoc.2001.1845>

CLIFFORD, G. M. *et al.* Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. **Lancet**, v.366, n. 9490, p.991-998, sep. 2005. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67069-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67069-9).

COPPLESON, M. *et al.* Colposcopic Differentiation of Abnormalities Arising in the Transformation Zone. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, v.20, n.1, p.83-110, mar. 1993. PMID: 8392678

COX, J. T. *et al.* Human papillomavirus testing in primary cervical screening and abnormal Papanicolaou management. **Obstetrical & Gynecological Survey**, v. 61, n. 6, suppl.1, p. 15-25, jun. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000221011.01750.25>.

CREMOUX, P. *et al.* Efficiency of the hybrid capture 2 HPV DNA test in cervical cancer screening. A study by the French Society of Clinical Cytology. **American Journal of Clinical Pathology**, v.120, n.4, p.492-499, oct. 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1309/XFUC-PP6M-5XUA-94B8>.

CUZICK, J. *et al.* Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. **Vaccine**, v. 19, n. 26, p. 29-41, aug. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.06.019>.

DIEDRICH, J. T. *et al.* Do colposcopically directed biopsy and endocervical curettage serve to induce regression of cervical intraepithelial neoplasia? **Journal of Lower Genital Tract Disease**, v.18, n. 4, p. 322-325, oct. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000019>

Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero. **Ministério da Saúde**. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar. 2ª Edição revista, ampliada e atualizada. Rio de Janeiro. 2016

DISCACCIATI, M. G. *et al.* Vaginose bacteriana e DNA de papilomavírus humano de alto risco oncogênico em mulheres submetidas a conização com alça diatérmica para tratamento de neoplasia intra-epitelial cervical de alto grau [Bacterial vaginosis and high-risk HPV-DNA in women submitted to diathermic conization for the treatment of high-grade cervical intra-epithelial neoplasia]. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 26, n. 9, p.721-725, oct. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-72032004000900008>

DODSON, M. K. *et al.* Uses and abuses of the loop electrosurgical excision procedure (LEEP). **Clinical Obstetrics and Gynecology**, v.42, n.4, p.916-921, dec. 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/00003081-199912000-00019>.

DONDERS, G. G. *et al.* Pathogenesis of abnormal vaginal bacterial flora. **American Journal Obstetrics and Gynecology**, v. 182, n. 4, p. 872-878, apr. 2000. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(00\)70338-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(00)70338-3).

ESCHENBACH, D. A. *et al.* Prevalence of hydrogen peroxide producing Lactobacillus species in normal women and women with bacterial vaginosis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 27, n. 2, p. 251-256, Feb. 1989. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/JCM.27.2.251-256>.

ETHIER, J. L. *et al.* The neutrophil-to-lymphocyte ratio prognostic of survival outcomes in gynecologic cancers? A systematic review and meta-analysis. **Gynecologic Oncology**, v.145, n.3, p.584-594, jun. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.02.026>.

FARZANEH, F. *et al.* Evaluation of Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Factor in Cervical Intraepithelial Neoplasia Recurrence. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v.20, n.8, p. 2365-2372, aug. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.8.2365>

FEBRASGO, Coleção Febrasgo Doenças do Trato Genital Inferior, Editora Elsevier, ISBN 978-85-352-8504-8, Jan. 2016.

FELIX, J. C. *et al.* The significance of positive margins in loop electrosurgical cone biopsies. **Obstetrics and Gynecology**, v.84, n.6, p. 996-1000, dec. 1994. Disponível em: PMID: 7970484

FLANNELLY, G. *et al.* Follow up after LLETZ: could schedules be modified according to risk of recurrence? **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v.108,

n.10, p.1025-1030, oct. 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2001.00240.x>.

FRANCO, E. L. *et al.* Chapter 13: Primary screening of cervical câncer with humanpapillomavírus tests. **JNCI Monographs**, v. 2003, n. 31, p. 89-96, feb. 2003. Disponível em: <http://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003488>

FRANCO, E. L. *et al.* Epidemiology of Acquisition and Clearance of Cervical Human Papillomavirus Infection in Women from a High-Risk Area for Cervical Cancer. **The Journal of Infectious Diseases**, v.180, n.5, p.1415-1423, nov. 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/315086>.

FOLDVARI, M. *et al.* HPV infections: can they be eradicates using nanotechnology? **Nanomedicine**, v.8, n.2, p.131-135, feb. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nano.2011.11.006>.

FUKUSHI, L. M. *et al.* Cobertura do exame papanicolau: uma revisão sistemática da literatura e metanálise. **Bacharelado em Gestão em Saúde Coletiva**, 36 fl, Brasília, 2015. Disponível em: <https://bdm.unb.br/bitstream/10483/10904/6/2015>

GLOBOCAN, 2012. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns. **International Journal of Cancer**, v. 136, n.5, p.359-386, mar. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>.

GOODMAN, M. T. *et al.* Prevalence, Acquisition, and Clearance of Cervical Human Papillomavirus Infection among Women with Normal Cytology: Hawaii Human Papillomavirus Cohort Study. **Cancer Research**, v.68, n.21, p.8813-8824, nov. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-1380>.

HERRERO, R. *et al.* Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. **Journal of the National Cancer Institute**, v.92, n.6, p.964-974, mar. 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jnci/92.6.464>.

HU, K. M. *et al.* Prognostic role of the neutrophil -lymphocyte ratio in renal cell carcinoma: a meta-analysis. **BMJ Open**, v.5, n.1, p. e006404, apr. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006404>.

HUBBARD, R. *et al.* Human papillomavirus testing methods. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, n. 127, v. 8, p.940-945, aug. 2003. Disponível em: [https://doi.org/10.1043/1543-2165\(2003\)127<940:HPTM>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/1543-2165(2003)127<940:HPTM>2.0.CO;2).

INCA. **Incidência do Câncer no Brasil, 2020**. Acessado em 15/11/2020 e disponível em <http://www.inca.gov.br/> Controle do câncer do colo do útero/ Conceito e Magnitude.

JARMULOWICZ, M. R. *etal.* Cytological status and lesion size: a further dimension in cervical intraepithelial neoplasia **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v.96, n.9, p.1061-1066, sep. 1989. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1989.tb03381>,

JOSE JERONIMO, M. D. *et al.* Visual appearance of the uterine cervix: correlation with human papillomavirus detection and type. **American Journal Obstetrics and Gynecology**, v.197, n. 1, p. 47.e1-e8, jul. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.02.047>.

KASPER, D. L. *et al.* **Medicina Interna de Harrison**, ed.19; v.2; p. 613; Artmed, Porto Alegre, 2017

KIERKGAARD, O. *et al.* Diagnostic accuracy of cytology and colposcopy in cervical squamous intraepithelial lesions. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v.73, n.8, p. 648-651, sep. 1993. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/00016349409013460>.

KIERKGAARD, O. *et al.* Association between Colposcopic Findings and Histology in Cervical Lesions: The Significance of the Size of the Lesion. **Gynecologic Oncology**, v.57, n.1, p. 66-71, apr. 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.1006/gyno.1995.1100>.

KINNEY, S. R. *et al.* Predicting "no residual dysplasia" in loop electrosurgical excision specimens. **Journal of Gynecologic Oncology**, v.21, n. 2, p. 87-92, jun. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.3802/jgo.2010.21.2.87>

KUCERA, E. *et al.* Is high-risk human papillomavirus infection associated with cervical intraepithelial neoplasia eliminated after conization by large-loop excision of the transformation zone? **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v.100, n.1, p.72-76, dec. 2001. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(01\)00457-2](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(01)00457-2).

KUHN, L. *et al.* Human papillomavirus DNA testing for cervical cancers screening in low-resource settings. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 92, n. 10, p. 818-825, may. 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jnci/92.10.818>

KYRGIU, M. *et al.* Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. **Lancet**, v.367, n.9509, p.489-498, feb. 2006. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68181-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68181-6)

LIANG, C. *et al.* Peripheral platelet/lymphocyte ratio predicts lymph node metastasis and acts as a superior prognostic factor for cervical cancer when combined with neutrophil Lymphocyte. **Medicine**, v.95, n.32, p. e4381, aug. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004381>

LI, M. X. *et al.* Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Cancer**, v.134, n.10, p.2403-2413, may. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.28536>.

MARTINS, L. F. L. *et al.* Cobertura do exame de Papanicolaou no Brasil e seus fatores determinantes: uma revisão sistemática da literatura. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.27, n8, p.485-492, aug. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-72032005000800009>.

MASSAD, L. *et al.* 2012 Updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, v.17, n.1, p.S1-S27, apr. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e318287d329>

MATHEVET, P. *et al.* Long-term outcome of a randomized study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v.106, n.2, p.214-218, feb. 2003. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(02\)00245-2](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(02)00245-2).

McCREDIE, M. R. *et al.* Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. **The Lancet Oncology**, v.9, n.5, p.425-434, may. 2008. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70103-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70103-7).

McNICOL, P. *et al.* Variability of polymerase chain reaction-based detection of human papillomavirus DNA is associated with the composition of vaginal microbial flora. **Journal of Medical Virology**, v.43, n.2, p. 194-200, jun. 1994. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jmv.1890430218>

MOSES, K. *et al.* Human neutrophils: Their role in cancer and relation to myeloid-derived suppressor cells. **Seminars in Immunology**, v.28, n.2, p.187-193, apr. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2016.03.018>.

MUNGER, K. *et al.* Mechanisms of Human Papillomavirus - Induced Oncogenesis. **Journal of Virology**, v.78, n.21, p.11451-11460, nov. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/JVI.78.21.11451-11460.2004>.

MUNOZ, N. *et al.* Incidence, Duration, and Determinants of Cervical Human Papillomavirus Infection in a Cohort of Colombian Women with Normal Cytological Results. **The Journal of Infectious Diseases**, v.190, n.12, p.2077-2087, dec. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/425907>.

MURTA, E. F. *et al.* Incidence of Gardnerella vaginalis, Candida sp and human papilloma virus in cytological smears. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 118, n. 4, p. 105-108, jul. 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-31802000000400006>

NAGAI, Y. *et al.* Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3: is it an alarm for disease recurrence? **Gynecologic Oncology**, v.79, n.2, p.294-299, nov. 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1006/gyno.2000.5952>.

NAYAR, R. *et al.* The Bethesda system for reporting cervical cytology : definitions, criteria, and explanatory notes. ISBN 978-3-319-11073-8 ISBN 978-3-319-11074-5

Library ofCongressControlNumber: 2015935366, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-11074-5> .

NOMELINI, R. S. *et al.* Utilização de método de biologia molecular para papilomavírus humano na prevenção do câncer de colo uterino em um hospital universitário. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, n. 6, p. 1309-1318, jul. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2007000600006>.

NOMELINI, R. S. *et al.* Prevention of cervical cancer in women with ASCUS in the Brazilian Unified National Health System: cost-effectiveness of the molecular biology method for HPV detection. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, n. 11, p. 2043-2052, nov. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2012001100004>

OLESZCZUK, J. J. *et al.* Vaginal infection: Prophylaxis and perinatal outcome: A review of the literature. **International Journal of Fertility Women's Medicine**, v.45, n.6, p.358-36, nov. 2000. Disponível em: PMID: 11140545

OLIVEIRA, C. A. *et al.* Risk of persistent high-grade squamous intraepithelial lesion after electrosurgical excisional treatment with positive margins: a meta-analysis. **São Paulo Medical Journal**, v.103, n.2, p. 119-125, jun. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-31802012000200009>

PATEL, D. A. *et al.* Treatment patterns for cervical carcinoma in situ in Michigan, 1998-2003. **Journal of Registry Management**, v.40, n.2, p.84-92, sep. 2013. Disponível em: <https://PMID: 24002133>

PATER, A. *et al.* Oncogenic transformation by human papillomavirus type 16 deoxyribonucleic acid in the presence of progesterone or progestins from oral contraceptives. **American Journal Obstetrics and Gynecology**, v.162, n.4, p.1099-1103, apr. 1990. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(90\)91323-5](https://doi.org/10.1016/0002-9378(90)91323-5)

PINTO, A. P. *et al.* Co-fatores do HPV na oncogênese cervical. [HPV cofactors in cervical carcinogenesis]. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 48, n. 1, p. 73-78, mar. 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302002000100036>.

PRETORIUS, R. H. *et al.* Regardless of skill, performing more biopsies increases the sensitivity of colposcopy. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, v.15, n.3, p.180-188, jul. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/lgt.0b013e3181fb4547>

RODRIGUES, A. C. *et al.* Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. **Journal of the National Cancer Institute**, v.102, n.5, p.315-324, mar. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jnci/djq001>.

RODRIGUES-MANFREDINI, A. *et al.* Predictors of absence of cervical intraepithelial neoplasia in the conization specimen. **Gynecologic Oncology**, v.128, n. 2, p.271-276, feb. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.10.020>.

RYU, A. *et al.* Absence of dysplasia in the excised cervix by a loop electrosurgical excision procedure in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. **Journal of**

Gynecologic Oncology, v.21, n. 2, p.87-92, jun. 2010. Disponível em:
<https://doi.org/10.3802/jgo.2010.21.2.87>.

SAHU, B. *et al.* Prevalence of pathology in women attending colposcopy for post coital bleeding with negative cytology. **ArchivesGynecologyObstetrics**, v.276, n.1, p.471-473, apr. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00404-007-0362-0>.

SANKARANARAYANAN, R. *et al.* Colposcopia e tratamento da neoplasia intraepitelial cervical: Manual para principiantes. Monografia em Português, Sec. Est. Saúde SP, **Inca**, 2003 ID: biblio-942789, BR526.1; 616.994, S468c

SCHEFFNER, M. *et al.* The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. **Cell**, v.63, n.6, p.1129-1136, dec. 1990. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90409-8](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90409-8)

SHERMAN, M. E. *et al.* Histopathologic extent of cervical intraepithelial neoplasia 3 lesions in the atypical squamous cells of undetermined significance low-grade squamous intraepithelial lesion triage study: implications for subject safety and lead-time bias. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : a Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, v.12, n. 4, p.372-379, mar. 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12692113>.

SJOBORG, K. D. *et al.* Pregnancy outcome after cervical cone excision: a case-control study. **Acta Obstetrica etGynecologicaScandinavica**, v.86, n.4, p.423-428, mar. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/11038120701208158>.

SILVA, C. *et al.* A retrospective study on cervical intraepithelial lesions of low-grade and undetermined significance: evolution, associated factors and cytohistological correlation. **São Paulo Medical Journal**, v. 132, n. 2, p. 92-96, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2014.1322579>

SILVA, C. S. *et al.* Increased frequency of bacterial vaginosis and Chlamydia trachomatis in pregnant women with human papillomavirus infection. **GynecologicandObstetricInvestigation**, v.58, n.4, p.189-193, jul. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000079822>

TAVARES-MURTA, B. M. *et al.* Systemic leukocyte alterations are associated with invasive uterine cervical cancer. **InternationalJournalGynecological Cancer**, v.20, n.7, p. 1154-1158, jun. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181ef8deb>.

TEMPLETON, A. J. *et al.* Prognostic role of neutrophil-to-lymfocyte ration in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the National Cancer Institute**, v.106, n.6, p.124, may. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/jnci/dju124>.

VOOG, E. *et al.* Human papilloma virus infection among women attending an STD clinic correlated to reason for attending, presence of clinical signs, concomitant infections and abnormal cytology. **Acta Dermato- Venereológica**, v. 75, n.1, p. 75-78, jan. 1995. Disponível em: [https://doi.org/ 10.2340/00015555757578](https://doi.org/10.2340/00015555757578).

WALBOOMERS, J M. *et al.* Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. **The Journal of Pathology**, v.189, n.1, p.9-12, sep. 1999. Disponível em: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199909\)189:1](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1).

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Agency for Research on Cancer. Globocan, 2020

WU, J. *et al.* Prognostic value of the pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in cervical cancer: a meta-analysis and systematic review. **Oncotarget**, v.8, n.8, p.13400-13412, feb. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14541>

XUE, T. C. *et al.* Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in primary liver cancer: a meta-analysis. **PLoSOne**, v.9, n.5, p. e96072, may. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096072>.

YODYING, H. *et al.* Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in oncologic outcomes of esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. **Annals of Surgical Oncology**, v.23, n.2, p.646-654, feb. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4869-5>.

ZHANG, X. J. *et al.* The prognostic role of neutrophils to lymphocytes ratio and platelet count in gastric cancer: a meta-analysis. **International Journal of Surgery**, v.21, n.1, p.84-91, sep. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.07.681>.

ZHAO, Q. T. *et al.* Prognostic role of neutrophil to lymphocyte ratio in lung cancers: a meta-analysis including 7054 patients. **Oncotargets Ther**, v.29, n.8, p.2731-2738, sep. 2015. Disponível em: [https://doi.org/ 10.2147/OTT.S90875](https://doi.org/10.2147/OTT.S90875).

ZUCHNA, C. *et al.* Diagnostic accuracy of guided cervical biopsies: a prospective multicenter study comparing the histopathology of simultaneous biopsy and cone specimen. **American Journal Obstetrics and Gynecology**, v.203, n. 4, p. 321.e1-321.e6, oct. 2010. Disponível em: [https://doi.org/ 10.1016/j.ajog.2010.05.033](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.05.033)

zur HAUSEN, H. *et al.* Papillomavirus infections – a major cause of human cancers. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer**, v.1288, n.2, p.F55-F78, oct. 1996. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0304-419X\(96\)00020-0](https://doi.org/10.1016/0304-419X(96)00020-0)

zur HAUSEN, H. *et al.* Papillomavirus and cancer: From basic studies to clinical application. **Nature Reviews Cancer**, v.2, n.5, p.342-350, may. 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrc798>

zur HAUSEN, H. *et al.* Papillomaviruses in the causation of human cancers- a brief historical account. **Virology**, v.384, n.2, p.260-265, feb. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.11.046>

ANEXO – Parecer consubstancial do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Manejo conservador em neoplasia intraepitelial cervical de alto grau

Pesquisador: Rosekeila Simões Nomelini

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 84963118.2.0000.5154

Instituição Proponente: Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.599.027

Apresentação do Projeto:

Segundo os pesquisadores a prática da colposcopia é primordial para a prevenção do câncer de colo de útero e juntamente com o rastreamento realizado com o exame citopatológico, vem reduzindo a incidência e mortalidade nos últimos 50 anos (1,2). O exame consiste no uso de um instrumento específico, o colposcôpio, para visualização e avaliação em tempo real do colo uterino, buscando a detecção de áreas suspeitas de neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) e câncer invasivo. Além disso, a colposcopia pode ser usada como exame complementar em outras patologias da região vaginal e vulvar. A principal indicação para realização de exame colposcópico consiste na avaliação de mulheres com risco aumentado para neoplasia cervical, apresentando testes anormais ou inconclusivos nos exames de rastreamento (9), sinais ou sintomas de possível câncer cervical, incluindo qualquer anormalidade suspeita encontrada durante o exame pélvico e de rotina ginecológica, sangramento vaginal anormal, presença de secreção vaginal inespecífica (10).

A avaliação dos resultados anormais do teste de triagem do câncer cervical permite a identificação de lesões invasivas, com programação de terapia, sem a necessidade na maioria dos casos de procedimento excisional. Nos casos em que lesões pré cancerígenas são identificadas, o tratamento é individualizado de acordo com o tamanho, localização e gravidade da lesão. A colposcopia permite também a vigilância de pacientes que apresentam lesões de baixo grau, cuja doença cervical possa ser observada com segurança ao longo do tempo.

Endereço: Rua Madre Maria José, 122
Bairro: Nossa Sra. Aparecida **Cel:** 38.025-100
UF: MG **Município:** UBERABA
Telefone: (34)3700-6776 **E-mail:** cep@uftm.edu.br



Continuação do Parecer: 2.593.027

nos ambulatórios de Colposcopia e Oncologia Ginecológica da Disciplina de Ginecologia e Obstetria da UFTM, de abril de 2018 a outubro de 2019. Serão anotados dados clínicos, colposcópicos, citologia oncológica e biópsia em banco de dados específico para o estudo. Os dados serão obtidos dos prontuários das pacientes. Em relação à contextualização da pesquisa, todas as pacientes com alterações citológicas pelo Papanicolaou passarão pelo ambulatório de Colposcopia para a realização desse exame e, se alterado, serão submetidas ao exame de colposcopia com a medida da lesão e registro das imagens, e biópsia de colo. Quando for diagnosticado lesão intraepitelial de alto grau (NIC II e III) confirmado por biópsia, as pacientes serão encaminhadas para o ambulatório de Oncologia Ginecológica para programar a conduta. Após o procedimento cirúrgico, todos os anátomo-patológicos das peças cirúrgicas serão reavaliados com relação à presença ou não de lesão neoplásica residual. Todos esses dados, e os dados referentes às características das pacientes (idade, paridade, sexarca, número de parceiros, resultado do Papanicolaou, resultado da biópsia, tamanho da lesão pela colposcopia, resultado da colposcopia, tipo de cirurgia realizada, anátomo-patológico pós-cirurgia).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados.

Recomendações:

Não há recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, o CEP-UFTM manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

O CEP-UFTM informa que a partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios anuais, assim como também é obrigatória, a apresentação do relatório final, quando do término do estudo.

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado na reunião de Colegiado do CEP-UFTM em 13/04/2018.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1074641.pdf	09/03/2018 12-03:28		Aceito

Endereço: Rua Madre Maria José, 122
 Bairro: Nossa Sra. Aparecida CEP: 38.025-100
 UF: MG Município: UBERABA
 Telefone: (34)3700-6776 E-mail: cep@uftm.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
TRIÂNGULO MINEIRO - UFTM



Continuação do Parecer: 2.593.007

Folha de Rosto	folhadestoprimeirapagina.pdf	09/03/2018 11:57:51	Rosekeila Simões Nomefili	Aceito
Outros	Protocolodepesquisa.xlsx	01/03/2018 15:24:00	Rosekeila Simões Nomefili	Aceito
Outros	autorizacaoGO.pdf	01/03/2018 15:22:30	Rosekeila Simões Nomefili	Aceito
Outros	autorizacaoGEP.pdf	01/03/2018 15:21:28	Rosekeila Simões Nomefili	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	01/03/2018 15:21:03	Rosekeila Simões Nomefili	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	01/03/2018 15:20:24	Rosekeila Simões Nomefili	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UBERABA, 14 de Abril de 2018

Assinado por:

Alessandra Cavalcanti de Albuquerque e Souza
(Coordenador)

Endereço: Rua Madre Maria José, 122

Bairro: Nossa Sra. Abade

Cel*: 38.025-100

UF: MG

Município: UBERABA

Telefone: (34)3700-6776

E-mail: cep@uftm.edu.br