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

GISELLE AGRELI MELO

Proposta de manejo conservador de lesão intraepitelial cervical de alto grau utilizando análise de parâmetros inflamatórios

UBERABA-MG
2026

GISELLE AGRELI MELO

Proposta de manejo conservador de lesão intraepitelial cervical de alto grau utilizando análise de parâmetros inflamatórios

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

UBERABA

2026

Catalogação na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

M485p

Melo, Giselle Agreli
Proposta de manejo conservador de lesão intraepitelial cervical de alto grau utilizando análise de parâmetros inflamatórios / Giselle Agreli Melo. -- 2026.
86 f.: il., fig., graf., tab.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) -- Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2026
Orientadora: Profa. Dra. Rosekeila Simões Nomelini

1. Displasia do colo do útero. 2. Citocinas. 3. Contagem de células sanguíneas. 4. Colposcopia. I. Nomelini, Rosekeila Simões. II. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. III.Título.

CDU 618.146

Cicera Daniele da Silva - Bibliotecária CRB-6/3012

GISELLE AGRELI MELO

PROPOSTA DE MANEJO CONSERVADOR DE LESÃO INTRAEPITELIAL CERVICAL DE ALTO GRAU NO SUS BASEADO EM UM MODELO QUE UTILIZA PARÂMETROS DO HEMOGRAMA, CITOCINAS E UM PROTÓTIPO DE COLPOSCÓPIO DE BAIXO CUSTO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração “Ciências da Saúde” (Linha de Pesquisa: Aspectos Clínicos, Epidemiológicos, Diagnósticos E Terapêuticos Das Doenças) da Universidade Federal do Triângulo Mineiro como requisito parcial para obtenção do título de mestre.

Uberaba, 27 de março de 2026

Banca Examinadora:

Dra. Rosekeila Simões Nomelini – Orientadora
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Dra. Márcia Antoniazi Michelin
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Dr. Hélio Humberto Angotti Carrara
Universidade de São Paulo/Ribeirão Preto

Documento assinado eletronicamente por **ROSEKEILA SIMOES NOMELINI**, **Professor do Magistério Superior**, em 27/03/2026, às 13:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 e no art. 34 da Portaria Reitoria/UFTM nº 215, de 16 de julho de 2024.

Documento assinado eletronicamente por **MARCIA ANTONIAZI MICHELIN**, **Professor do Magistério Superior**, em 30/03/2026, às 11:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 e no art. 34 da Portaria Reitoria/UFTM nº 215, de 16 de julho de 2024.

Documento assinado eletronicamente por **Helio Humberto Angotti Carrara**, **Usuário Externo**, em 01/04/2026, às 20:50,

conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 e no art. 34 da Portaria Reitoria/UFTM nº 215, de 16 de julho de 2024.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.uftm.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1742079** e o código CRC **66ED4696**.

À doce Melissa. Sempre amada. Nunca esquecida.

AGRADECIMENTOS

Expresso minha profunda gratidão:

Aos meus pais, que me proporcionaram acesso à educação, me mostraram o valor da busca do conhecimento e despertaram em mim o amor aos livros.

Às minhas queridas irmãs, Raquel, Rosana e Marisa, por serem exemplo de vida, inspiração e apoio em minha caminhada.

Aos meus amados sobrinhos, Melissa *(in memorian*), Giovanna, Miguel e Isabella, luzes da minha vida e alegria dos meus dias, por serem meu motivo de querer contribuir na construção de um mundo melhor.

Ao meu marido Leandro, o melhor companheiro de jornada que eu poderia querer.

À minha amiga-irmã, Priscila, pelo constante apoio e incentivo, e por ser modelo de excelência profissional e acadêmica.

À minha orientadora Professora Doutora Rosekeila, paradigma de diligência na pesquisa, dedicação no ensino e virtuosismo no exercício da Medicina.

Às pacientes do ambulatório de Colposcopia, que se voluntariaram para contribuir com este trabalho, e a todas as pacientes que tanto me ensinaram ao longo dos anos.

À FAPEMIG (processos ACN 00059-21, APQ-00888-21 e RED-00011-14) e ao CNPq (processos 01115/2018-4 e 303086/2022-0) pelo financiamento do projeto.

“O conhecimento é finito, o desconhecido, infinito;
intelectualmente estamos numa ilhota
no meio de um oceano ilimitado de
inexplicabilidade.
Nossa função em cada geração
é reivindicar um pouco mais de terra firme.”
T. H. Huxley, 1887

RESUMO

Introdução e objetivos: O câncer do colo do útero, apesar de prevenível, permanece um desafio global em saúde pública e tem alta incidência no Brasil. Os objetivos deste estudo são mensurar a área de lesões colposcópicas precursoras de câncer e verificar sua associação com a ausência de lesões patológicas na peça cirúrgica, verificar se parâmetros inflamatórios locais (níveis de citocinas vaginais) e sistêmicos (parâmetros do hemograma) podem influenciar a presença ou ausência de lesões patológicas residuais na peça cirúrgica de LEEP (Excisão Eletrocirúrgica em Alça), conização ou histerectomia no tratamento da HSIL (Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau) e testar um protótipo de colposcópio de baixo custo acoplado a um smartphone.

Métodos: Estudo de corte prospectivo com avaliação de 77 pacientes submetidas a tratamento cirúrgico para NIC II ou NIC III confirmada por biópsia guiada por colposcopia. Foi realizado hemograma completo e coleta de secreção vaginal para avaliação dos níveis das citocinas IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 e TNF-alfa por meio de ELISA. Foram utilizadas curvas ROC, teste de Mann-Whitney e análise multivariada. O nível de significância adotado foi inferior a 0,05. O protótipo de colposcópio de baixo custo acoplado a um *smartphone* foi testado pela equipe médica que realizou as colposcopias.

Resultados: Observou-se associação entre a ausência de lesão residual e níveis vaginais de IL-1 (valor de corte ≤ 141,4 pg/mL, AUC = 0,825, p = 0,001). Não houve associação com a área da lesão colposcópica. Comparando as medianas, os níveis vaginais de IL-1 foram maiores em pacientes sem lesão residual na peça cirúrgica em comparação com pacientes com lesão (349,1 pg/mL vs 96,2 pg/mL p = 0,0032). Após análise multivariada, IL-1 permaneceu fator independente associado à presença ou ausência de lesão residual na peça cirúrgica [OR (IC 95%) = 0,115 (0,017-0,773), p = 0,026]. Em relação aos testes do protótipo do colposcópio, apesar de ainda haver necessidade de aprimoramento, seu manuseio mostrou-se relativamente fácil, seu transporte não apresentou dificuldades, a obtenção de imagens com aumento de 10 vezes foi efetiva com boa focalização, apesar de ser necessária iluminação auxiliar. Não houve queixas das pacientes quanto a diferenças entre o exame feito com o aparelho convencional e o protótipo, referentes a desconforto.

Conclusão: Níveis de IL-1 na secreção vaginal são mais elevados em pacientes sem

lesões residuais de alto grau na peça cirúrgica. O estudo da resposta imune e inflamatória é importante para um manejo mais conservador das lesões intraepiteliais de alto grau no futuro. Novos testes do protótipo de colposcópio de baixo custo são necessários para torná-lo viável e efetivo na prática clínica.

Palavras-chave: Neoplasia Intraepitelial Cervical; Citocinas; Contagem de Células Sanguíneas; Colposcopia
.

ABSTRACT

Introduction: Cervical cancer, despite being a preventable disease, remains a global public health challenge and has a high incidence in Brazil. The objectives of the study are to measure the area of colposcopic lesions and verify their association with the absence of pathological lesions in the treatment of HSIL. And to verify if local inflammatory parameters (vaginal cytokine levels) and systemic parameters (blood count parameters) can influence the presence or absence of residual pathological lesions in the surgical specimen of LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure), conization or hysterectomy in the treatment of HSIL (High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion). And also to test a low-cost colposcope prototype coupled with a smartphone for performing colposcopies.

Methods: This is a prospective cohort study. Seventy-seven patients who underwent surgical treatment for CIN II or CIN III confirmed by colposcopy-guided biopsy were evaluated. Clinical and colposcopic data, cytology and biopsy results, type of surgery performed, and anatomopathological findings of the surgery were recorded. Colposcopy and biopsy were performed, in addition to blood collection for complete blood count and vaginal secretion collection for evaluation of cytokine levels IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, and TNF-alpha using ELISA. ROC curve, Mann-Whitney test, and subsequent multivariate analysis were used. The significance level was considered lower than 0.05. The low-cost colposcope prototype coupled with a smartphone was tested by the medical team that performed the colposcopies.

Results: An association of absence of residual lesion was found with vaginal IL-1 levels (cutoff value ≤ 141.4 pg/mL, AUC = 0.825, p = 0.001). There was no association with the colposcopic lesion area. When comparing medians, vaginal IL-1 levels were higher in patients without residual lesions in the surgical specimen than in those with residual lesions (349.1 pg/mL vs. 96.2 pg/mL; p = 0.0032). After multivariate analysis, IL-1 remained an independent factor associated with the presence or absence of residual lesions in the surgical specimen [OR (95% CI) = 0.115 (0.017–0.773), p = 0.026]. Regarding the prototype colposcope tests, although the device still needs improvement, its handling proved relatively easy, its transport presented no difficulties, and obtaining images with 10x magnification was effective with good focusing, despite the need for

auxiliary lighting. There were no complaints from patients regarding differences in discomfort between the examination performed with the conventional device and the prototype.

Conclusion: Levels of IL-1 in vaginal secretion are higher in patients without residual high-grade lesions in the surgical specimen. Studying immune and inflammatory response is important for a more conservative management of high-grade intraepithelial lesions in the future. Further testing of the low-cost colposcope prototype is needed to make it viable and effective in clinical practice.

Keywords: Uterine Cervical Dysplasia; Cytokines; Blood Cell Count; Colposcopy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Distribuição proporcional dos casos de câncer, por localização tumoral, em mulheres, para cada ano do triênio 2026-2028.

Figura 2 - Distribuição dos três tipos de câncer mais incidentes em mulheres (taxa ajustada) por Estado e sexo, para cada ano do triênio 2026-2028.

Figura 3 - Fluxograma de condutas após resultado do teste de DNA-HPV oncogênico para mulheres com risco padrão, segundo as Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero.

Figura 4 - Mensuração de área em cm^2 de três diferentes lesões visualizadas à colposcopia, com aumento de 16 vezes, após aplicação de ácido acético a 3%.

Figura 5 - Protótipo de colposcópio de baixo custo.

Figura 6: Curvas ROC: Presença ou ausência de lesão de alto grau na peça cirúrgica e dosagens de citocinas vaginais: (A) IL-1; (B) IL-6; (C) IL-8; (D) IL-10; (E) IL-12; (F) TNF alfa.

Figura 7: Curvas ROC: Presença ou ausência de lesão de alto grau na peça cirúrgica e parâmetros de hemograma: (A) RNL; (B) RPL; (C) RML.

Figura 8: Curvas ROC: Presença ou ausência de lesão de alto grau na peça cirúrgica e área da lesão colposcópica.

Figura 9: Presença ou ausência de lesão na peça cirúrgica e dosagens de citocinas vaginais: (A) IL-1; (B) IL-6; (C) IL-8; (D) IL-10; (E) IL-12; F (TNF alfa).

Figura 10: Presença ou ausência de lesão na peça cirúrgica e parâmetros do hemograma: (A) RNL; (B) RPL; (C) RML.

Figura 11 - Protótipo de colposcópio: fonte de luz.

Figura 12 - Modelos portáteis de colposcópio.

Gráfico 1 - Avaliação de lesão na peça cirúrgica das pacientes submetidas a tratamento cirúrgico (CAF, conização a frio ou HTA).

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados epidemiológicos das pacientes atendidas no ambulatório de colposcopia HE-UFTM de 2018 a 2025 com diagnóstico citológico de HSIL

Tabela 2 - Métodos contraceptivos utilizados pelas pacientes atendidas no ambulatório de colposcopia HE-UFTM de 2018 a 2025 com diagnóstico citológico de HSIL

Tabela 3 - Área da lesão em cm^2

Tabela 4 - Tratamento indicado para as pacientes atendidas em ambulatório de colposcopia HC-UFTM de 2018 a 2025 com diagnóstico inicial citológico de HSIL

Tabela 5 - Presença de lesão (NIC II, NIC III ou carcinoma) na peça cirúrgica das pacientes submetidas a tratamento cirúrgico (CAF, conização a frio ou HTA)

Tabela 6 - Análise multivariada das variáveis idade, tabagismo, uso de estrógeno, e nível vaginal de IL-1 considerando a presença de lesão (NIC de alto grau) na peça cirúrgica

LISTA DE SIGLAS

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
AUC	Área sob a Curva
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CAF	Cirurgia de Alta Frequência
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DIU	Dispositivo Intrauterino
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
ELISA	Ensaio de Imunoabsorção Enzimática
Figo	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
HC-UFTM	Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro
HPV	Papilomavírus Humano
HSIL	Lesão Escamosa Intraepitelial de Alto Grau
HTA	Histerectomia Total Abdominal
Iarc	International Agency for Research on Cancer
IBM	International Business Machines Corporation
IFCPC	Federação Internacional para a Prevenção do Câncer e Colposcopia
IL	Interleucina
Inca	Instituto Nacional de Câncer
JEC	Junção Escamo Colunar
JPG	*Joint Photographic Experts Group*
LaCam	Laboratório de Ciências Aplicadas à Mulher
LED	*Light Emitting Diode*
LEEP	Procedimento de Excisão Eletrocirúrgica em Alça
LSIL	Lesão Intraepitelial de Baixo Grau
MS	Ministério da Saúde
NIC	Neoplasia Intraepitelial Cervical
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Razão de Chances (*Odds Ratio*)

PCR Reação em Cadeia da Polimerase

RAM Memória de Acesso Aleatório

RDW *Red Cell Distribution Width*

RML Razão Monócito/Linfócito

RNL Razão Monócito/Linfócito

ROC Característica de Operação do Receptor

RPL Razão Plaqueta/Linfócito

SECTICS Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde

SPSS *Statistical Package for the Social Sciences*

SUS Sistema Único de Saúde

TNF Fator de Necrose Tumoral

UFTM Universidade Federal do Triângulo Mineiro

WHO *World Health Organization* (WHO)

LISTA DE SÍMBOLOS

ºC	Graus *Celsius*
%	Porcentagem
µL	Microlitros
®	Marca Registrada
cm	Centímetros
GHZ	Giga-Hertz
HCl	Ácido Clorídrico
M	Molaridade
MB	Megabytes
mL	Mililitros
mg	Miligramas
NaCl	Cloreto de Sódio
ng	Nanogramas
nm	Nanômetros
p	p-*value*
pg	Picogramas
rpm	Rotações por Minuto
vs.	*Versus*

SUMÁRIO

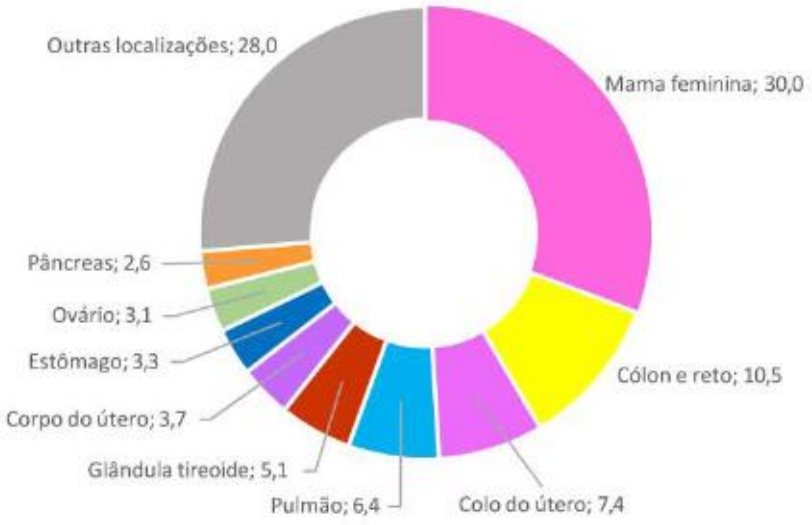
1	INTRODUÇÃO	17
2	JUSTIFICATIVA	30
3	HIPÓTESE	31
4	OBJETIVOS	32
5	METODOLOGIA	33
5.1	Pacientes	33
5.2	Termo de consentimento livre e esclarecido	33
5.3	Critérios de inclusão e exclusão	33
5.4	Coleta e análise do hemograma	34
5.5	Citologia	34
5.6	Coleta e análise de citocinas	34
5.7	Colposcopia	36
5.8	Biópsia	37
5.9	Conduta terapêutica	37
5.10	Banco de dados	37
5.11	Análise estatística	38
5.12	Teste do protótipo de colposcópio de baixo custo	38
6	RESULTADOS	40
6. 1	Lesões colposcópicas	41
6.2	Condutas terapêuticas indicadas	42
6.3	Presença de lesão residual na peça cirúrgica	42
6.4	Citocinas na secreção vaginal, parâmetros de hemograma e presença de lesão residual na peça cirúrgica	44
6.5	Teste do protótipo de colposcópio de baixo custo	51
7	DISCUSSÃO	53
8	CONCLUSÃO	60
9	REFERÊNCIAS	61
10	ANEXO - Parecer do CEP	72

1 INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero representa um dos mais significativos desafios globais de saúde pública, sendo a quarta doença maligna a afetar mulheres mundialmente, com 604.127 novos casos e mais de 265.000 mortes a cada ano, com mais de 80% dos casos ocorrendo em países em desenvolvimento. (WHO, 2020), onde os programas de rastreio e prevenção ainda são limitados.

No Brasil, excluídos os tumores de pele não melanoma, o câncer do colo do útero é o terceiro câncer a afetar mulheres (Figura 1), e sua incidência apresenta diferenças regionais marcantes (Figura 2). Estima-se a ocorrência de 19.310 casos novos de câncer do colo do útero no Brasil em cada ano do triênio de 2026 a 2028, o que corresponde a 14,76 casos/100 mil mulheres (Martins et al., 2026).

Figura 1 - Distribuição proporcional dos casos de câncer, por localização tumoral, em mulheres, para cada ano do triênio 2026-2028

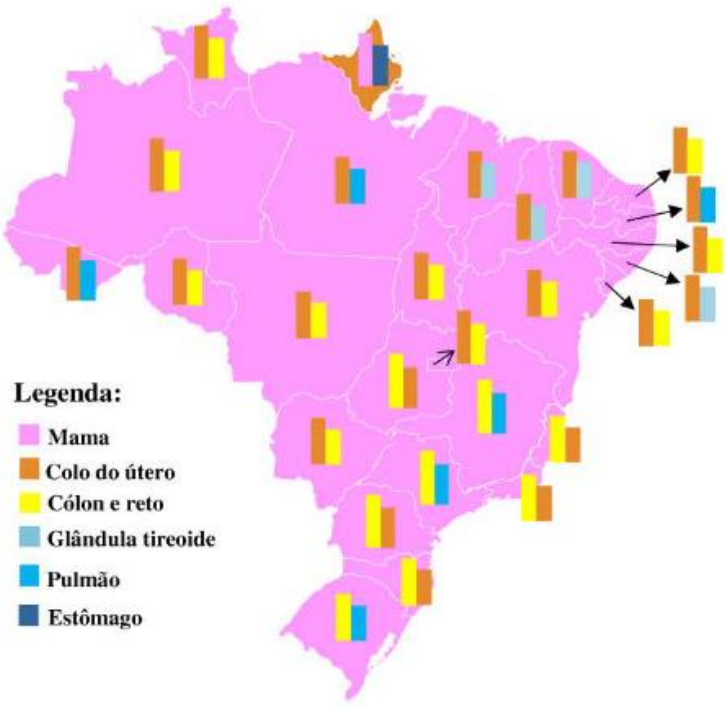


Fonte: Martins et al., 2026. Dados extraídos da Estimativa 2026: Incidência de Câncer no Brasil do INCA.

Um dado alarmante é que uma fração expressiva de mulheres tem sido diagnosticada já com a doença localmente avançada ou metastática: estadiamento clínico da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) II-IV em 81,8%; estadiamento II em 35,2%; estadiamento III em 36,1%; e estadiamento IV em 10,5% (Rodrigues et al., 2022), o que implica em maiores taxas de mortalidade pela doença.

Em 2022, ocorreram 6.983 óbitos por câncer do colo do útero no Brasil, representando uma taxa de mortalidade de 4,79/100 mil mulheres. Nesse mesmo ano, o câncer de colo de útero foi a quarta causa de morte por câncer em mulheres no país (INCA, 2024).

Figura 2 - Distribuição dos três tipos de câncer mais incidentes em mulheres (taxa ajustada) por Estado e sexo, para cada ano do triênio 2026-2028.



Fonte: Martins et al., 2026. Dados extraídos da Estimativa 2026: Incidência de Câncer no Brasil do INCA.

Além das disparidades regionais, observa-se também evidente iniquidade racial, com mulheres negras e indígenas enfrentando piores desfechos e maiores taxas de mortalidade pela doença do que mulheres brancas. No Brasil, mulheres indígenas apresentam a maior taxa de mortalidade por câncer do colo do útero: 80% mais alta do

que em mulheres brancas, mesmo após ajuste por idade, escolaridade e região geográfica (Goes et a., 2023). Já as mulheres negras têm mortalidade por câncer cervical 18% maior (Luiz et al., 2024) e 8,5% mais risco de óbito por este câncer do que as brancas (Costa et al., 2025). No entanto, estudos sugerem que quando mulheres negras e brancas recebem tratamentos similares, incluindo cirurgia, a raça isoladamente não é um preditor independente de sobrevida, o que mostra que as disparidades estão mais relacionadas ao acesso ao cuidado em saúde do que a diferenças biológicas (Rodrigues et al., 2018), hipótese reforçada por dados que mostram que mulheres pretas, pardas e indígenas têm taxas mais altas de diagnósticos em estadiamentos avançados (Oliveira et al., 2024).

A comprovação de que a infecção pelo HPV é a causa necessária do câncer do colo do útero representa um dos mais importantes avanços nos estudos do câncer e provocou mudanças fundamentais nas estratégias de prevenção e rastreio (Wang; Huang; Zang, 2018; Bonello; Blundell, 2016). Essa descoberta transformadora foi possibilitada pela convergência entre estudos epidemiológicos e de virologia molecular, exemplificada pelo trabalho pioneiro do virologista alemão Harald zur Hausen e da epidemiologista colombiana Nubia Muñoz, cujas rigorosas investigações epidemiológicas forneceram evidências em nível populacional para estabelecer causalidade e embasar intervenções em saúde pública (Muñoz; Bosch; Kaldor, 1988; Morabia, 2009).

Através de estratégias de detecção molecular, usando técnicas de hibridização, o grupo de pesquisa de zur Hausen isolou e caracterizou o DNA dos vírus HPV-16 e HPV-18 em biópsias de câncer do colo do útero (zur Hausen et al., 1977, 1981, 1987, 1996). Seu trabalho estabeleceu a conexão etiológica entre o HPV e o câncer cervical, possibilitando o desenvolvimento de vacinas e tornando a doença prevenível (Bifulco, 2023), e foi laureado com o prêmio Novel de Medicina em 2008.

No entanto, quando zur Hausen identificou o HPV-16 e o HPV-18 no início dos anos 1980, as evidências epidemiológicas que ligavam estes vírus ao câncer cervical eram inconsistentes e controversas, pois os ensaios de hibridização tinham baixas especificidade e sensibilidade, estudos com diferentes métodos de detecção produziam resultados conflitantes (Spence; Franco; Ferenczy, 2005) e havia fatores confundidores

ligados a comportamento sexual, que tornavam difícil diferenciar os efeitos do HPV dos de outros patógenos de transmissão sexual (Muñoz; Bosch; Kaldor, 1988).

O trabalho de Muñoz, na Agência Internacional para Pesquisa do Câncer (IARC), forneceu as evidências necessárias para estabelecer causalidade e translacionar achados laboratoriais para intervenções em saúde pública (Spence; Franco; Ferenczy, 2005), possibilitando o consenso internacional de que o HPV é a causa necessária para o câncer cervical (Ziganshin; Khalitova, 2023).

Os vírus HPV são um grupo de vírus de DNA dupla fita contendo cerca de 8.000 pares de bases que infectam pele e mucosa humanas. O grupo contém mais de 200 genótipos diferentes, numerados na ordem de sua descoberta e caracterização. Dentre estes, 12 são classificados pela IARC, com base na prevalência de cada um dos tipos em cânceres cervicais, como carcinogênicos, compondo o Grupo 1: HPV16, HPV18, HPV31, HPV33, HPV35, HPV39, HPV45, HPV51, HPV52, HPV56, HPV58 e HPV59 (Bouvard et al., 2009; IARC, 2022). O HPV68 é classificado como provavelmente carcinogênico (Grupo 2A). Já o Grupo 2B engloba os vírus classificados como possivelmente carcinogênicos, como o HPV73, raramente presentes isoladamente em cânceres cervicais (Schiffman; Clifford; Buonaguro, 2009).

Ao HPV 16 atribuem-se cerca de 60% dos casos de câncer do colo do útero. Os tipos virais 18 e 45, respectivamente, responsabilizam-se por 15% e 5% dos casos da doença. Já os tipos 31, 33, 35, 52 e 58, em conjunto, causam 15% dos casos. Os tipos carcinogênicos restantes, 39, 51, 56 e 59, têm um menor potencial desencadeador de câncer cervical, causando, conjuntamente, apenas 5% dos casos (Demarco et al., 2020).

Os eventos que conectam a infecção viral ao desenvolvimento do câncer seguem uma sequência bem caracterizada, passando por estágios distintos. O primeiro desses estágios é a infecção inicial por HPV de alto risco, na qual o vírus acessa as células da camada basal do epitélio, tipicamente na zona de transformação (junção escamo-colunar), onde ocorre a transição entre epitélio colunar e epitélio escamoso. O que ocorre a seguir é fator determinante do risco de câncer: a persistência viral ou o clareamento do vírus (Motoyama, 2004). Cerca de 70 a 90% das infecções recém-adquiridas tornam-se indetectáveis após 1 ou 2 anos, devido a uma resposta imune eficaz. Apenas as infecções que persistem levam a risco considerável de desenvolvimento de lesões precursoras do

câncer cervical (Demarco et al., 2022). No caso de infecção persistente, pode haver o desenvolvimento de neoplasia intraepitelial cervical (NIC, ou na sigla em inglês, CIN), classificada em graus progressivos. NIC I representa displasia leve, caracterizando infecção com replicação viral; NIC II representa displasia moderada, uma categoria heterogênea com risco variável de progressão; e NIC III representa displasia severa/carcinoma *in situ*, que é a lesão precursora clássica (Bruno et al., 2025). Estas lesões podem passar por alterações moleculares adicionais (integração do DNA viral levando a instabilidade cromossômica e replicação clonal) que possibilitam a invasão através da membrana basal, tornando-se carcinoma invasor (Insinga, Dasbach, Elbasha, 2009).

A infecção pelo HPV como desencadeadora necessária do câncer de colo do útero, portanto, é apenas o primeiro passo na história natural da doença, cujo desenvolvimento depende de vários outros fatores, tendo em vista que nem toda infecção por HPV leva ao câncer. Nos casos de infeção persistente, a transformação de células epiteliais cervicais normais em câncer é um processo que pode progredir ao longo de décadas. Entender o que diferencia as infecções persistentes daquelas que são debeladas e o que leva à progressão de infecção persistente à lesão precursora e finalmente à lesão invasiva é crucial para a estratificação de riscos e para um plano terapêutico individualizado (Kusakabe et al., 2023).

A resposta do sistema imune ao HPV tem influência crítica sobre o curso da infecção, podendo levar ao clareamento do vírus em variáveis intervalos de tempo ou, quando há desregulação na resposta, permitir a infecção persistente, aumentando o risco do câncer cervical. A resposta inflamatória local e seus mediadores (citocinas e quimiocinas que ativam e recrutam células alvo) pode ter papel crucial na evolução das lesões intraepiteliais precursoras do câncer do colo do útero, influenciando sua regressão espontânea ou sua progressão para doença invasiva (Zhu; Jinfang; Paul, 2008).

A compreensão da influência destes padrões de resposta imunológica na história natural da infecção pelo HPV e no desenvolvimento das lesões precursoras e do câncer do colo de útero tem papel determinante no estudo e desenvolvimento tanto de estratégias terapêuticas como de índices preditores de progressão e de recorrência pós-tratamento. A relação neutrófilo-linfócito (RNL), por exemplo, foi proposta como um

marcador de estado inflamatório pró-carcinogênico distorcido na direção de resposta Th2 (Lin et al., 2020).

A dosagem vaginal de certas citocinas, neste contexto, poderia auxiliar também na avaliação do perfil imunológico, com importantes implicações clínicas, podendo influenciar nas escolhas de tratamento. O conhecimento do status inflamatório, determinado pelos níveis de citocinas na secreção vaginal, poderia desta forma auxiliar na classificação das pacientes que teriam maior chance de clareamento espontâneo do vírus, beneficiando-se de intervenções menos invasivas, e das que poderiam requerer tratamento mais agressivo por ter maior probabilidade de progressão de lesões (Dominoni et al., 2024). O desenvolvimento de intervenções efetivas e menos invasivas para prevenir o câncer do colo do útero, guiadas por biomarcadores, que resultará do estudo aprofundado desta questão é um propósito que terá considerável repercussão sobre a saúde pública e que pode, em última instância, reduzir globalmente o fardo do câncer cervical.

Hodiernamente, as estratégias de enfrentamento ao câncer de colo de útero dirigem ações à prevenção primária através da vacinação contra o HPV, à prevenção secundária, que engloba o rastreio e os exames de triagem para a detecção precoce, e à prevenção terciária com o tratamento de lesões precursoras e da doença invasiva. A Organização Mundial de Saúde (OMS) fez, em 2018, um chamado global à ação para eliminação do câncer do colo do útero como problema de saúde pública, reconhecendo a doença como um dos cinco tipos de câncer com maiores proporções de mortalidade evitável (Bhadelia, 2020) e focando nesses três níveis de prevenção, com as seguintes metas a serem atingidas até 2030: 90% das meninas vacinadas contra HPV até os 15 anos de idade, 70% das mulheres passando por rastreio com teste molecular para HPV aos 35 e aos 45 anos e 90% das mulheres com lesões precursoras e com câncer do colo do útero recebendo tratamento apropriado (Rivero-Calle et al., 2021; WHO, 2023; Ma et al., 2025).

Para considerar atingido o objetivo de eliminar a doença como problema de saúde pública, deve-se atingir e manter uma taxa de incidência de até 4 casos por 100.000 mulheres/ano (WHO, 2024), evitando potencialmente mais de 74 milhões de casos de câncer do colo do útero (Zhou et al., 2025). Nesse cenário, muitos países, incluindo o

Brasil, estão atualizando seus protocolos para a prevenção secundária do câncer cervical.

No Brasil, o ingente impacto esperado pela vacinação contra o HPV na morbimortalidade do câncer cervical ainda não se fez notar, devido à baixa cobertura vacinal e porque a chegada das mulheres vacinadas à idade de início do rastreamento só muito recentemente começa a ocorrer, pois o Sistema Único de Saúde (SUS) iniciou o fornecimento destas vacinas em 2014 (Corrêa et al., 2022). Assim, o rastreamento persiste como estratégia essencial do enfrentamento da doença em nosso país, onde o número expressivo de mulheres não vacinadas depende exclusivamente da detecção precoce.

Além disso, o Brasil ainda tem seu rastreio centrado na avaliação citopatológica, seguindo a recomendação da Reunião de Consenso do Ministério da Saúde de 1988 (Espinosa, 1989), que teve sutis atualizações em 2011 (INCA, 2016).

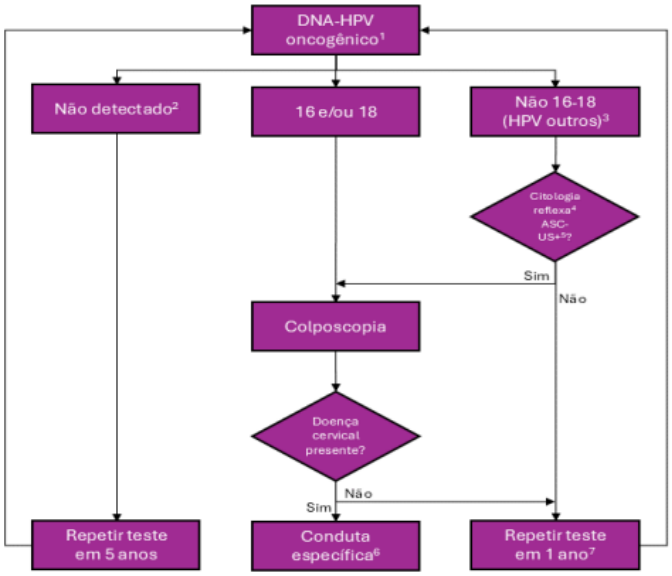
Em 2019, o Ministério da Saúde (MS), impelido pelo chamado da OMS, iniciou uma discussão sobre a incorporação dos testes moleculares para detecção de HPV oncogênico para o rastreamento do câncer do colo do útero no SUS, promovendo iniciativas e estudos sobre viabilidade. Estes estudos embasaram a recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), em sua 126ª Reunião Ordinária em fevereiro de 2024, favorável à incorporação no SUS dos testes moleculares para detecção de HPV oncogênico, por técnica de amplificação de ácido nucleico baseada em reação em cadeia da polimerase (Polymerase Chain Reaction - PCR), com genotipagem parcial ou estendida (Ministério da Saúde, Brasil, 2024).

Para que a incorporação desta nova forma de rastreio tenha um bom desempenho de custo-benefício, com alta efetividade e menores riscos, deve estar associada a um modelo de rastreamento organizado, no qual é feita a convocação ativa da população alvo, respeitando a faixa etária e a periodicidade recomendadas (Torres et al., 2021).

A portaria da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS/MS) número 3/2024 tornou pública a incorporação dos testes moleculares para detecção de HPV oncogênico no SUS, em março de 2024, e as Diretrizes do Ministério da Saúde foram então atualizadas (Ministério

da Saúde, Brasil, 2024). As diretrizes brasileiras atuais (Figura 3) recomendam iniciar o rastreamento com testes de DNA-HPV oncogênico aos 25 anos, repetindo o teste em intervalos de 5 anos após resultados negativos.

Figura 3 - Fluxograma de condutas após resultado do teste de DNA-HPV oncogênico para mulheres com risco padrão, segundo as Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero



Fonte: Ministério da Saúde, Brasil, 2024.

Tanto no modelo anterior de rastreio como no atual, a colposcopia é o exame de triagem que permite avaliação dos casos com rastreio positivo, sendo peça chave no cuidado adequado das pacientes e possibilitando a confirmação diagnóstica da doença. Através da visualização colposcópica, são indicadas e guiadas biópsias para análise histopatológica, etapa decisiva no diagnóstico. No entanto, o acesso a serviços que realizam colposcopia ainda apresenta severas limitações na rede de saúde pública brasileira. No Estado de São Paulo, por exemplo, apenas 38% das mulheres com resultados alterados de citologia tiveram acesso a colposcopia em um período de 6 meses. No interior do Estado, a limitação do acesso é ainda mais marcante, com somente 34% das mulheres conseguindo realizar a colposcopia em 6 meses, comparadas com 42% das mulheres na capital (Buss et al., 2022). Já no Estado do Amazonas, apenas

cinco unidades do SUS oferecem exames colposcópicos, sendo todas localizadas na capital, Manaus (Poinho et al 2025). Essas disparidades regionais deixam desassistidas especialmente as mulheres que dependem dos serviços públicos de saúde de regiões rurais ou remotas, que são precisamente aquelas com maior risco de câncer do colo do útero (Teixeira, 2015).

A demora em obter um diagnóstico definitivo após um resultado alterado no rastreio cria uma barreira adicional ao tratamento efetivo. Quanto maior o tempo entre o encaminhamento após rastreio e a realização da colposcopia e da biópsia, maior a proporção de diagnósticos em estadiamentos avançados e menores as taxas de sobrevida das pacientes (Meira et al., 2020; Thuler et al., 2014). No Estado do Amazonas, onde, conforme exposto acima, as unidades de saúde que oferecem colposcopia são escassas, 67% das pacientes com câncer do colo do útero são diagnosticadas em estadiamentos avançados (estágio FIGO IIIA a IVA), sendo o estadiamento IIIC1 o mais prevalente (Poinho et al., 2025).

A mudança do método de rastreio e a introdução dos testes de DNA-HPV trazem desafios adicionais ao sistema público de saúde, já que, comparada ao rastreio convencional com citologia, a testagem de DNA-HPV gera 3,7 vezes mais encaminhamentos para colposcopia, com taxas de positividade de 3,26% para HPV16-18 e de 9,92% para outros tipos de HPV de alto risco, contrapostas a 1,68% de resultados alterados no rastreio citológico (Teixeira et al., 2022). Este incremento nas indicações de colposcopia exigirá aumento na capacidade dos serviços que oferecem este exame, com necessidade de ampliar a disponibilidade de equipamentos e de profissionais treinados e capacitados para conduzir a triagem adequada dessas pacientes (Teixeira et al., 2024).

Os altos custos dos equipamentos para colposcopia e a necessidade de médico ginecologista com experiência para realização do exame em locais muitas vezes distantes dos grandes centros e, portanto, com menores concentrações de profissionais médicos, podem ser fatores agravantes para o gargalo que se forma entre as pacientes com rastreio positivo e seu acesso ao exame colposcópico.

Os princípios básicos do SUS são a universalidade, a equidade e a integralidade da atenção à saúde, e seus princípios estratégicos incluem a descentralização e a regionalização. No cenário do rastreio, triagem e tratamento do câncer do colo do útero,

é certo que estes princípios não foram plenamente colocados em prática, pois temos uma concentração de serviços de colposcopia e de médicos especializados nos Estados do Sul e Sudeste e nos grandes centros metropolitanos, enquanto grandes áreas no interior do país são desprovidas destes recursos, o que agrava as disparidades socioeconômicas associadas aos diagnósticos tardios e à morbimortalidade do câncer cervical (Ribeiro; Silva, 2018).

Tendo em vista esse cenário, o desenvolvimento de um equipamento de baixo custo que possa substituir, em locais remotos e com poucos recursos financeiros e de pessoal, o colposcópio convencional, tem sido tema de estudo de nosso grupo de pesquisa. Em um trabalho anterior, numa colaboração com pesquisadores do curso de Engenharia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), foi desenvolvido um protótipo de aparelho que pode ser adaptado a um *smartphone*, o que permite a captura, o armazenamento e o compartilhamento de imagens. Com isso, seria possível a realização do exame mesmo por médicos que não tenham expertise em colposcopia, com a avaliação de imagens a distância por ginecologista habilitado, ou até mesmo, no futuro próximo, o desenvolvimento de programas e o uso de inteligências artificiais para analisar quais lesões têm indicação para realização de biópsias.

O protótipo de colposcópio de baixo custo está em processo de aprimoramento e, durante o curso desta pesquisa, passou por testes no ambulatório de colposcopia da UFTM. A intenção não é colocar um novo aparelho de colposcopia no mercado, mas sim disponibilizar uma tecnologia de fácil acesso que possa fazer parte de uma nova política de saúde pública no Brasil, juntamente com um sistema de rastreio organizado, com o uso de testes biomoleculares na detecção de DNA-HPV e, eventualmente, com a utilização de parâmetros inflamatórios e imunológicos, tais como índices hematológicos e dosagens de citocinas, destinando-se a aumentar os diagnósticos de lesões pré-malignas, possibilitar tratamentos menos invasivos e, em última instância, colaborar na erradicação do câncer do colo de útero no Brasil.

Ainda que existam as citadas dificuldades na forma de rastreio atual no Brasil, e mesmo com as barreiras existentes no acesso à triagem, temos grande número de mulheres que são diagnosticadas anualmente com lesões precursoras do câncer do colo

do útero em nosso país, sendo que uma proporção significativa destas mulheres se encontra em idade reprodutiva (Campaner; Fernandes, 2023).

Atualmente, a principal forma de tratamento das lesões precursoras consiste em sua excisão cirúrgica, que pode ser realizada pela conização com bisturi frio ou a *laser*, ou pela cirurgia com alça diatérmica, também denominada cirurgia de alta frequência (CAF) ou, da sigla em inglês LEEP, *loop electrosurgical excision procedure*. Tratamentos ablativos, que promovem a destruição da lesão, apesar de poderem ser indicados em casos bem selecionados, em que a zona de transformação está totalmente visível, não há suspeita de microinvasão ou doença invasiva nem de doença do epitélio glandular e quando citologia e histologia são concordantes, têm a desvantagem de não permitirem, ao contrário das cirurgias de excisão, o estudo histológico da lesão, o acesso às margens da peça cirúrgica e a confirmação de que a zona de transformação foi completamente extirpada, o que é indicador de menor risco de recorrência da doença (Martin-Hirsch et al., 2010).

Os procedimentos cirúrgicos de excisão de lesões escamosas intraepiteliais de alto grau (HSIL, do inglês *High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion*) são considerados similares em sua baixa morbidade e no sucesso em erradicar as lesões precursoras. Porém, tendo em vista a já citada alta proporção de mulheres em idade fértil acometidas por essas lesões, existe uma preocupação quanto a possíveis efeitos adversos das cirurgias para a fertilidade e para os desfechos gestacionais dessas pacientes (Arbyn et al., 2008; Jin et al., 2014). Uma metanálise observou a associação da conização com bisturi frio ao aumento de risco de parto pré-termo, baixo peso ao nascer e a um aumento na taxa de cesárea. Quanto à LEEP, essa mesma metanálise mostrou aumento de risco de parto pré-termo, baixo peso ao nascer e ruptura prematura de membranas pré-termo (Kyrgiou et al., 2006).

Tendo em vista essas possíveis complicações dos procedimentos de excisão, e levando em consideração também os custos envolvidos nas cirurgias, é singularmente impactante, tanto para a paciente quanto para a equipe de saúde que lhe presta assistência, receber um resultado de análise histológica da peça cirúrgica de conização ou LEEP em que consta não ter sido encontrado nenhum foco de displasia ou neoplasia. Essa discordância entre a biópsia guiada por colposcopia mostrando HSIL e a peça da

excisão cirúrgica com lesão escamosa intraepitelial de baixo grau (LSIL, do inglês *Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion*) ou negativa não é um evento raro (Guo et al., 2022). Estudos mostram taxas de até 25% de pacientes com biópsias direcionadas por colposcopia confirmando NIC II-III e histologia da peça de LEEP com NIC I ou sem displasia (Poomtavorn et al., 2019). Ao avaliar as possíveis causas para a ocorrência desta discrepância, não podemos desconsiderar a possibilidade de um erro no diagnóstico na avaliação da peça de conização ou LEEP, ou a eventualidade de a área acometida por HSIL não ter sido removida no procedimento cirúrgico (Ryu et al., 2010). Porém, deve-se levar em conta também que uma lesão de pequena extensão pode ter sido completamente removida no processo de biópsia guiada na colposcopia e, a possibilidade que mais nos interessa neste estudo, a regressão espontânea da lesão remanescente após a biópsia (Li et al., 2009).

A documentação da ocorrência de regressão espontânea de lesões precursoras do câncer do colo do útero faz com que a possibilidade de tratamentos mais conservadores para HSIL seja discutida. Diretrizes de vários países consideram o acompanhamento conservador de lesões de alto grau, em pacientes selecionadas (que não tenham completado sua prole, que tenham achados menores na colposcopia e NIC II na histologia, por exemplo), levando em consideração que alguns subgrupos de HSIL podem se comportar como LSIL (Perkins et al., 2020; Kyrgiou et al., 2020; Australian Institute of Health and Welfare, 2021).

Oferecer tratamentos menos invasivos é certamente desejável, principalmente para as pacientes mais jovens que planejam gestações futuras, desde que estes tratamentos mantenham a segurança da cirurgia e não impliquem em maior risco de progressão para doença invasiva. Assim, nos deparamos com a necessidade de selecionar rigorosamente as pacientes para as quais essa opção pode ser considerada adequada, o que exige o estudo detalhado dos fatores que influenciam a evolução ou a regressão das lesões precursoras. Tabagismo, multiparidade e uso prolongado de contraceptivos orais sabidamente afetam a história natural das lesões precursoras, aumentando o risco de progressão (Bekos et al., 2018). Faz-se necessário, contudo, o estudo de parâmetros que se relacionam fortemente com o prognóstico e que sejam

mensuráveis de forma confiável, para embasar a identificação das pacientes para as quais tratamentos menos invasivos podem ser indicados.

Dentre estes possíveis parâmetros, destacam-se a mensuração da extensão da lesão à colposcopia, as relações entre contagem sanguíneas de neutrófilos e linfócitos, entre plaquetas e linfócitos, o *Red Cell Distribution Width* (RDW), que avalia a variação de volume das hemácias, e dosagens de citocinas. A associação entre níveis sanguíneos de citocinas e parâmetros de hemograma com a progressão de doenças neoplásicas invasivas como o câncer de ovário e o câncer de mama já vem sendo estudada há tempos (Nomelini et al., 2024; Liu et al. 2022). Essa associação também tem sido documentada na evolução das lesões precursoras do câncer cervical, mostrando que estas, apesar de serem restritas ao colo do útero, também desencadeiam uma resposta imunológica sistêmica (Mantoani et al., 2022).

A área da superfície da lesão visualizada por colposcopia também tem demonstrado um paralelismo com a evolução das HSIL, com lesões menores associadas a maiores taxas de regressão e lesões mais extensas relacionando-se a persistência ou progressão (Mantoani et al., 2021, 2025; Jarmulowicz et al., 1989). Associar a análise da mensuração da área de superfície de lesão à colposcopia a fatores de risco já conhecidos como idade e paridade para criar um algoritmo de cálculo de risco de persistência ou progressão de HSIL é uma possibilidade já aludida por estudos anteriores (Ren et al., 2025). Porém, associar mensurações de citocinas e parâmetros de hemograma a essa análise, ainda não foi tema de estudos.

O chamado sem precedentes da OMS, em 2018, para ações globais para eliminação do câncer do colo do útero como problema de saúde pública foi o primeiro compromisso feito pela Organização para eliminar um tipo específico de câncer (Reza et al., 2024). Um objetivo ambicioso, mas que tem se mostrado atingível (Xu et al., 2025). Aos esforços para aumentar a cobertura da vacinação contra o HPV, aprimorar e ampliar o acesso ao rastreio e vencer os obstáculos à comprovação do diagnóstico, deve somar-se o empenho da pesquisa para refinar o tratamento individualizado das lesões precursoras, focando na eficácia das intervenções, mas também na qualidade de vida e na preservação da fertilidade.

2 JUSTIFICATIVA

Apesar de comprovadamente prevenível e erradicável, o câncer do colo do útero permanece um grave problema de saúde pública no Brasil, o que legitima o empenho da pesquisa científica a seu respeito. A regressão espontânea de lesões precursoras, demonstrada pela ausência de neoplasia residual em peças cirúrgicas de conização ou LEEP de pacientes com biópsias guiadas por colposcopia positivas para HSIL traz à pauta a primordialidade da busca pelo conhecimento dos fatores locais e sistêmicos que influenciam na regressão ou progressão destas lesões.

3 HIPÓTESE

Área ocupada pela lesão colposcópica, níveis vaginais de citocinas e parâmetros do hemograma podem ter associação com a ausência de lesão patológica no tratamento de HSIL.

4 OBJETIVOS

Objetivo geral:

Verificar se a área de lesões colposcópicas e parâmetros inflamatórios locais e sistêmicos associam-se com a presença de lesão patológica residual na peça cirúrgica de tratamento de HSIL.

Objetivos específicos:

1. Aferir a área das lesões colposcópicas e verificar sua associação com a ausência de lesão patológica no tratamento de HSIL.
2. Dosar IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 e TNF-alfa na secreção vaginal e verificar sua associação com a ausência de lesão patológica no tratamento de HSIL.
3. Mensurar parâmetros do hemograma [relações neutrófilos-linfócitos (RNL), monócitos-linfócitos (RML) e plaquetas-linfócitos (RPL)] e verificar sua associação com a ausência de lesão patológica residual na peça cirúrgica no tratamento de HSIL.
4. Testar um protótipo de colposcópio de baixo custo acoplado a um *smartphone* desenvolvido pelo nosso grupo de pesquisa em conjunto com a Engenharia para a realização de colposcopias e captura de imagens.

5 METODOLOGIA

Este é um estudo de coorte prospectivo, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFTM sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) 84963118.2.0000.5154, no parecer de número 4.597.976.

5.1 PACIENTES

Foram avaliadas, prospectivamente, 77 pacientes submetidas a tratamento cirúrgico (conização, LEEP ou histerectomia) por HSIL (NIC II ou NIC III confirmados por biópsia guiada por colposcopia) atendidas nos ambulatórios de Colposcopia e Oncologia Ginecológica do Laboratório de Ciências Aplicadas à Mulher (LaCam) do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFTM, de 2022 a 2025.

Foram obtidos, durante os atendimentos e dos prontuários das pacientes e de suas fichas de imagens colposcópicas, dados clínicos, colposcópicos, resultados de citologia oncótica e biópsia, tipo de cirurgia realizada e anatomopatológico da cirurgia. Essas informações foram tabuladas em banco de dados específico para o estudo.

5.2 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídas no estudo pacientes com idade entre 18 e 70 anos submetidas a tratamento cirúrgico (conização, LEEP ou histerectomia) por HSIL (NIC II ou NIC III confirmados por biópsia guiada por colposcopia) e que apresentavam lesão cervical

mensurável à imagem colposcópica.

Foram excluídas do estudo as pacientes gestantes, com doenças imunossupressoras, em uso de medicamentos imunossupressores, com contraindicação a procedimentos cirúrgicos, com lesões cuja extensão não fosse mensurável pela colposcopia e aquelas cujo anatomopatológico da peça cirúrgica mostrou lesão invasiva.

5.4 COLETA E ANÁLISE DO HEMOGRAMA

Para todas as pacientes, foi solicitado hemograma pré-operatório, a ser coletado no laboratório de análises clínicas do Hospital de Clínicas da UFTM. Os resultados dos hemogramas foram checados em prontuário eletrônico específico da instituição. Os valores absolutos das contagens celulares, bem como as relações calculadas entre tipos celulares foram transcritos para o banco de dados do estudo. As relações neutrófilos-linfócitos (RNL), monócitos-linfócitos (RML) e plaquetas-linfócitos (RPL) foram calculadas através da divisão do número absoluto de neutrófilos, monócitos e plaquetas, respectivamente, pelo número absoluto de linfócitos.

5.5 CITOLOGIA

Pacientes com laudos de citologia cérvico-vaginal de serviços facultativos externos à UFTM foram submetidas a uma nova coleta de exame citológico no ambulatório de Colposcopia, com a finalidade de padronização de análise e laudo pelos profissionais do serviço. Estas novas amostras foram avaliadas pelo serviço de Laboratório de Citologia do Ambulatório Maria da Glória / Unidade de Saúde da Mulher da UFTM.

5.6 COLETA E ANÁLISE DE CITOCINAS

Antes da realização da colposcopia, foi coletada amostra de secreção vaginal para dosagem de citocinas locais (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 e TNF-alfa). A coleta foi feita após a inserção de espéculo vaginal, utilizando-se escova endocervical em contato

com o fórnice vaginal posterior. A escova foi rodada em 180 graus com as cerdas em contato com a mucosa vaginal e, após, imediatamente inserida em um microtubo tipo *Eppendorf* de 0,5 ml, contendo 0,3 ml de solução salina (NaCl 0,9%). O cabo da escova foi cortado e descartado e o microtubo contendo a região das cerdas da escova na solução salina foi fechado. O material foi levado ao LaCAM, onde o conteúdo dos microtubos foi completado com solução salina até atingir volume de 0,5 ml e foi submetido a centrifugação por 5 minutos a 3000 rpm e armazenado a - 80°C para posterior dosagem de citocinas, também por método ELISA.

Para as dosagens de citocinas, foram adicionados aos poços da placa de ELISA, revestida com anticorpos monoclonais contra IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 e TNF-alfa 100µL de tampão de diluição, padrões diluídos, amostras e controle positivo correspondendo, respectivamente, aos poços branco, curva, amostras e controle positivo. A placa de ELISA foi coberta por selante adesivo e incubada por 2 horas em temperatura ambiente em micro agitador de placas. Em seguida, foi realizada aspiração e lavagem dos poços 3 vezes com 300 µL de tampão de lavagem utilizando-se pipetas multicanal automáticas. Foi retirado o excesso de líquidos dos poços, adicionando-se, em seguida, 100 µL do anticorpo de detecção biotinilado contra IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL12 e TNF-alfa, e feita uma segunda incubação por 2 horas em temperatura ambiente em micro agitador de placas. A aspiração e lavagem foram repetidas conforme descrito acima e, após, adicionou-se 100 µL de conjugado de estreptavidina com peroxidase e uma terceira incubação realizada por 1 hora em temperatura ambiente em micro agitador de placas completamente protegido da luz. Após as lavagens, foram adicionados em cada poço 100 µL da solução substrato de tetrametilbenzidina incubando a placa por 5 minutos em temperatura ambiente com proteção completa de luz. Após a incubação, foram adicionados em cada poço 100 µL da solução de parada (0,5 M de HCl). Finalmente, a densidade óptica de cada poço foi determinada utilizando um leitor de microplacas fixado para 450 nm.

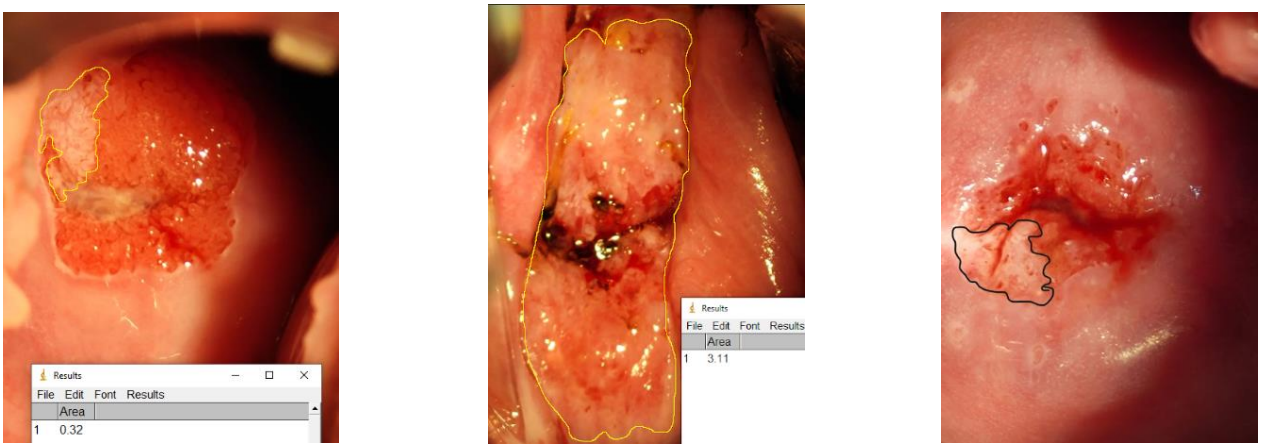
Este teste possui um limite de detecção de 1 pg/mL, precisão inter ensaio de 8-10% e precisão intra ensaio de 4-6%. As concentrações foram calculadas através de comparação com curvas-padrão de citocinas e os resultados expressos em pg/mL.

5.7 COLPOSCOPIA

No momento da colposcopia, realizada com vídeocolposcópio conectado ao computador Windows XP profissional versão 2002 com processador *Celeron 213 GHZ 192 MB RAM Service Pack 3* e programa *Honestech TVR 2.5* para captura de imagem, foi realizado o registro das imagens colposcópicas. As imagens foram arquivadas no formato JPG no banco de dados do estudo. Foram utilizadas lentes de ampliação em 10 vezes e 16 vezes e obtidas imagens após aplicação de solução de lugol para teste de *Schiller* e após aplicação de solução de bissulfito a 5%. Todas as fotos foram realizadas com o mesmo equipamento.

As imagens colposcópicas foram capturadas e salvas em formato JPG e analisadas utilizando o software ImageJ para medir a área das lesões em cm² com ampliação de 16x. Todas as imagens foram obtidas com o mesmo equipamento e na mesma ampliação, com a área da lesão calculada em cm², permitindo a comparação entre pacientes e um alto nível de precisão na medição. Um erro mínimo pode ocorrer quando o examinador circula manualmente a área da lesão (Figura 4).

Figura 4: Mensuração de área em cm^2 de três diferentes lesões visualizadas à colposcopia, com aumento de 16 vezes, após aplicação de ácido acético a 3%



Fonte: Elaborado pela própria autora (banco de dados da pesquisa), 2023.

5.8 BIÓPSIA

O material para biópsia cervical guiada pela colposcopia foi coletado com uso de pinça Medina 4 mm. Padronizou-se a coleta de 3 fragmentos de tecido epitelial do colo uterino abrangendo a mesma região de lesão colposcópica. Os fragmentos foram incluídos em formaldeído 4% tamponado e enviado à subunidade de Patologia Cirúrgica do Hospital de Clínicas da UFTM para análise histopatológica.

5.9 CONDUTA TERAPÊUTICA

Nos casos em que se confirmou a presença de NIC II e/ou NIC III no material da biópsia dirigida por colposcopia, as pacientes foram avaliadas em conjunto com a equipe do ambulatório de Oncologia Ginecológica para definição de conduta terapêutica. Optou-se por tratamento cirúrgico com conização, CAF ou histerectomia, de acordo com critérios clínicos estabelecidos em literatura em relação à paciente, como idade, paridade, comorbidades; e ao colo uterino, como extensão da lesão, tamanho do colo, visualização da junção escamocolunar (JEC), atrofia. A histerectomia foi indicada principalmente em situações de colo uterino aplanado, em que medidas terapêuticas locais apresentariam dificuldades técnicas. As informações referentes à conduta terapêutica adotada foram registradas em prontuário das pacientes e lançadas posteriormente em banco de dados do estudo.

5.10 BANCO DE DADOS

Os dados clínicos das pacientes, resultados 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 seus respectivos prontuários. Essas informações foram coletadas e anotadas em banco de dados específico, utilizando planilhas do programa Microsoft Office Excel. Dados referentes à idade, paridade, sexarca, tabagismo, método contraceptivo em uso, achados colposcópicos maiores e

menores, número de lesões colposcópicas, tamanho da área da lesão em cm^2, procedimento terapêutico realizado (CAF, conização ou histerectomia), comprometimento de margens e presença de NIC II/II em peças de anátomo-patológico provenientes dos procedimentos, parâmetros laboratoriais do hemograma como relação neutrófilo-linfócito (RNL), relação plaqueta-linfócito (RPL) e *Red Cell Distribution Width* (RDW) foram organizados para posterior análise.

Para a descrição dos achados colposcópicos foi utilizada a terminologia da IFCPC (*International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy*), de 2011 (Bornstein et al., 2012).

5.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados com uso dos programas Graphpad Prism, IBM SPSS Statistics 20 e MedCalc 19.0.4.

Foram confeccionadas curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para obtenção de área sob a curva (AUC) e determinação dos melhores valores de corte para área da lesão colposcópica (cm^2), dosagem de citocinas séricas e vaginais e parâmetros e relações do hemograma relacionados à presença ou ausência de lesão residual no anatomopatológico da peça cirúrgica. Para os parâmetros com significância estatística, as medianas foram comparadas através do teste de Mann Whitney, e posterior análise multivariada.

O nível de significância foi considerado menor que 0.05.

5.12 TESTE DO PROTÓTIPO DE COLPOSCÓPIO DE BAIXO CUSTO

O protótipo de colposcópio de baixo custo (Figura 5) é um aparelho que vem sendo desenvolvido juntamente com pesquisadores da Engenharia da UFTM, com a maioria das peças produzidas por impressora 3D, tendo sido levado ao ambulatório de Colposcopia para os testes.

Figura 5: Protótipo de colposcópio de baixo custo



Fonte: Elaborado pela própria autora, 2025.

6 RESULTADOS

O estudo avaliou 77 pacientes atendidas no ambulatório de Colposcopia do Hospital das Clínicas da UFTM no período entre junho de 2018 e setembro de 2025.

A Tabela 1 mostra dados epidemiológicos referentes às pacientes avaliadas e na Tabela 2 estão os métodos contraceptivos usados por estas pacientes.

Em relação ao tabagismo, 23 (29,9%) pacientes declararam ser tabagistas na anamnese da primeira consulta, enquanto 53 (68,8%) pacientes disseram não ser tabagistas. Em um (1,3%) dos prontuários não constava a informação a respeito de tabagismo.

Tabela 1 - Dados epidemiológicos das pacientes atendidas no ambulatório de colposcopia HE-UFTM de 2018 a 2025 com diagnóstico citológico de HSIL.

	Valores mínimo e máximo	Média	Mediana	Desvio padrão
Idade em anos	18 - 68	37,2	35,0	11,1
Idade da sexarca	10 - 39	16,0	16,0	3,5
Número de gestações	0 - 9	2,5	2,0	1,9
Número de partos	0- 8	2,2	2,0	1,7

Fonte: Elaboração própria, 2026.

Tabela 2 - Métodos contraceptivos utilizados pelas pacientes atendidas no ambulatório de colposcopia HE-UFTM de 2018 a 2025 com diagnóstico citológico de HSIL.

Método contraceptivo	Número absoluto	Porcentagem de pacientes
Contraceptivo oral	28	36,4%
Laqueadura tubária	14	18,2%
Injetável	5	6,5%
Preservativo	4	5,2%
DIU de cobre	2	2,6%
Implante levonorgestrel	1	1,3%
Nenhum método	23	29,9%

Fonte: Elaboração própria, 2026.

6.1 LESÕES COLPOSCÓPICAS

A área aferida das lesões visualizadas à colposcopia variou conforme exposto na Tabela 3.

Tabela 3 - Área da lesão em cm^2

Parâmetros	Valores (cm^2)
Média	0,77
Mediana	0,42
Desvio Padrão	1,04
Área mínima	0,01
Área máxima	4,85

Fonte: Elaboração própria, 2026.

6.2 CONDUTAS TERAPÊUTICAS INDICADAS

O tipo de tratamento indicado para as pacientes incluídas no trabalho distribuiu-se conforme mostra a Tabela 4. Foi indicado CAF nos casos em que a lesão era totalmente visível à colposcopia. A conização a frio foi preferida para as pacientes com lesões muito extensas proporcionalmente ao volume do colo do útero e para aquelas em que a lesão adentrava o canal cervical, não sendo visualizado seu limite proximal. A histerectomia foi indicada para pacientes com colo aplanado, para as quais as condições técnicas dificultariam ou impediriam a realização de conização ou CAF.

Tabela 4 - Tratamento indicado para as pacientes atendidas em ambulatório de colposcopia HC-UFTM de 2018 a 2025 com diagnóstico inicial citológico de HSIL.

Tratamento indicado	Número absoluto de pacientes	Porcentagem de pacientes
CAF	44	57,1%
Conização a frio	26	33,8%
Histerectomia total	7	9,1%

Fonte: Elaboração própria, 2026.

6.3 PRESENÇA DE LESÃO NA PEÇA CIRÚRGICA

A presença ou ausência de lesão na peça de biópsia do tratamento cirúrgico distribuiu-se conforme mostram a Tabela 5 e o Gráfico 1. A avaliação anatomopatológica da peça cirúrgica de 12 pacientes demonstrou ausência de lesão de alto grau. Uma destas pacientes teve anatomopatológico mostrando apenas atipias celulares causadas pelo HPV e uma outra, NIC I. Diagnóstico pós-operatório de NIC II ou NIC III foi dado a

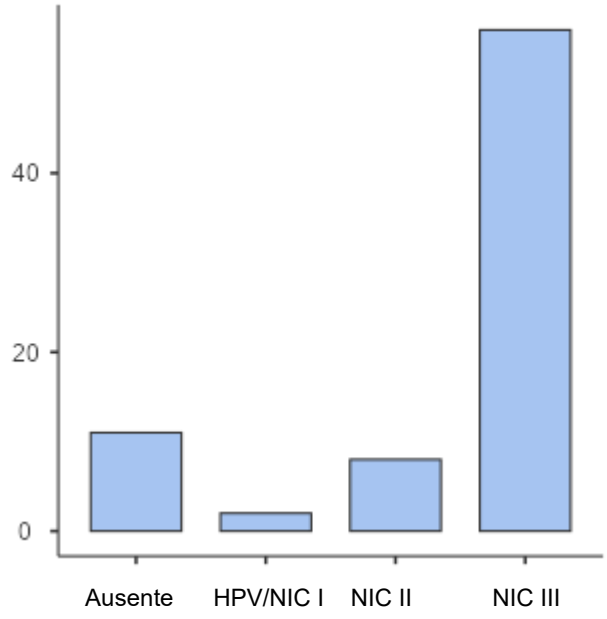
65 pacientes, sendo em 8 casos NIC II e em 57 casos, NIC III.

Tabela 5 - Presença de lesão (NIC II ou NIC III) na peça cirúrgica das pacientes submetidas a tratamento cirúrgico (CAF, conização a frio ou HTA)

Lesão residual	Número absoluto de pacientes	Porcentagem de pacientes
Ausente	12	15,6%
Presente	65	84,4%

Fonte: Elaboração própria, 2026.

Gráfico 1 - Avaliação de lesão na peça cirúrgica das pacientes submetidas a tratamento cirúrgico (CAF, conização a frio ou HTA)



Fonte: Elaboração própria, 2026.

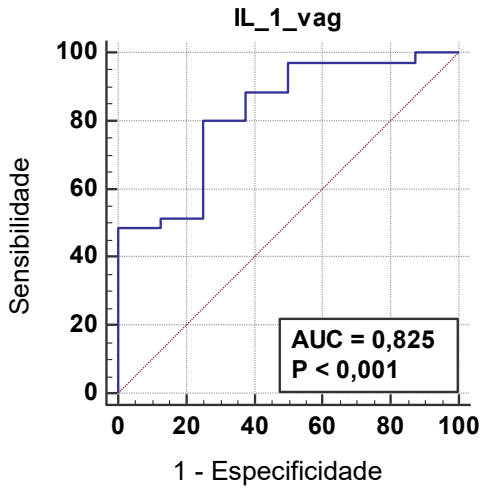
6.4 CITOCINAS NA SECREÇÃO VAGINAL, PARÂMETROS DE HEMOGRAMA E ASSOCIAÇÃO COM LESÃO RESIDUAL NA PEÇA CIRÚRGICA

Foram elaboradas curvas ROC para estabelecer um valor de corte dos níveis de citocinas na secreção vaginal (Figura 6), dos parâmetros de hemograma (Figura 7), e da área de lesão colposcópica (Figura 8), associados à presença de lesão na peça cirúrgica e para que esse valor fosse utilizado na análise multivariada.

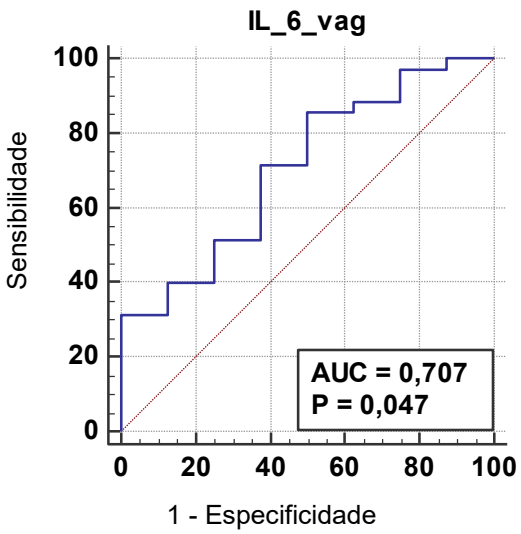
No cálculo referente aos parâmetros de hemograma, o n de pacientes avaliadas foi 71, pois 6 pacientes não coletaram o hemograma solicitado. E nas análises das citocinas vaginais foi utilizado um n de 45 (pacientes das quais foi coletado esse material).

Figura 6: Curvas ROC: Presença ou ausência de lesão de alto grau na peça cirúrgica e dosagens de citocinas vaginais: (A) IL-1; (B) IL-6; (C) IL-8; (D) IL-10; (E) IL-12; (F) TNF alfa.

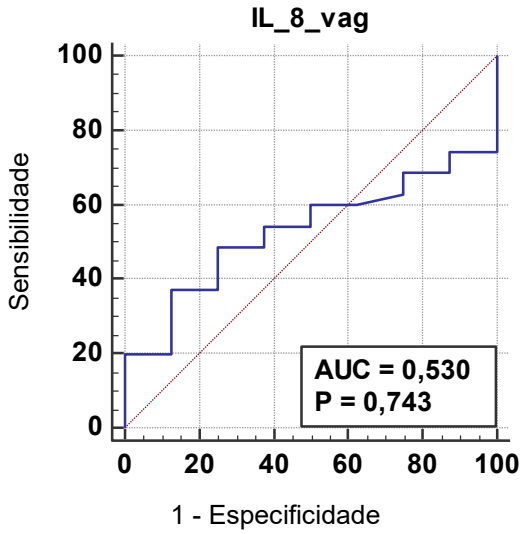
A



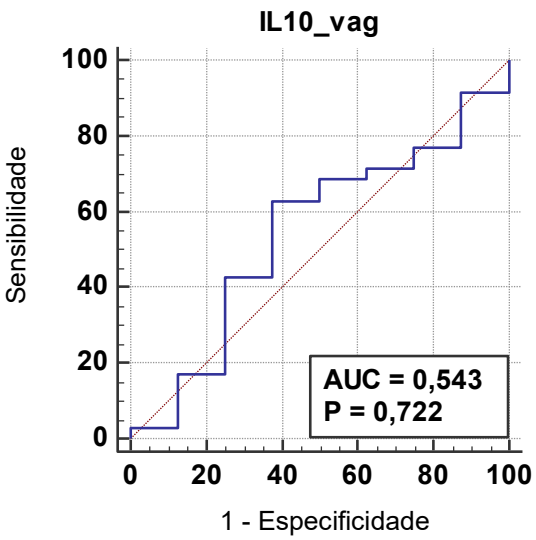
B


IL_6_vag
Sensibilidade
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
AUC = 0,707
P = 0,047
1 - Especificidade

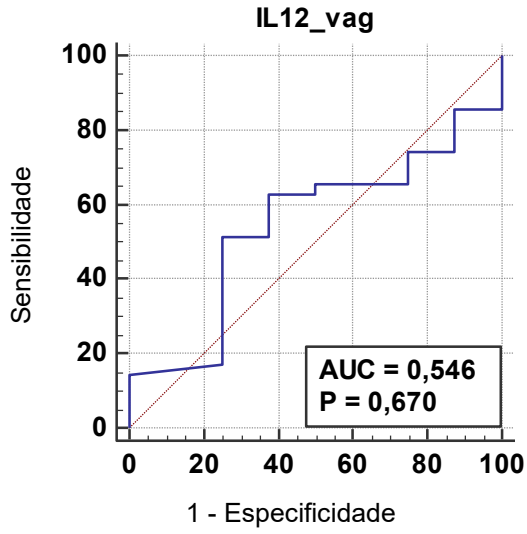
C

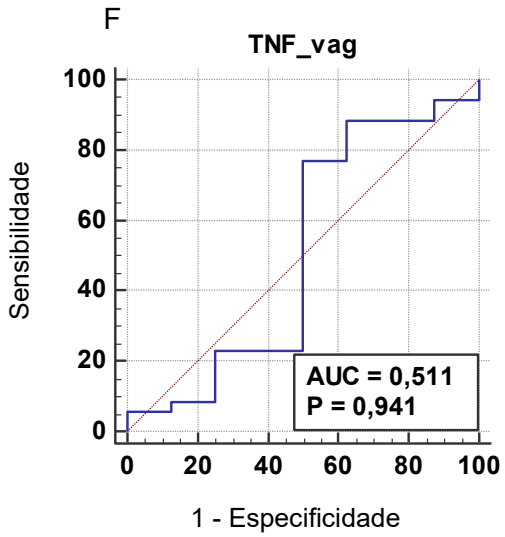

IL_8_vag
Sensibilidade
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
AUC = 0,530
P = 0,743
1 - Especificidade

D


IL10_vag
Sensibilidade
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
AUC = 0,543
P = 0,722
1 - Especificidade

E

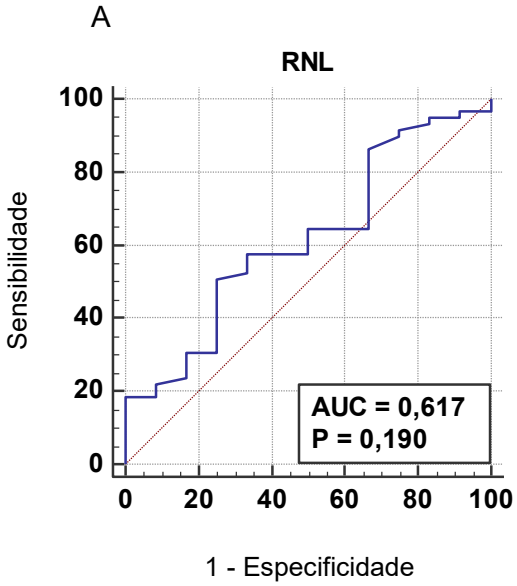

IL12_vag
Sensibilidade
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
AUC = 0,546
P = 0,670
1 - Especificidade

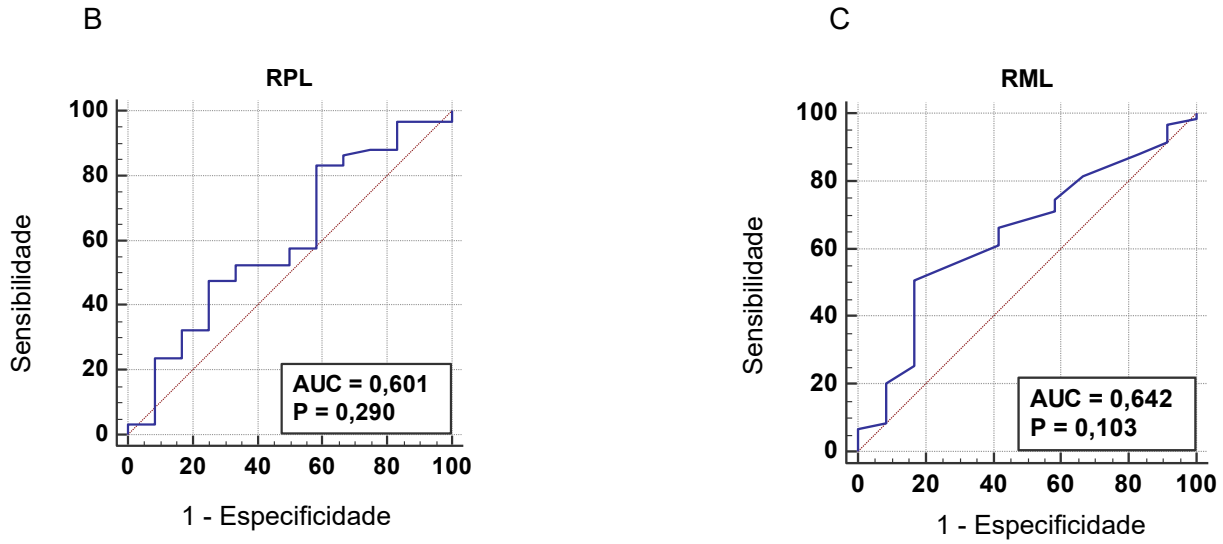


Fonte: Elaboração própria, 2026.

Figura 7: Curvas ROC: Presença ou ausência de lesão de alto grau na peça cirúrgica e parâmetros de hemograma: (A) RNL; (B) RPL; (C) RML.

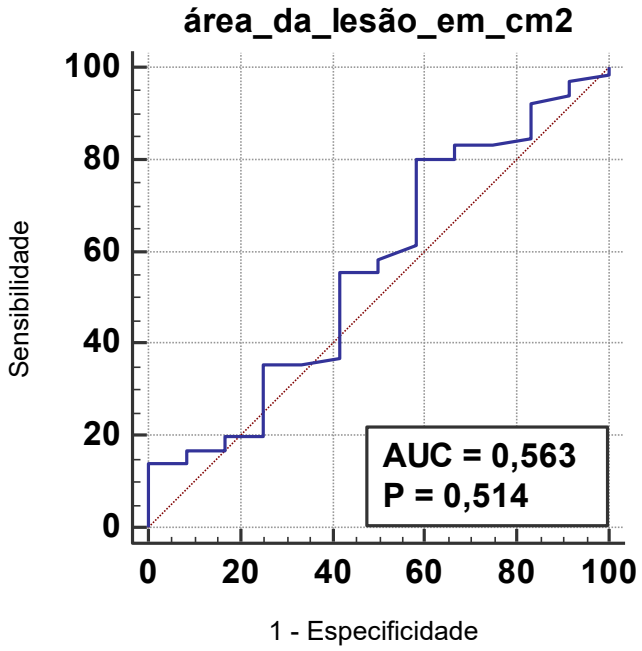
.





Fonte: Elaboração própria, 2026.

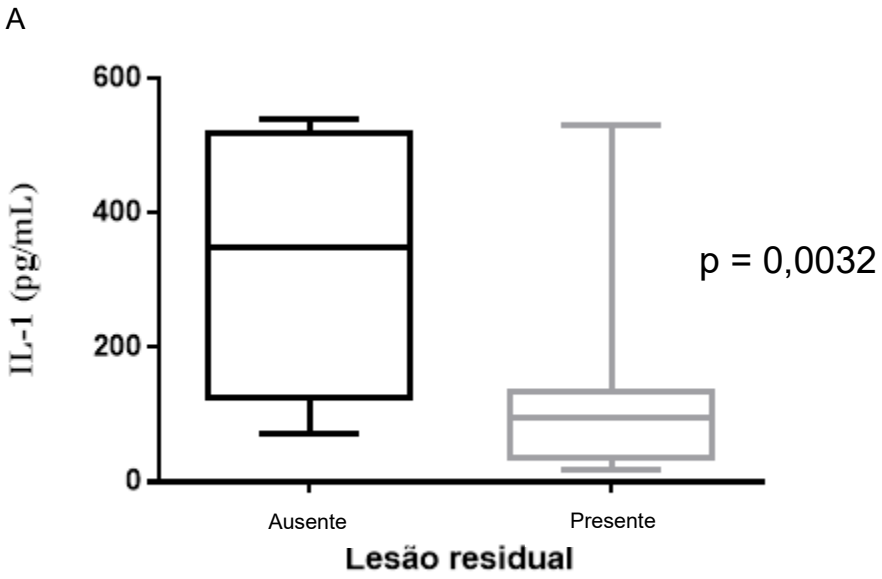
Figura 8: Curvas ROC: Presença ou ausência de lesão de alto grau na peça cirúrgica e área da lesão colposcópica.

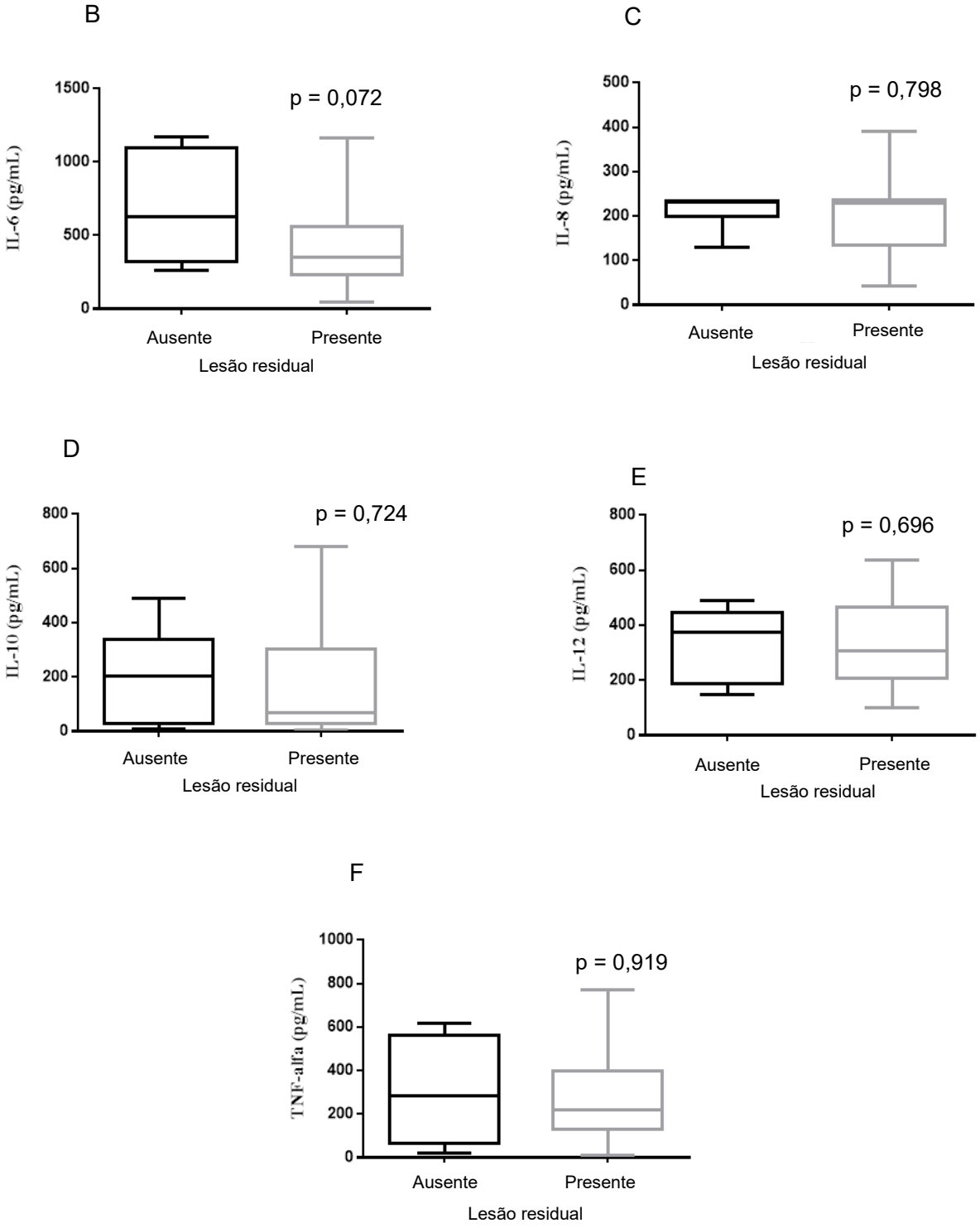


Fonte: Elaboração própria, 2026.

Os valores de IL-1 na secreção vaginal foram comparados através do teste de Mann Whitney e se mostraram mais elevados nas pacientes que não tinham lesão residual na peça cirúrgica em relação às pacientes que tinham lesão na peça cirúrgica (Figura 9A).

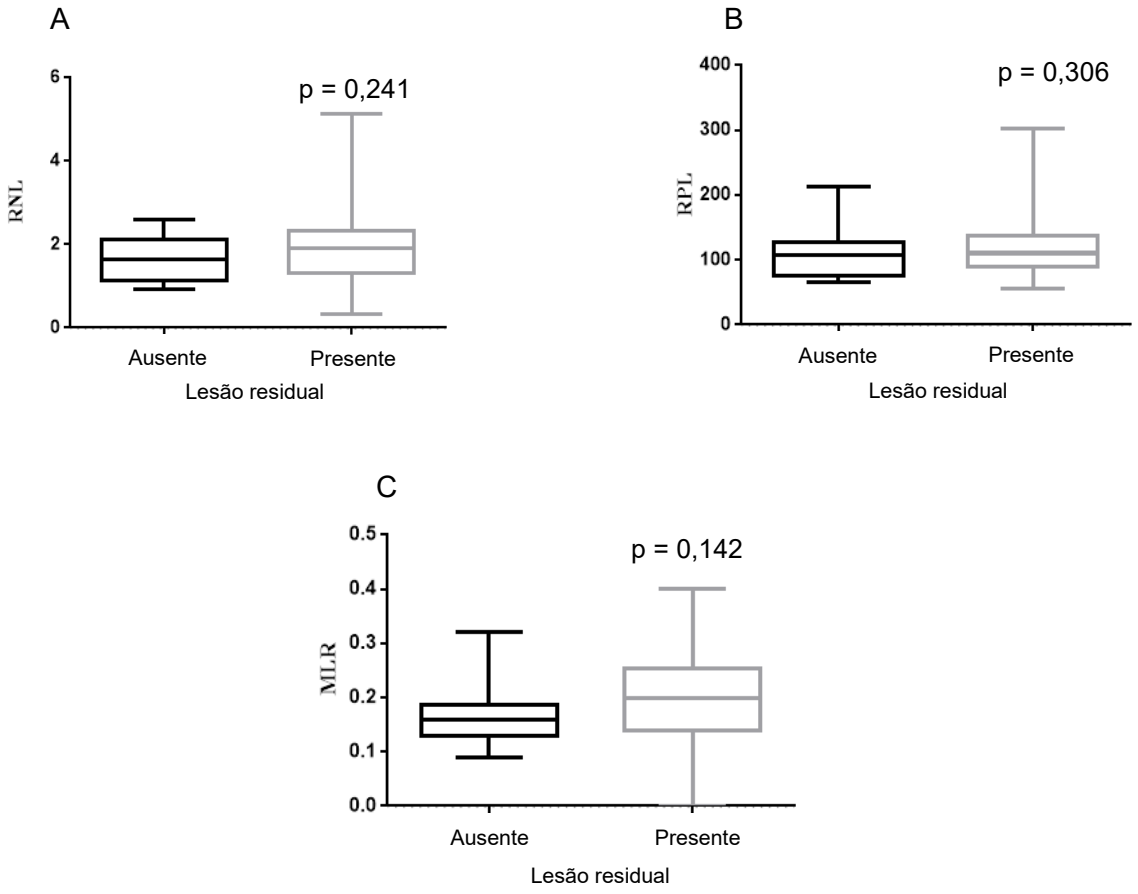
Figura 9: Presença ou ausência de lesão na peça cirúrgica e dosagens de citocinas vaginais: (A) IL-1; (B) IL-6; (C) IL-8; (D) IL-10; (E) IL-12; F (TNF alfa).





Fonte: Elaboração própria, 2026.

Figura 10: Presença ou ausência de lesão na peça cirúrgica e parâmetros do hemograma: (A) RNL; (B) RPL; (C) RML.



Fonte: Elaboração própria, 2026.

Foram avaliados através de análise multivariada os parâmetros idade, tabagismo, uso de estrógeno, e valores de IL-1 na secreção vaginal, conforme disposto na Tabela 6.

Tabela 6 - Análise multivariada das variáveis idade, tabagismo, uso de estrógeno e nível vaginal de IL-1, considerando a presença de lesão residual (NIC de alto grau) na peça cirúrgica.

Variáveis	Análise Multivariada	
	OR(95%CI)	valor p
Idade(> 30 anos ou ≤30 anos)	3,164 (0,412 – 24,315	0,268
Tabagismo (sim *vs* não)	2,863 (0,232-35,401)	0,412
Uso de estrógeno (sim *vs* não)	2,263 (0,276-18,553)	0,447
IL-1 vaginal (≤ 490.77 *vs* >490.77)	0,115 (0,017-0,773)	0,026

Fonte: Elaboração própria, 2026.

6.5 TESTE DO PROTÓTIPO DE COLPOSCÓPIO DE BAIXO CUSTO

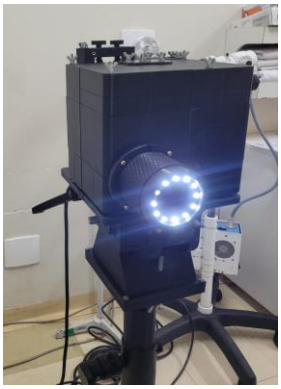
O protótipo em teste é composto por peças em sua maioria impressas em impressora 3D. Seus componentes consistem em um arcabouço de apoio com tripé e rodízios, suporte para posicionamento de um smartphone, sistema de iluminação com *Light Emitting Diode* (LED), espelhos internos para direcionamento da imagem e lentes objetivas para magnificação. Nos primeiros testes com o protótipo, este foi utilizado na obtenção de imagens e observou-se certa instabilidade da estrutura e algumas dificuldades em ajustar o foco para as imagens, sendo feitas em seguida melhorias para resolução desses problemas. Em teste posterior, solucionadas as questões iniciais, notou-se necessidade de melhora do sistema de iluminação, a qual se mostrou mais difusa do que o ideal. O protótipo conta com iluminação por LED, disposta na parte

externa do tubo de lentes (Figura 11). Esta disposição faz com que a luz seja mais difusa do que o ideal para focar no colo do útero.

Apesar de ainda haver necessidade de aprimoramento do aparelho, seu manuseio mostrou-se relativamente fácil, seu transporte não apresentou dificuldades, a obtenção de imagens com aumento de 10 vezes foi efetiva com boa focalização, apesar de ser necessária iluminação auxiliar. Três pacientes foram examinadas com o protótipo, após terem passado pelo exame com colposcópio convencional. Não houve queixas das pacientes quanto a diferenças entre o exame feito com o aparelho convencional e o protótipo, referentes a desconforto.

.

Figura 11: Protótipo de colposcópio: fonte de luz



Fonte: Elaboração própria, 2025.

7 DISCUSSÃO

As características epidemiológicas de pacientes com lesões precursoras do colo do útero encontradas nos resultados deste estudo são condizentes com achados já bem estabelecidos pela literatura. A idade das pacientes do estudo (18 a 68 anos, com média de 37,2 anos, mediana de 35 anos e desvio padrão de 11,1) foi, na maioria dos casos, de mais de 30 anos (72,7% das pacientes). Sabe-se que a idade influencia o desenvolvimento de lesões do colo do útero através de complexas interações com a composição do microbioma e status hormonal, envolvendo também fatores comportamentais e imunológicos. Já foi demonstrada associação da idade maior que 35 anos com distintos padrões de resposta imune, ligados também ao uso prolongado de contraceptivos orais, tabagismo e coinfecções (Silva et al., 2022). A influência da idade na prevalência e na progressão das lesões cervicais pode também ser explicada pelo tempo de latência do HPV, causando modificações histológicas nas mulheres mais velhas (Bezerra et al., 2005).

Estudos recentes confirmam que a idade precoce de iniciação sexual, em um período de imaturidade cervical, representa um fator de risco particularmente importante para lesões intraepiteliais escamosas cervicais (Sun et al., 2025). Mulheres que iniciam a atividade sexual antes dos 18 anos, e principalmente aquelas que o fazem próximo à idade da menarca, têm aumento significativo do risco de desenvolver câncer do colo do útero (Miranda-Falconi et al., 2024). Neste estudo, a idade de sexarca das pacientes com lesões precursoras de câncer do colo do útero (10 a 39 anos, com média de 16 anos, desvio padrão de 3,5 anos e mediana de 16 anos) mostrou-se concordante com estas referências.

O tabagismo é um dos mais importantes fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento e a progressão de lesões cervicais, e seus efeitos abrangem múltiplos mecanismos biológicos que facilitam a carcinogênese (Egawa et al., 2023). Carcinógenos presentes no tabaco acumulam-se no muco cervical, interagem com oncogenes e causam danos ao DNA (Gardella et al., 2023). A influência do tabagismo na função imune inclui redução da atividade de células natural killer, diminuição da contagem de linfócitos CD4+ e células de *Langerhans* no ambiente cervical, suprimindo

a resposta imune necessária para o clearance viral, o que promove maiores taxas de aquisição de HPV e sua persistência (Maehama et al., 2023).

Na análise multivariada feita no presente estudo, a associação do tabagismo com a persistência de lesão de alto grau na peça cirúrgica mostrou OR de 2,863, com intervalo de confiança de 0,232-35,401 e valor p de 0,412, o que não nos permitiu classificar o tabagismo como fator independente associado à presença de lesão residual na peça cirúrgica. Pode-se atribuir este achado ao fato de as pacientes terem sido classificadas apenas como tabagistas ou não tabagistas no momento do questionamento, não levando em conta o passado de tabagismo. Além disso, não foram avaliados carga tabágica, tempo de exposição nem o tabagismo passivo. Estas informações seriam importantes, pois sabe-se que, como demonstrado em estudos recentes, há um padrão dose-resposta entre o tabagismo e as lesões cervicais. Mulheres que fumam 18 ou mais cigarros por dia e aquelas que fumam há mais de 8 anos têm risco significativamente maior para lesões cervicais de alto grau (Sun et al., 2022), e o consumo de 13 anos/maço ou mais associa-se a risco mais alto de anormalidades na histopatologia endocervical (Kayar et al., 2025). Metanálises já mostraram também que o tabagismo passivo aumenta o risco de câncer do colo do útero (Maehama et al., 2023). Outro fator a se levar em consideração é que as pacientes avaliadas no estudo foram aconselhadas, durante o acompanhamento ambulatorial, a interromper o tabagismo, mas não foi avaliado o número de pacientes que efetivamente parou de fumar, e sabe-se que o risco de lesões cervicais associado ao tabagismo começa a declinar linearmente após a cessação do hábito (Malevolti et al., 2022).

O microambiente inflamatório cervicovaginal mostra padrões distintos na ausência ou presença de lesão cervical e em diferentes estágios de progressão destas lesões e, desta forma, interleucinas inflamatórias são importantes biomarcadores para o risco de severidade e de progressão de lesões precursoras do câncer do colo do útero. A carcinogênese dos vírus HPV de alto risco associa-se intimamente à inflamação local e às concentrações elevadas de determinadas interleucinas na secreção vaginal (Grinceviciene et al., 2024).

Encontramos, no presente estudo, resultados condizentes com estas evidências: a dosagem de IL-1 na secreção vaginal das pacientes mostrou-se como um fator

independente associado à presença de lesão de alto grau nas peças cirúrgicas, com valores de p de 0,026 (valor de corte ≤490.77). Para as demais citocinas avaliadas em nosso estudo (IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 e TNF alfa), não foi possível estabelecer associações com a presença ou ausência de lesão residual. Estudos posteriores podem ser úteis para robustecer estas associações e, eventualmente, colaborar no desenvolvimento de ferramentas de cálculo que incluam scores de citocinas e que contribuam no aperfeiçoamento do diagnóstico e na determinação de prognóstico das lesões cervicais como já proposto por Lasche et al. em 2022 e por Li et al. em 2019. Os trabalhos destes autores demonstraram associação negativa dos níveis de IL-2 e positiva dos níveis de IL-¨6 com a severidade de lesões cervicais, e propuseram escores de citocinas combinando estes marcadores que tiveram uma boa performance na previsão do risco de pacientes com HPV desenvolverem lesões de alto grau.

Estudos já demonstraram associação entre níveis de IL-1 na secreção vaginal e presença de lesões cervicais de alto grau. O trabalho de Zhou el al. (2021), mostrou que pacientes com NIC apresentavam níveis mais altos tanto de IL-1α quanto de IL-1β na secreção vaginal, comparados aos de pessoas sem lesões. Behbakht et al. (2002) sugeriram que a resposta inflamatória a NIC no microambiente cervical inclui, além de IL-1, níveis elevados de IL-6, IL-8 e TNF- α. Já Kang et al. (2007) demonstraram níveis elevados de IL-1 cervicovaginal em pacientes com câncer cervical. Porém, resultados deste mesmo estudo mostram que a relação entre níveis de IL-1 e severidade de doença cervical parece não ser linear, pois pacientes com IL-1 mais alta apresentaram mais frequentemente lesões de baixo grau do que lesões de alto grau e carcinoma cervical. Mantoani et al. (2024) relataram que níveis mais altos de IL-1 devem ser valorizados, especialmente em pacientes com NIC II/ III, com área de lesão colposcópica acima de 1 cm^2. Assim, a complexidade das ações da IL-1 nos permite compreender a diversidade de conclusões em estudos nas NIC e câncer cervical.

Aumento progressivo de níveis de IL-6 correspondendo à severidade de lesões cervicais também já foi demonstrada em pesquisas, com níveis mais elevados em pacientes com NICIII comparadas a pacientes sem lesão (Morgan et al., 2019) e em pacientes com câncer cervical comparadas àquelas sem câncer (Li et al., 2023). No entanto, a relação entre níveis de IL-6 e lesões causadas pelo HPV também é complexa,

pois estudos mostraram níveis mais altos de IL-6 em pacientes com testes negativos para HPV do que naquelas com testes positivos para o vírus (Bonin-Jacob et al., 2021) e considerável variação na expressão de IL-6 nas pacientes com NICIII, que Morgan et al. (2019) classifica em IL-6 *high* (45% das amostras com NICIII) e IL-6 *low* (55% destas amostras).

O desenvolvimento de scores inflamatórios tem sido pesquisado para avaliar conjuntamente citocinas como IL-1α, IL-1β, IL-8 e TNFα na secreção vaginal (Laniewski et al., 2020), atribuindo uma pontuação à paciente conforme os níveis de cada citocina. Esta pode ser uma abordagem de avaliação mais ampla para a inflamação no ambiente cervicovaginal do que a análise de cada citocina isoladamente, reduzindo o impacto de fatores confundidores como a presença de vaginose bacteriana, infecção por vírus do Herpes Simples 2 ou por *Trichomonas vaginalis*, ectopia glandular e tabagismo (Chiu et al., 2025; Kyongo et al., 2015; Lieberman et al., 2007) , possibilitando comparações entre diferentes estudos e colaborando na compreensão de resultados aparentemente discordantes entre eles.

Não encontramos estudos publicados que abordem a relação entre os níveis de IL-1 na secreção vaginal e a presença ou ausência de lesão na peça cirúrgica de tratamento de lesões precursoras, como feito no presente trabalho. Estudos futuros aprofundando estas relações podem ser importantes para um potencial uso de dosagens destes biomarcadores como ferramentas de rastreio e monitoração das lesões cervicais.

Quanto aos parâmetros de hemograma avaliados, este estudo não mostrou correlação entre estes e a persistência de lesão residual de alto grau. Estudos anteriores já demonstraram associação de razões de células sanguíneas com a progressão de lesões cervicais precursoras para o câncer invasivo. Szabo e colaboradores, em um trabalho recente de 2025, mostraram valores mais altos desta relação no carcinoma invasor em comparação a lesões cervicais de baixo grau. Porém, não encontramos estudos que avaliassem essa associação específica com a ausência de lesão residual de alto grau após procedimento cirúrgico, como feito no presente trabalho.

A razão plaqueta/linfócito, em particular, tem sido estudada em associação com o câncer cervical, mostrando valores significativamente mais altos em comparação a lesões pré-invasivas (Kose et al., 2015). Porém, em nosso estudo, não foi demonstrada

associação dos valores deste parâmetro (plaqueta/linfócito) com a persistência de lesões nas peças cirúrgicas. Podemos conjecturar que as discrepâncias seriam maiores comparando lesões precursoras ao câncer do que comparando grupos de lesões precursoras que persistiram ou regrediram.

Os índices inflamatórios têm sido extensamente estudados e vem sendo demonstrada forte associação destes parâmetros com a persistência versus *clearance* do vírus HPV (Bilir e colaboradores, em trabalho de 2022, reportaram valores significativamente mais altos de RNL, RPL e RML em pacientes com persistência da infecção) e com a progressão de lesões de baixo grau para as de alto grau e para invasão (Tas et al., 2019).

Os achados mostrando forte ligação entre progressão de doença e atividade inflamatória sistêmica encorajam a investigação aprofundada do uso de tais marcadores para auxiliar na detecção de lesões e para avaliar prognóstico e planejar o tratamento e seguimento das pacientes. Os marcadores de inflamação sistêmica, particularmente as razões entre contagens de células sanguíneas, são de baixo custo, fácil execução e com implementação clínica altamente prática, o que os torna especialmente atrativos como auxiliares na assistência de pacientes com lesões precursoras ou mesmo invasivas cervicais. Ainda não há respaldo suficiente para implementar estas análises na prática, mas acreditamos ser promissor o seu uso futuro, após estudos mais aprofundados, notadamente se associados a múltiplos aspectos adicionais referentes à lesão em si (como a aferição da área) e à paciente (como o tabagismo, a idade, o uso de estrogênio). Um algoritmo que combine todos estes parâmetros, atribuindo pesos específicos a cada um, poderia ser uma importante ferramenta para sofisticar a avaliação prognóstica e individualizar a análise de riscos e é altamente merecedor de estudos futuros mais aprofundados.

Nas peças cirúrgicas obtidas após CAF, conização ou histerectomia, observamos confirmação de NIC II ou NIC III em 65 casos (84,4% das pacientes que passaram por tratamento cirúrgico) e ausência de lesão ou NIC I/HPV em 12 pacientes (15,6% das que passaram por tratamento cirúrgico). Encontramos na literatura relatos de ausência de lesão residual após cirurgia em pacientes com lesão de alto grau confirmada por biópsia variando entre 13 e 30% dos casos (Poomtavorn et al., 2019, Ryu et al., 2010,

Li et al., 2009).

As hipóteses para explicar esse fenômeno incluem a possibilidade de exérese total da lesão na biópsia guiada por colposcopia e a falha do procedimento cirúrgico em retirar ou da análise histopatológica em detectar lesão na peça cirúrgica, mas a hipótese que mais nos interessa aborda a ação da imunidade local causando regressão da lesão.

Este estudo não mostrou correlação entre área das lesões à colposcopia e presença ou ausência de lesão na peça cirúrgica, diferentemente de estudos como os de Mantoani et al. (2021) e Jarmulowicz et al. (1989). Podemos inferir, então, que mesmo lesões mais extensas podem ter regredido, enquanto lesões com áreas menores podem persistir. Isso evidencia ainda mais a importância da ação do sistema imunológico e a necessidade de estudos mais aprofundados a respeito dos padrões de citocinas vaginais e sua influência na regressão de lesões cervicais precursoras de câncer.

Deslindar os fatores que influenciam a possível regressão de lesões de alto grau (tamanho da lesão, marcadores inflamatórios sistêmicos e locais, fatores ligados às pacientes e aos genótipos de HPV) deve ser alvo de estudos futuros, cuja importância se fundamenta na busca por tratamentos menos invasivos, com menores custos e menos impactos sobre o futuro reprodutivo das pacientes afetadas (que são, em grande parte, jovens) e que ainda assim mantenham alta efetividade na prevenção do câncer cervical. Estudar as taxas de recorrência de lesões de alto grau após conização ou CAF negativa (Viveros-Carreño et al., 2024), neste contexto, mostra-se também necessário.

A principal limitação do nosso estudo é a inclusão, em conjunto, de pacientes com NIC II e NIC III, visto que a NIC II poderia apresentar um prognóstico mais favorável do que a NIC III, com diferente resposta imunológica. Por outro lado, até onde sabemos, não existem estudos na literatura que avaliem, simultaneamente, a influência de citocinas e proporções de hemograma na presença ou ausência de lesões residuais em espécimes cirúrgicos de excisão da zona de transformação, o que é um ponto forte de nosso estudo.

Os testes com o protótipo de colposcópio de baixo custo mostraram que o modelo, em desenvolvimento, ainda não se adequa perfeitamente ao uso clínico e precisa de ajustes em sua estrutura de iluminação para que os testes possam prosseguir.

Encontramos na literatura recente trabalhos com modelos portáteis de colposcópio, como o estudo de Natarajan e colaboradores, de 2022, que avaliou os modelos Gynocular®, Gynius, de fabricação Sueca, e Pocket® transvaginal colposcope, desenvolvido pela Duke University, nos Estados Unidos (Figura 12), e considerou a performance destes aparelhos similar à do colposcópio tradicional. Estes modelos, apesar de portáteis (o que pode ser muito útil no cenário brasileiro, com muitas localidades de difícil acesso), não são de baixo custo e são, portanto, pouco acessíveis para o uso em nosso SUS. Assim, reitera-se a importância de prosseguirmos os estudos para desenvolvimento de um colposcópio brasileiro, simplificado, mas ainda assim eficaz, e de baixo custo, pois as dificuldades no acesso à colposcopia perduram como um grande desafio e um obstáculo na erradicação do câncer de colo de útero no Brasil.

Figura 12 - Modelos portáteis de colposcópio



Fonte: https://www.medicalexpo.com/pt/prod/gynius-plus e https://globalhealth.duke.edu/

Nota: A) Gynocular™, fabricado por Gynius Plus,Suécia

B) Gynocular™, acoplado a tripé de suporte e acoplado a smartphone

C) Pocket colposcope, Duke University. O tablet mostra imagem de um modelo plástico de cérvix

8 CONCLUSÃO

A área colposcópica das lesões não mostrou associação com a presença ou ausência de lesão residual de alto grau em peças cirúrgicas de pacientes tratadas por NIC II e III. Os níveis de IL-1 na secreção vaginal são mais elevados em pacientes sem lesões residuais de alto grau na peça cirúrgica, e essa citocina permanece como fator independente na análise multivariada. O estudo da resposta imune e inflamatória local e sistêmica é importante para um manejo mais conservador das lesões intraepiteliais de alto grau no futuro. Novos testes do protótipo de colposcópio de baixo custo são necessários para torná-lo viável e efetivo na prática clínica.

9 REFERÊNCIAS

ACOG, 2020. **Updated Guidelines for Management of Cervical Cancer Screening Abnormalities**. Disponível em: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/10/updated-guidelines-for-management-of-cervical-cancer-screening-abnormalities>. Acesso em: 31 dez. 2025.

ARBYN, M. et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 337, p. a1284, 18 set. 2008.

AUSTRALIAN INSTITUTE OF HEALTH AND WELFARE. National Cervical Screening Program: Guidelines for the management of screen-detected abnormalities, screening in specific populations and investigation of abnormal vaginal bleeding. Cancer Council, Australia. Atualizada em julho de 2024. Válida a partir de abril de 2005. Disponível em: https://www.cancer.org.au/clinical-guidelines/cervical-cancer/cervical-cancer-screening. Acesso em: 23 de novembro de 2025.

BEHBAKHT, K. et al. Role of the vaginal microbiological ecosystem and cytokine profile in the promotion of cervical dysplasia: a case-control study. **Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology**, v. 10, n. 4, p. 181–186, 2002.

BEKOS, C. et al. Influence of age on histologic outcome of cervical intraepithelial neoplasia during observational management: results from large cohort, systematic review, meta-analysis. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 6383, 23 abr. 2018.

BEZERRA, S. J. S. et al. Perfil de mulheres portadoras de lesões cervicais por HPV quanto aos fatores de risco para câncer de colo uterino. **DST**, v. 17, n. 2, 1 jul. 2005.

BHADELIA, A. Evidence for the path to cervical cancer elimination. **The Lancet Global Health**, v. 8, n. 2, p. e155–e156, fev. 2020.

BIFULCO, M. Nobel laureate Harald zur Hausen passed. He was the first to discover the HPV-cervical cancer link. **Journal of Medical Virology**, v. 95, n. 8, p. e28982, ago. 2023.

BILIR, F. et al. Prognostic value of systemic inflammation response index in patients with persistent human papilloma virus infection. **Ginekologia Polska**, v. 93, n. 9, p. 705–709, 30 set. 2022.

BONELLO, K.; BLUNDELL, R. The Role of the Human Papillomavirus (HPV) in Cervical Cancer: A Review about HPV-Induced Carcinogenesis and Its Epidemiology, Diagnosis, Management and Prevention. **International Journal of Medical Students**, v. 4, n. 1, p. 26–32, 30 abr. 2016.

BONIN-JACOB, C. M. et al. IL-6 and IL-10 in the serum and exfoliated cervical cells of patients infected with high-risk human papillomavirus. **PLoS ONE**, v. 16, n. 3, p. e0248639, 22 mar. 2021.

BORNSTEIN, J. et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. **Obstetrics and Gynecology**, v. 120, n. 1, p. 166–172, jul. 2012.

BOUVARD, V. et al. A review of human carcinogens—Part B: biological agents. **The Lancet Oncology**, v. 10, n. 4, p. 321–322, abr. 2009.

BRASIL**, Ministério da Saúde**. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2024/prt0003_08_03_2024.html>. Acesso em: 18 nov. 2025.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Testagem Molecular para Detecção de HPV e rastreamento do câncer do colo do útero — Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC**. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/testagem-molecular-para-deteccao-de-hpv-e-rastreamento-do-cancer-do-colo-do-utero/view>. Acesso em: 23 nov. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SECTICS-MS Nº 3, de 7 de março de 2024 — Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Incorpora, no âmbito do SUS, os testes moleculares para detecção de HPV oncogênico para o rastreamento do câncer de colo de útero em população de risco padrão e conforme as Diretrizes do Ministério da Saúde. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, n. 47, p. 73, 08 mar. 2024.

BRUNO, M. T. et al. CIN2 in the Era of Risk-Based Management and HPV Vaccination: Epidemiology, Natural History and Guidelines. **Diagnostics**, v. 15, n. 19, p. 2512, 2 out. 2025.

BUSS, L. F. et al. Access to colposcopy in the State of São Paulo, Brazil: probabilistic linkage study of administrative data. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 38, n. 1, p. e00304820, 2022.

CAMPANER, A.; FERNANDES, G. Evaluation of 1,030,482 Cervical Smear Results in Brazilian Population. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 24, n. 3, p. 867–872, 1 mar. 2023.

CÂNCER, I. N. DE. **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, RJ: Instituto Nacional De Câncer, 2023.

CHIU, S.-F. et al. Interactions between bacterial vaginosis-associated microbiota and Trichomonas vaginalis modulate parasite-induced pathogenicity and host immune responses. **Parasites & Vectors**, v. 18, n. 1, p. 346, 14 ago. 2025.

CORRÊA, F. M. et al. Cervical cancer screening, treatment and prophylaxis in Brazil: Current and future perspectives for cervical cancer elimination. **Frontiers in Medicine**, v. 9, p. 945621, 24 ago. 2022.

DA SILVA, A. P. et al. IL-10 and TNF-α genes polymorphisms and the development of cervical lesions and cervical adenocarcinoma: a case-control study. **Conjecturas**, v. 22, n. 1, p. 1274–1286, 3 fev. 2022.

DEMARCO, M. et al. A study of type-specific HPV natural history and implications for contemporary cervical cancer screening programs. **EClinicalMedicine**, v. 22, p. 100293, maio 2020.

DEMARCO, M. et al. Contribution of Etiologic Cofactors to CIN3+ Risk Among Women With Human Papillomavirus-Positive Screening Test Results. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, v. 26, n. 2, p. 127–134, 1 abr. 2022.

DOMINONI, M. et al. The Role of Neutrophil-Lymphocytes Ratio in the Prognosis of CIN2+ Recurrence after Excisional Treatment. **Gynecologic and Obstetric Investigation**, v. 89, n. 4, p. 295–303, 2024.

EGAWA, N. Papillomaviruses and cancer: commonalities and differences in HPV carcinogenesis at different sites of the body. **International Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 8, p. 956–964, 1 ago. 2023.

ESPINOSA, H. R. Periodicidade e faixa etária no exame de prevenção de câncer cérvico-uterino. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 35, n. 1/2, p. 49–54, 1989.

GARDELLA, B. et al. Risk Analysis Stratification of CIN 2+ Development in a Cohort of Women Living with HIV with Negative Pap Smear and HR-HPV Test during a Long-Term Follow-Up. **Vaccines**, v. 11, n. 2, p. 265, 26 jan. 2023.

Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer As a Public Health Problem. 1st ed ed. Geneva: World Health Organization, 2020.

GÓES, E. F. et al. The intersection of race/ethnicity and socioeconomic status: inequalities in breast and cervical cancer mortality in 20,665,005 adult women from the 100 Million Brazilian Cohort. **Ethnicity & Health**, v. 29, n. 1, p. 46–61, 2 jan. 2024.

GRINCEVIČIENĖ, S. et al. Aerobic vaginitis is associated with carbonic anhydrase IX in cervical intraepithelial neoplasia. **Scientific Reports**, 14:8789, 2024. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-57427-x>. Acesso em: 31 dez. 2025.

GUO, Y. et al. Absence of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in conization specimens from patients with colposcopic biopsy-confirmed high-grade cervical intraepithelial neoplasia: Retrospective study of 1695 cases. **Frontiers in Oncology**, v. 12, p. 980884, 2022.

HAUSEN, H. ZUR. Papillomavirus infections — a major cause of human cancers. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer**, v. 1288, n. 2, p. F55–F78, 9 out. 1996.

HUANG, H. et al. Prognostic Value of Preoperative Systemic Immune-Inflammation Index in Patients with Cervical Cancer. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 3284, 1 mar. 2019.

IARC (2022). Cervical cancer screening. IARC Handb Cancer Prev. 18:1–456. Available from: https://publications.iarc.fr/604.

INCA. **Atlas On-line de Mortalidade**, 2023. Acessado em 15/11/25 e disponível em https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb

INCA. **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero, 2016**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/diretrizes-brasileiras-para-o-rastreamento-do-cancer-do-colo-do-utero>. Acesso em: 23 nov. 2025.

INCA. **Incidência do Câncer no Brasil, 2026**. Acessado em 16/02/2026 e disponível em https://ninho.inca.gov.br/jspui/bitstream/123456789/17914/1/Estima2026_completo%20%281%29.pdf

INSINGA, R. P.; DASBACH, E. J.; ELBASHA, E. H. Epidemiologic natural history and clinical management of Human Papillomavirus (HPV) Disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model. **BMC Infectious Diseases**, v. 9, n. 1, p. 119, dez. 2009.

JARMULOWICZ, M. R. et al. 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, set. 1989.

JI, L.; CHEN, M.; YAO, L. Strategies to eliminate cervical cancer in China. **Frontiers in Oncology**, v. 13, p. 1105468, 2023.

JIN, G. et al. Pregnancy outcome following loop electrosurgical excision procedure (LEEP) a systematic review and meta-analysis. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 289, n. 1, p. 85–99, jan. 2014.

KANG, S. et al. Interleukin-1 Beta -511 Polymorphism and Risk of Cervical Cancer. **Journal of Korean Medical Science**, v. 22, n. 1, p. 110–113, fev. 2007.

KAYAR, İ. et al. Impact of Smoking on Cervical Histopathological Changes in High-Risk HPV-Positive Women: A Matched Case–Control Study. **Medicina**, v. 61, n. 2, p. 235, 28 jan. 2025.

KOBAYASHI, O. et al. Immunotherapy that leverages HPV-specific immune responses for precancer lesions of cervical cancer. **Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 63, n. 1, p. 22–28, jan. 2024.

KOSE, M. et al. Could the Platelet-to-Lymphocyte Ratio be a Novel Marker for Predicting Invasiveness of Cervical Pathologies? **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 16, n. 3, p. 923–926, 4 mar. 2015.

KUSAKABE, M. et al. Carcinogenesis and management of human papillomavirus-associated cervical cancer. **International Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 8, p. 965–974, ago. 2023.

KYONGO, J. K. et al. Cross-Sectional Analysis of Selected Genital Tract Immunological Markers and Molecular Vaginal Microbiota in Sub-Saharan African Women, with Relevance to HIV Risk and Prevention. **Clinical and vaccine immunology: CVI**, v. 22, n. 5, p. 526–538, maio 2015.

KYRGIOU, M. et al. Cervical screening: ESGO-EFC position paper of the European Society of Gynaecologic Oncology (ESGO) and the European Federation of Colposcopy (EFC). **British Journal of Cancer**, v. 123, n. 4, p. 510–517, 18 ago. 2020.

KYRGIOU, M. et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, v. 367, n. 9509, p. 489–498, fev. 2006.

ŁANIEWSKI, P. et al. Vaginal microbiota, genital inflammation, and neoplasia impact immune checkpoint protein profiles in the cervicovaginal microenvironment. **NPJ precision oncology**, v. 4, p. 22, 2020.

LÄSCHE, M.; GALLWAS, J.; GRÜNDKER, C. Like Brothers in Arms: How Hormonal Stimuli and Changes in the Metabolism Signaling Cooperate, Leading HPV Infection to Drive the Onset of Cervical Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 9, p. 5050, 2 maio 2022.

LE GROS, G. et al. Generation of interleukin 4 (IL-4)-producing cells in vivo and in vitro: IL-2 and IL-4 are required for in vitro generation of IL-4-producing cells. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 172, n. 3, p. 921–929, 1 set. 1990.

LI, B. et al. The value of cytokine levels in triage and risk prediction for women with persistent high-risk human papilloma virus infection of the cervix. **Infectious Agents and Cancer**, v. 14, n. 1, p. 16, 28 jun. 2019.

LI, X. et al. The Cervicovaginal Expression Level of Interleukin-6 Can be a Prediction Factor for Cervical Intraepithelial Neoplasias and Cervical Cancer: A Prospective Cohort Study. **Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology**, v. 50, n. 11, p. 239, 22 nov. 2023.

LI, ZG, et al. Three-step versus “see-and-treat” approach in women with high-grade squamous intraepithelial lesions in a low-resource country. **Int J Gynaecol Obstet,** v. 106, p. 202-5, 2009.

LIEBERMAN, J. A. et al. Determination of cytokine protein levels in cervical mucus samples from young women by a multiplex immunoassay method and assessment of correlates. **Clinical and vaccine immunology: CVI**, v. 15, n. 1, p. 49–54, jan. 2008.

LIN, W. et al. The disease stage-associated imbalance of Th1/Th2 and Th17/Treg in uterine cervical cancer patients and their recovery with the reduction of tumor burden. **BMC Women’s Health**, v. 20, n. 1, p. 126, dez. 2020.

LIU, G. et al. Expression analysis of cytokines IL-5, IL-6, IL-8, IL-17 and VEGF in breast cancer patients. **Frontiers in Oncology**, v. 12, p. 1019247, 1 dez. 2022.

LONG, D.-L.; SONG, H.-L.; QU, P.-P. Cytokines profiles in cervical mucosa in patients with cervical high-risk human papillomavirus infection. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 15, n. 05, p. 719–725, 31 maio 2021.

LUIZ, O. D. C. et al. Iniquidade racial na mortalidade por câncer de colo de útero no Brasil: estudo de séries temporais de 2002 a 2021. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 29, n. 3, p. e05202023, 2024.

MA, S. et al. Cervical cancer burden and trends in China, 2000–2020: Asia-Pacific international comparisons and insights for elimination goals. **Cancer Biology & Medicine**, p. 1017–1035, 6 out. 2025.

MAEHAMA, T. et al. Chemical Peeling Therapy Using Phenol for the Cervico-Vaginal Intraepithelial Neoplasia. Viruses, v. 15, n. 11, p. 2219, 7 nov. 2023.

MALEVOLTI, M. C. et al. Dose-risk relationships between cigarette smoking and cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Cancer Prevention**, v. 32, n. 2, p. 171–183, mar. 2023.

MANTOANI, P. et al. High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia: Impact of Colposcopic Lesion Area on Systemic Immune Responses. **International Journal of Women’s Health**, v. Volume 17, p. 345–353, fev. 2025.

MANTOANI, P. T. S. et al. Association of lesion area measured by colposcopy and cervical neoplasia. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 42, n. 2, p. 306–309, 17 fev. 2022.

MANTOANI, P. T. S. et al. Association of lesion area measured by colposcopy and cervical neoplasia. **Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology**, v. 42, n. 2, p. 306–309, fev. 2022.

MANTOANI, P. T. S. et al. CIN Extension at Colposcopy: Relation to Treatment and Blood Parameters. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, v. 44, n. 3, p. 255–260, 1 mar. 2022.

MARTIN-HIRSCH, P. P. et al. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 6, p. CD001318, 16 jun. 2010.

MARTINS, L. F. L. et al. Perfil Epidemiológico da Incidência de Câncer no Brasil e Regiões: Estimativas para o Triênio 2026-2028. **Revista Brasileira de Cancerologia**, *[S. l.]*, v. 72, n. 2, p. e–025587, 2026. Disponível em: https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/5587. Acesso em: 18 fev. 2026.

MEIRA, K. C. et al. Analysis of the effects of the age-period-birth cohort on cervical cancer mortality in the Brazilian Northeast. **PLOS ONE**, v. 15, n. 2, p. e0226258, 19 fev. 2020.

MIRANDA-FALCONI, P. et al. Pioneering molecular screening for cervical precursor lesions and cervical cancer in sera. **Frontiers in Oncology**, v. 14, p. 1483882, 14 nov. 2024.

MOORE, K. W. et al. Interleukin-10 and the Interleukin-10 Receptor. **Annual Review of Immunology**, v. 19, n. 1, p. 683–765, abr. 2001.

MORABIA, A. Should an epidemiologist also have been awarded the 2008 Nobel Prize in Medicine? **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 63, n. 3, p. 177–178, mar. 2009.

MORGAN, E. L.; MACDONALD, A. Autocrine STAT3 activation in HPV positive cervical cancer through a virus-driven Rac1—NFκB—IL-6 signalling axis. **PLOS Pathogens**, v. 15, n. 6, p. 1–37, jun. 2019.

MOSMANN, T. R. et al. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. **Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)**, v. 136, n. 7, p. 2348–2357, 1 abr. 1986.

MOTOYAMA, S. et al. The role of human papilloma virus in the molecular biology of cervical carcinogenesis. **The Kobe Journal of Medical Sciences**, v. 50, n. 1–2, p. 9–19, jan. 2004.

MUÑOZ, N. et al. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. **Vaccine**, v. 24 Suppl 3, p. S3/1-10, 31 ago. 2006.

MUÑOZ, N.; BOSCH, X.; KALDOR, J. M. Does human papillomavirus cause cervical cancer? The state of the epidemiological evidence. **British Journal of Cancer**, v. 57, n. 1, p. 1–5, jan. 1988.

MURPHY, K. M.; REINER, S. L. The lineage decisions of helper T cells. **Nature Reviews. Immunology**, v. 2, n. 12, p. 933–944, dez. 2002.

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

NATARAJAN, J. et al. Can portable Colposcopes Replace Standard-of-care Colposcopes? A Crossover Trial of Two Portable Colposcopes with a Standard-of-Care Video Colposcope. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 23, n. 12, p. 4013–4021, 1 dez. 2022.

NOGUEIRA RODRIGUES, A. et al. Lack of Impact of Race Alone on Cervical Cancer Survival in Brazil. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP**, v. 19, n. 5, p. 1209–1214, 26 maio 2018.

OLIVEIRA, N. P. D. DE et al. [Social inequalities in the diagnosis of cervical cancer in Brazil: a hospital-based study]. **Ciencia & Saude Coletiva**, v. 29, n. 6, p. e03872023, jun. 2024.

PERKINS, R. B. et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, v. 24, n. 2, p. 102–131, abr. 2020.

POINHO, M. et al. The Role of cf-HPV DNA as an Innovative Biomarker for Predicting the Recurrence or Persistence of Cervical Cancer. **Viruses**, v. 17, n. 3, p. 409, 13 mar. 2025.

POOMTAVORN, Y. et al. Predictors of Absent High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) in Loop Electrosurgical Excision Procedure Specimens of Patients with Colposcopic Directed Biopsy-Confirmed High-Grade CIN. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 20, n. 3, p. 849–854, 1 mar. 2019.

REN, J. et al. The development and validation of a column chart for predicting the regression risk of CIN2. **Discover Oncology**, v. 16, n. 1, p. 412, 27 mar. 2025.

REZA, S. et al. Public health concern-driven insights and response of low- and middle-income nations to the World health Organization call for cervical cancer risk eradication. **Gynecologic Oncology Reports**, v. 54, p. 101460, ago. 2024.

RIBEIRO, AC. How to improve Brazil’s cervical cancer prevention program: the MARCO project proposal. In: 35th INTERNATIONAL PAPILLOMAVIRUS CONFERENCE, 2023, Washington, D.C

RIBEIRO, C. M.; SILVA, G. A. E. Avaliação da produção de procedimentos da linha de cuidado do câncer do colo do útero no Sistema Único de Saúde do Brasil em 2015*. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 27, n. 1, mar. 2018.

RIVERO-CALLE, I. et al. TIPICO X: report of the 10th interactive infectious disease workshop on infectious diseases and vaccines. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, v. 17, n. 3, p. 759–772, 4 mar. 2021.

RODRIGUES, A. N. et al. Characteristics of patients diagnosed with cervical cancer in Brazil: preliminary results of the prospective cohort EVITA study (EVA001/LACOG 0215). **International Journal of Gynecological Cancer**, v. 32, n. 2, p. 141–146, fev. 2022.

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.

S, R.; JAYSHREE. The Immune Microenvironment in Human Papilloma Virus-Induced Cervical Lesions—Evidence for Estrogen as an Immunomodulator. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 11, 30 abr. 2021.

SCHIFFMAN, M.; CLIFFORD, G.; BUONAGURO, F. M. Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. **Infectious Agents and Cancer**, v. 4, n. 1, p. 8, dez. 2009.

SIMÕES NOMELINI, Rosekeila et al. Evaluation of cytokine immunostaining in ovarian neoplasms and endometriomas. ***Ceska gynekologie,*** v. 89, n. 5, p. 377-384, 2024.

SPENCE, A. R.; FRANCO, E. L.; FERENCZY, A. The Role of Human Papillomaviruses in Cancer. **American Journal of Cancer**, v. 4, n. 1, p. 49–64, 1 jan. 2005.

SUN, L. et al. Optimization of Cervical Cancer Screening: A Stacking-Integrated Machine Learning Algorithm Based on Demographic, Behavioral, and Clinical Factors. **Frontiers in Oncology**, v. 12, p. 821453, 2022.

SUN, Z. et al. Role of the ALK gene and PI3K/Akt/NF-κB signaling pathway in cervical cancer precancerous lesions. **Frontiers in Oncology**, v. 15, p. 1619703, 4 set. 2025.

SZABÓ, V. et al. The Lymphocyte-to-Monocyte Ratio (LMR) as a Novel Biomarker for Cervical Cancer Risk Stratification in Conization Patients. **Journal of Clinical Medicine**, v. 14, n. 17, p. 6057, 27 ago. 2025.

TAS, M. et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Discriminating Precancerous Pathologies from Cervical Cancer. **Journal of Oncology**, v. 2019, p. 1–6, 29 ago. 2019.

TEIXEIRA, J. C. et al. Transition from opportunistic cytological to organized screening program with DNA-HPV testing detected prevalent cervical cancers 10 years in advance. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 20761, 5 set. 2024.

TEIXEIRA, L. A. From gynaecology offices to screening campaigns: a brief history of cervical cancer prevention in Brazil. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 22, n. 1, p. 221–239, mar. 2015.

THULER, L. C. S.; AGUIAR, S. S. D.; BERGMANN, A. Determinantes do diagnóstico em estadio avançado do câncer do colo do útero no Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 36, n. 6, p. 237–243, jun. 2014.

TORRES, K. L. et al. Moving towards a strategy to accelerate cervical cancer elimination in a high-burden city—Lessons learned from the Amazon city of Manaus, Brazil. **PLOS ONE**, v. 16, n. 10, p. e0258539, 18 out. 2021.

VIVEROS-CARREÑO, D. et al. Recurrence After Biopsy-Confirmed Cervical High-Grade Intraepithelial Lesion Followed by Negative Conization: A Systematic Review and Meta-analysis. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, v. 28, n. 1, p. 26–31, jan. 2024.

WANG, X.; HUANG, X.; ZHANG, Y. Involvement of Human Papillomaviruses in Cervical Cancer. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, p. 2896, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer As a Public Health Problem**. 1st ed ed. Geneva: WHO, 2020. Disponível em https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Cervical Cancer Elimination Initiative: from call to action to global movement**. WHO, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/who-cervical-cancer-elimination-initiative--from-call-to-action-to-global-movement>. Acesso em: 23 nov. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention**. WHO, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>. Acesso em: 23 nov. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION; SPECIAL PROGRAMME OF RESEARCH, DEVELOPMENT, AND RESEARCH TRAINING IN HUMAN REPRODUCTION (WORLD HEALTH ORGANIZATION). **WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention**. Second edition ed. Geneva: World Health Organization, 2021.

XU, M. et al. Advances in cervical cancer: current insights and future directions. **Cancer Communications**, v. 45, n. 2, p. 77–109, fev. 2025.

ZHOU, L. et al. Global cervical cancer elimination: quantifying the status, progress, and gaps. **BMC Medicine**, v. 23, n. 1, p. 67, 4 fev. 2025.

ZHOU, Z.-W. et al. From Microbiome to Inflammation: The Key Drivers of Cervical Cancer. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, p. 767931, 15 nov. 2021

ZHU, J.; PAUL, W. E. CD4 T cells: fates, functions, and faults. **Blood**, v. 112, n. 5, p. 1557–1569, 1 set. 2008.

ZIGANSHIN, A. M. et al. Human papillomavirus: etiology, pathogenesis, role, and importance in the development of cervical cancer: A review. **Gynecology**, v. 25, n. 1, p. 17–21, 27 abr. 2023.

ZUR HAUSEN, H. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. **Current Topics in Microbiology and Immunology**, v. 78, p. 1–30, 1977.

ZUR HAUSEN, H. Papillomaviruses in human cancer. **Applied Pathology**, v. 5, n. 1, p. 19–24, 1987.

ZUR HAUSEN, H.; DE VILLIERS, E. M.; GISSMANN, L. Papillomavirus infections and human genital cancer. **Gynecologic Oncology**, v. 12, n. 2 Pt 2, p. S124-128, out. 1981.

10 ANEXO 1

Parecer do CEP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Manejo de lesão intraepitelial escamosa no Sistema Único de Saúde

Pesquisador: Rosekeila Simões Nomelini

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 37116220.0.0000.5154

Instituição Proponente: Universidade Federal do Triangulo Mineiro

Patrocinador Principal: Universidade Federal do Triangulo Mineiro
Universidade Federal de Uberlândia/ UFU/ MG
CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLOGICO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.597.976

Apresentação do Projeto:

O projeto está sendo reapresentado com o objetivo de atender pendência(s) apontada(s) no parecer nº 4.492.157.

As informações elencadas nos campos “Apresentação do Projeto”, “Objetivo da Pesquisa” e “Avaliação dos Riscos e Benefícios” foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO, de 12/02/2021) e do Projeto Detalhado (Projetocep.docx, de 12/02/2021).

Segundo os pesquisadores:

INTRODUÇÃO: "Câncer de colo uterino, lesões precursoras e a citologia cervicovaginal

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 principal é a infecção persistente pelos tipos oncogênicos de Papiloma Vírus Humano (HPV), sendo esperados aproximadamente 570 mil novos

casos por ano no mundo, 85% diagnosticados em países em desenvolvimento e 15% em países desenvolvidos. 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 6.526 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).

Inicialmente, as lesões cervicais que predispõem 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 (LSIL) é a expressão citológica da neoplasia intraepitelial grau I – NIC I, representando ação transitória do vírus HPV de forma episssomal no terço inferior do epitélio cervical próximo a membrana basal. Por conseguinte, a lesão intraepitelial de alto grau (HSIL) seria o correspondente citológico da neoplasia intraepitelial cervical graus 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 & Wilbur,2015).

As Diretrizes Brasileiras de 2011, atualizadas em 2016, recomendam a coleta de citologia cervicovaginal (Papanicolaou) como exame padrão-ouro de rastreamento do câncer de colo uterino. A conduta preconizada pelo Ministério da Saúde para as pacientes com lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) com menos de 25 anos é repetir a citologia em 3 anos, e pacientes com 25 anos ou mais devem repetir a citologia em 6 meses. No pós-tratamento de NIC de alto grau, a recomendação do Ministério da Saúde é que nos casos em que o exame histopatológico da peça cirúrgica mostrar margens livres de doença ou comprometidas por NIC I, a mulher deverá ser submetida à citologia seis e 12 meses após o procedimento. A colposcopia poderá ser realizada a critério do serviço. Após o primeiro ano, o seguimento deverá ser realizado com citologia anual até completar cinco anos do tratamento na unidade básica de saúde. Nos casos em que o exame histopatológico da peça cirúrgica mostrar qualquer uma das margens comprometidas por NIC II/III, o seguimento deverá ser feito com exame citopatológico e colposcopia semestrais nos primeiros dois anos. Após os dois primeiros anos, o seguimento deverá ser feito com a citologia anual até completar cinco anos do tratamento, na unidade básica de saúde. Em ambos os casos, após os primeiros cinco anos do tratamento a mulher deverá retornar para o rastreamento citopatológico

trienal. A história de doença intraepitelial tratada deverá ser informada no pedido do exame citopatológico. Um novo procedimento excisional estará indicado quando houver comprometimento das margens cirúrgicas por NIC II/III, seja ecto- ou endocervical, e não for possível o seguimento por questões técnicas ou da mulher. Na evidência de lesão residual ou recorrente, a mulher deverá ser conduzida da mesma forma quando da lesão inicial (Diretrizes Brasileiras do Rastreamento do câncer do colo do útero 2016).

Colposcopia

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. 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 patologias doenças do trato genital inferior e ânus. Sua associação ao exame citopatológico vem reduzindo a incidência e mortalidade do câncer cervical uterino, 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 colposcópio, que é um aparelho binocular com fonte de luz transmitida por fibra ótica 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 aceto-reagentes. 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 (Pretorios et al., 2011). 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.

HPV

Em 1976, foi mencionado o papel do HPV no condiloma e no câncer genital (Zur Hausen, 1976). Em novembro de 1991, a IARC (International Agency for Research on Cancer) e a OMS (Organização Mundial da Saúde) concluíram oficialmente, baseados em dados laboratoriais e

epidemiológicos, a associação entre HPV e câncer cervical, e que a infecção por esse vírus deveria ser considerada fator causal para o desenvolvimento do câncer cervical (Bosch et al., 1992).
A infecção persistente do trato genital feminino por subtipos oncogênicos de HPV é a principal causa de SIL (lesão intraepitelial escamosa) e carcinoma invasivo (Ho et al., 1995; Nobbenhuis et al., 1999). Contudo, a natureza da infecção por HPV limita o uso diagnóstico de testes para esse vírus porque a infecção transitória é comum entre adultos jovens (Evander et al., 1995), enquanto após os 30 anos, os tipos de HPV de alto risco tendem a persistir por mais tempo (Hildesheim et al., 1994). A presença do HPV não estabelece doença clínica e raramente persiste ou progride para doença de alto-grau.

Testes biomoleculares e infecção por Papilomavírus Humano
A captura híbrida é método largamente utilizado pela alta sensibilidade, reprodutibilidade, objetividade, facilidade e acessibilidade para a prática clínica de rotina (Cuzick et al., 1999). Essa técnica é baseada na hibridização de DNA viral de único filamento com 2 cocktails de RNA – probes que reconhecem 13 tipos de HPV de alto-risco e 5 tipos de HPV de baixo-risco. RNA/DNA-híbridos são combinados com anticorpos anti-híbridos marcados e um substrato quimioluminescente, que emite luz medida por um luminômetro. Presença ou ausência de DNA de HPV é definida de acordo com a força em unidades relativas de luz (RLU) comparada com 1pg/ml de controle positivo de DNA de HPV (Prétet et al., 2004).
A técnica de PCR permite a amplificação de sequências de ácido nucléico específico. Para amplificar a fita de DNA viral, a sequência de nucleotídeos deve ser conhecida. Com primers apropriados e condições de temperatura, a síntese de uma fita complementar procede automaticamente por ligação de nucleotídeos livres usando a enzima DNA-polimerase. Após suficiente tempo de elongação para gerar a fita complementar, a mistura pode ser quebrada a altas temperaturas (>93ºC) para separar a fita sintetizada do molde, então completando o primeiro ciclo. Cada ciclo sucessivo dobrará a quantidade de DNA, produzindo 230 vezes DNA após 30 ciclos. Após poucas horas, pequenas quantidades de DNA (nanogramas) podem ser transformadas em grandes quantidades (miligramas), que podem ser facilmente manipuladas (Hubbard, 2003).
Apesar do impacto da citologia cervicovaginal em programas de rastreamento do câncer cervical, esse método possui muitas limitações: altas taxas de falsos negativos, a natureza subjetiva do teste, a necessidade de ser repetida em intervalos frequentes, a larga variação de sensibilidade e especificidade entre os laboratórios (Denny & Wright, 2005). Algumas causas podem explicar erro

no diagnóstico de neoplasia cervical e lesões precursoras à citologia, como a falta de critérios morfológicos seguros para microinvasão, ausência de amostragem da junção escamo-colunar, e a escassez de células neoplásicas na amostra (Adad et al., 2000). Com isso, tem-se tentado encontrar alternativas para a citologia como teste de screening primário, como adjunto da citologia, no manejo do ASCUS e LSIL, e no seguimento pós-tratamento.

A maioria dos estudos mostra um valor preditivo negativo dos testes biomoleculares para HPV para a detecção de lesões de alto grau que varia de 97 a 100% (Schiffman et al., 2000; Kuhn et al., 2000; Clavel et al., 2001; Franco et al., 2003; Nomelini et al. 2007; Nomelini et al., 2012).

Em relação ao manejo de pacientes com ASCUS e LSIL, o estudo ALTS (ASCUS/LSIL Triage Study) foi um grande trial randomizado designado a avaliar diferentes métodos de manejo de pacientes com citologias mostrando ASCUS ou LSIL, em relação a três estratégias: colposcopia imediata, repetir a citologia ou realização de teste biomolecular para HPV. Kirwan & Herrington (2001) concluíram que um teste de screening combinado ofereceria a possibilidade de maior proteção ou intervalos de screening mais longos, o que reduziria o custo.

A falta de consenso nas diretrizes de manejo para mulheres com lesões cervicais menores, juntamente com novas abordagens de triagem, como a genotipagem do papilomavírus humano (HPV), exigem uma revisão das políticas de prevenção. Um estudo avaliou a relação custo-eficácia de recursos de estratégias alternativas de triagem para a prevenção do câncer cervical na Noruega. O estudo concluiu que novas aplicações do teste de HPV podem melhorar o manejo de mulheres com lesões cervicais menores (Pedersen et al., 2016). Um estudo multicêntrico avaliou o risco de progressão para lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) (NIC II - III) ou câncer invasivo em mulheres com diagnóstico histopatológico de lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) (NIC I) em até 5 anos. Foram incluídas 434 mulheres com LSIL. A progressão para HSIL histopatológico (NIC II-III) foi encontrada em um total de 32 (7,4%) casos durante 5 anos de seguimento. O diagnóstico histopatológico de NIC III foi encontrado em quatro pacientes (0,9%) e nenhum caso de câncer invasivo foi detectado. A citologia de alto grau e a presença de um teste de DNA do papilomavírus humano de alto risco positivo em 2 anos de seguimento mantiveram uma correlação significativa com o risco de progressão histopatológica para HSIL (CIN2-3) (Ciavantinni et al., 2019). Uma revisão sistemática e meta-análise foi realizada para explorar a estratégia de tratamento ideal para mulheres com células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) ou lesões epiteliais escamosas de baixo grau (LSIL) no rastreamento primário na ausência de teste de DNA do HPV. A colposcopia pode ser a primeira escolha quando a boa adesão ao seguimento não é garantida, mas pode aumentar a detecção de lesões pouco

significantes. Isso enfatiza a necessidade de um teste de triagem para distinguir mulheres que precisam de investigação diagnóstica daquelas que podem retornar ao rastreamento de rotina (Kyrgiou et al., 2017).
No pós-tratamento, testes biomoleculares para HPV negativos dois anos após o tratamento podem excluir lesão recorrente ou residual com alta probabilidade, o que pode ajudar a estabelecer um guidelines de quando retornar a paciente para os programas de rastreamento populacional. O teste negativo para HPV no pós-tratamento parece ter um alto valor preditivo (Hernádi et al., 2005; Bruhn et al., 2018). Pacientes com infecção persistente por HPV após conização por NIC III devem ser rigorosamente seguidas pelo alto risco de doença recorrente.
Para os países em desenvolvimento, é necessário uma avaliação do papel de novas tecnologias para prevenção do câncer cervical que sejam úteis no contexto da saúde. Porém, um teste positivo para HPV não implica que a mulher tenha NIC ou câncer, mas possui o risco de desenvolver estas lesões. Qualquer combinação de quaisquer testes de screening aumenta a sensibilidade, mas diminui a especificidade e aumenta o custo. Apesar de promissores, há estudos insuficientes demonstrando qual a melhor combinação. O método ideal de screening deveria ser barato, simples, ser aceitável pela população-alvo e pelos profissionais de saúde, ter alta sensibilidade e especificidade, prover um resultado imediato.
É de suma importância promover e incentivar uma utilização mais eficiente e racional dos recursos disponíveis, sem provocar alterações significativas na estrutura organizacional, mas tendo em vista a necessidade de novos métodos que melhorem a prevenção das doenças. No Brasil, os custos para testes biomoleculares de HPV são mais altos que para a citologia oncótica e colposcopia, mas é certo que ocorre uma redução para o uso em grande volume. Além disso, custos são balanceados ou reduzidos se um teste seguramente permitir aumentar os intervalos de screening. É importante ressaltar que, a partir do momento em que se melhoram as ações preventivas, mesmo que com um aumento dos gastos, por outro lado economiza-se um grande gasto posterior com o tratamento de lesões precursoras e do câncer de colo uterino, que inclui não só os gastos com a terapêutica, mas também dias perdidos de trabalho, o que no final representaria economia para o sistema e melhor qualidade de vida para as mulheres".

HIPÓTESE: "A realização de PCR para a pesquisa de HPV de alto risco oncogênico associada a um exame colposcópio com instrumento de baixo custo pode ser mais efetivo, barato e acessível no manejo de mulheres com diagnóstico citológico de lesão intraepitelial de baixo grau e no pós-tratamento de NIC II e III no Sistema Único de Saúde".

MÉTODO(S) A SER(EM) UTILIZADO(S): "Serão avaliadas prospectivamente 100 pacientes com diagnóstico de LSIL pela citologia, e 50 pacientes comindicação de tratamento excisional por NIC II ou III, que serão encaminhadas ao ambulatório de Colposcopia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFTM, de 2021 a 2023. As pacientes serão recrutadas a partir do encaminhamento de pacientes com NIC (neoplasia intraepitelial cervical) diagnosticada pelo exame de Papanicolaou nos ambulatórios de Ginecologia Geral do HC/UFTM ou de Unidades de Saúde primárias que também encaminham essas pacientes para o nosso hospital. Serão anotados dados clínicos, colposcópicos, citologia oncótica, parâmetros do hemograma e biópsia em banco de dados específico para o estudo. Os dados serão obtidos dos prontuários das pacientes. Todas as pacientes com citologia mostrando LSIL e aquelas com diagnóstico histológico confirmado de NIC II/III com indicação e cirurgia excisional (alça diatérmica, conização ou histerectomia nos casos de colo aplanado) serão submetidas a colposcopia, biópsia de colo, além de coleta do soro e secreção vaginal. Será realizada a coleta de fragmentos com a pinça de biópsia Professor Medina.

Os critérios de inclusão serão mulheres com diagnóstico citológico de LSIL e HSIL (lesão intraepitelial escamosa de alto grau) de 18 a 80 anos. Os critérios de exclusão serão gestantes, doenças que levem a imunodepressão e história anterior de lesão intraepitelial cervical.

As mulheres com diagnóstico confirmado de NIC I serão submetidas a seguimento semestral, e aquelas cujo diagnóstico histopatológico seja de NIC II e NIC III serão tratadas com excisão da lesão (alça diatérmica ou conização, ou histerectomia nos casos de colo aplanado) e seguimento semestral.

Serão realizados ELISA para a dosagem de citocinas sistêmicas e na secreção vaginal (IL2, IL5, IL6, IL8, IL10, IL12, TNF-alfa, Intérferon-gama e TGF-beta), e imuno-histoquímica para verificar a imunomarcação estromal de alfa-actina de músculo liso e proteína alfa de ativação de fibroblastos. O mesmos procedimentos serão realizados no seguimento de 6, 12, 18 e 24 meses. Os fragmentos de biópsia de colo serão armazenados em formaldeído para a realização de imuno-histoquímica e anátomo-patológico, e também em trizol para a realização de PCR para HPV.

A profissional que fará a orientação das participantes durante a coleta de amostras será a Dra. Priscila Thais Silva Mantoani.

Colposcopia, aferição da área da lesão e de outros aspectos da imagem

No momento da colposcopia, as imagens serão gravadas, direcionando os melhores locais para a adequada biópsia cervical. As imagens colposcópicas serão capturadas e arquivadas em um banco

de dados do estudo e, posteriormente, analisadas para mensuração da área da lesão. As colposcopias serão registradas e as fotos serão salvas em programa e calculada a área da lesão. E avaliados outros aspectos, como intensidade do eoutélio acetobranco e duração da acetorreatividade, dentre outros. Quando as lesões forem múltiplas, será realizado o somatório das áreas de todas as lesões, calculando-se a área total da lesão.
Todas as fotos serão registradas com o mesmo aparelho na mesma ampliação (16x). Portanto, a área da lesão calculada poderá ser comparável entre as pacientes e tem um alto nível de acurácia em relação às medidas. Haveria um erro mínimo que seria o do operador circulando a área da lesão manualmente.

Coleta de secreção vaginal, biópsia de colo e de soro para dosagem de citocinas
As pacientes selecionadas serão encaminhadas ao setor de Colposcopia/Oncologia Ginecológica do Hospital de Clínicas – Universidade Federal do Triângulo Mineiro para realização desse exame, e serão submetidas, mediante consentimento livre e esclarecido, à coleta de secreção vaginal, biópsia da lesão, para diagnóstico por critérios anátomo-patológicos, e coleta de soro para a dosagem de citocinas. As biópsias serão colocadas em formaldeído e serão encaminhadas à Disciplina de Patologia Especial, e as amostras de soro e secreção vaginal serão encaminhadas à Disciplina de Farmacologia. As amostras no Trizol serão armazenados no IPON para posterior PCR. Em 6, 12, 18 e 24 meses de seguimento, os procedimentos para coleta de secreção vaginal, biópsia de colo e coleta de soro para a dosagem de citocinas serão repetidos.

Coleta de soro

A coleta do soro será realizada no dia do exame colposcópico. Amostras de sangue venoso serão coletadas através do sistema à vácuo em tubos com gel separador (BD Vacutainer®). Após 30 minutos de coagulação, as amostras serão centrifugadas em centrífuga refrigerada a 4ºC por 10 minutos à 2000 rpm, onde o soro será armazenado em alíquotas de 250µL à -70ºC até sua utilização. Os níveis de IL2, IL5, IL6, IL8, IL10, IL12, TNF-alfa, Intérferon-gama e TGF-beta no plasma serão determinados por método imunoenzimático (ELISA), conforme detalhado a seguir. As concentrações serão calculadas através de comparação com curvas-padrão das mesmas.

ELISA

Os níveis das citocinas IL2, IL5, IL6, IL8, IL10, IL12, TNF-alfa, Intérferon-gama e TGF-beta, e no plasma serão determinados por método imunoenzimático (ELISA).

Para a realização do teste, em resumo, serão adicionados aos poços da placa de ELISA, revestida com anticorpo monoclonal contra IL2, IL5, IL6, IL8, IL10, IL12, TNF-alfa, Intérferon-gama e TGF-beta, 100µL de tampão de diluição, padrões diluídos, amostras e controle positivo correspondendo, respectivamente, aos poços branco, curva, amostras e controle positivo.A placa de ELISA será coberta por selante adesivo e incubada 2h em temperatura ambiente em micro agitador de placas. Em seguida, será realizada aspiração e lavagem dos poços 3 vezes com 300µL de tampão de lavagem utilizando-se pipetas multi-canal automáticas. Será retirado totalmente o excesso de líquidos dos poços, adicionando-se, em seguida, 100µL do anticorpo de detecção biotinilado contra IL2, IL5, IL6, IL8, IL10, IL12, TNF-alfa, Intérferon -gama e TGF-beta, onde uma segunda incubação será realizada por 2h em temperatura ambiente em microagitador de placas. Será repetida a aspiração e lavagem como descrito acima e após será adicionado 100µL do conjugado de estreptavidina com peroxidase (HRP) e uma terceira incubação será realizada por 1h em temperatura ambiente em microagitador de placas completamente protegida da luz. Serão realizadas as lavagens, e em seguida foi adicionado 100µL em cada poço da solução substrato de tetrametilbenzidina (TMB) incubando a placa por 5min em temperatura ambiente completamente protegida da luz. Após a incubação, serão adicionados em cada poço100µL da solução de parada (0,5Mde HCl). Finalmente, a densidade óptica de cada poço será determinada utilizando um leitor de microplacas fixado para 450nm.

O teste possui um limite de detecção de 1pg/mL, precisão inter-ensaio de 8-10% e precisão intra-ensaio de 4-6%. As concentrações serão calculadas através de comparação com curvas-padrão das mesmas. Os resultados serão expressos em pg/ml.

Imuno-histoquímica

Os espécimes obtidos por biópsia de colo uterino serão processados em parafina e revisados por patologista experiente. Os casos selecionados serão submetidos a novos cortes (4 µm) em lâminas silanizadas (ATPS - Silano, Sigma® A3648), empregando-se a técnica da estreptoavidina-biotina-peroxidase. As lâminas permanecerão em estufa (56ºC, 24 h) e a seguir serão desparafinizadas (3 banhos de xilol, 5 min cada) e desidratadas (3 banhos de álcool absoluto e 1 banho de álcool a 80%, 10 seg cada). Após, as lâminas permanecerão em banho (PBS, pH 7.2, 5 min), para hidratação. O excesso de tampão será removido e a borda do corte seca com papel absorvente. Às lâminas será adicionada água oxigenada (3%, 10 min) sobre cada corte, para ocorrer o bloqueio da peroxidase endógena e após será realizada a lavagem em PBS.

Para a recuperação dos antígenos, as lâminas serão colocadas em tubos contendo solução tampão

citrato 10 mm (pH 6,0), que serão vedados com papel alumínio e colocados dentro de uma panela a vapor (30 min, 100°C). Os tubos serão retirados e colocados sobre a bancada para resfriamento. Após, as lâminas serão novamente lavadas (3 banhos) em tampão PBS e incubadas com o anticorpo primário (18 h, em câmara úmida, 4ºC), diluído em BSA (2%), que permitem bloquear as ligações inespecíficas, para reduzir coloração de fundo. Após a incubação overnight a 4°C com o anticorpo primário específico (anti-SMA, anti-FAP,) as lâminas serão colocadas em temperatura ambiente (15 min), lavadas (PBS) e secas. O anticorpo secundário biotinilado será adicionado em cada lâmina (30 min, temperatura ambiente, câmara úmida), em seguida ocorrerão lavagens em PBS e as lâminas serão secas. O complexo estreptoavidina peroxidase será adicionado (30 min) nas mesmas condições acima.

Após lavagem em PBS, as lâminas serão reveladas através de solução cromógena (Diaminobenzidine - DAB), por 5 min. Após, as lâminas serão lavadas (água corrente) e contra-coradas em hematoxilina de Harris. Finalmente as lâminas serão imersas em 3 banhos de álcool absoluto (10 seg cada), para retirada do excesso de água, 1 banho de xilol fenicado e 3 banhos de xilol (5 min cada). As lamínulas serão adicionadas sobre as lâminas com entellan para posterior análise.

Serão utilizados controles positivo e negativo. Dois observadores avaliarão as lâminas. A intensidade de imunomarcação no estroma será avaliada subjetivamente utilizando-se 0 a 3: 0 (nenhuma marcação), 1 (marcação fraca), 2 (marcação moderada), 3 (marcação forte).

PCR (Reação em Cadeia de Polimerase)

Para a obtenção do DNA, o material coletado será estocado em TRIZOL® -70°C e descongelado somente no momento da extração do DNA, no qual será adicionado de 200l de clorofórmio para cada 1,0 ml de TRIZOL® coletado. Após a agitação em vórtex por 15 segundos, incubação a temperatura ambiente por 3 minutos, o material será centrifugado a 12.000 x g por 15 minutos a 4°C. Após centrifugação, a mistura se separa numa fase vermelho-fenol-clorofórmio e em outra incolor aquosa. O DNA se encontra na fase vermelha (fenol-clorofórmio). À fase fenólica, será adicionado 300 l de etanol 100%, com posterior agitação em vórtex por 15 segundos, incubação a temperatura ambiente por cerca de 2 - 3 minutos e centrifugação a 2.000 x g por 5 minutos a 4°C. Após a centrifugação, será observada a separação da amostra em duas fases, sendo que o DNA é encontrado na fase sólida do tubo; o sobrenadante foi removido, e realizada a lavagem do DNA por duas vezes, adicionando 1,0ml de Citrato de Sódio 0,1M a 10% de etanol, com posterior homogeneização em vórtex por 15 segundos, incubação a temperatura ambiente por 30 minutos e

centrifugação a 2.000 x g por 5 minutos a 4°C. Após as duas lavagens, adicionar-se á 1,5 ml de etanol 75%, incubou-se por 20 minutos a temperatura ambiente e será centrifugado a 2.000 x g por 5 minutos a 4°C.
Posteriormente, será realizado o protocolo de PCR. Para as reações de PCR, o DNA foi adicionado a uma solução de amplificação, seguindo o protocolo sugerido pelo fabricante (Invitrogen®, Carlsbad, California, USA). Depois, foi realizado o ciclo de amplificação do DNA, com desnaturação, anelamento e polimerização, seguidos de 30 ciclos. A reação será amplificada utilizando um termociclador – eppendorff ®com 64 orifícios.
Após a reação de PCR, os produtos da amplificação serão submetidos à eletroforese em géis de poliacrilamida a 14% e corados com prata. Será utilizado um padrão como controle positivo TrackitTM 1kb DNA ladder da Invitrogen®. Foi homogeneizado 10,0 l de amostra amplificada e 3,0 l de buffer adicionando em cada orifício do gel de poliacrilamida 14%. A corrida foi realizada com corrente de 90 volts por aproximadamente 1 hora.
Posteriormente à corrida eletroforética, o gel será colocado em solução fixadora por 15 minutos, esta solução foi desprezada e adicionada solução de Prata por 15 minutos, seguido de uma lavagem em H2O MILLI-Q e incubação em solução reveladora por aproximadamente 15 minutos, retornando o gel para a solução fixadora por 15 minutos e observando-se as bandas presentes no gel.

Nome do oligonucleotídeo Sequência
HPV 18 F CGACAGGAACGACTCCAACGA
HPV 18 R GCTGGTAAATGTTGATGATTAACT
HPV 16 F CCCAGCTGTAATCATGCATGGAGA
HPV 16 R GTGTGCCCATTAACAGGTCTTCCA
HPV alto risco F TTTGTTACTGTGGTAGATACTAC
HPV alto risco R GAAAAATAAACTGTAAATCATATTC
Este primer diagnostica os subtipos 16, 18, 31, 33 e 35 de HPV de alto risco oncogênico. Posteriomente, caso haja positividade para HPV de alto risco oncogênico, será realizado a genotipagem para verificar o tipo de HPV, bem como a carga viral.

Consentimento e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa
Será obtido consentimento de todas as pacientes incluídas no estudo.

Análise estatística

Os resultados serão analisados estatisticamente. Serão utilizados os softwares GraphPad Prism 6, SPSS e MedCalc 19.0.4. Uma curva de característica de operação do receptor (ROC) será usada para obter a área sob a curva (AUC) e determinar os melhores valores de corte entre a área da lesão, e o resultado da biópsia e o resultado do PCR para HPV. Com esse valor de corte, será realizado o teste qui-quadrado. Na avaliação da imuno-histoquímica, também será utilizado o teste qui-quadrado. Na avaliação dos níveis séricos e da secreção vaginal das citocinas, será utilizado ANOVA ou Kruskal-Wallis, conforme o resultado do teste de normalidade da amostra. O nível de significância será menor que 0,05. Além disso, serão elaboradas tabelas com resultado do desempenho da citologia, colposcopia, PCR para HPV de alto risco oncogênico. O desempenho dos testes para NIC no seguimento será calculado tendo como padrão-ouro a citologia + colposcopia com ou sem biópsia. O desempenho dos exames incluirá o cálculo da sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), utilizando-se IC de 95%. Os custos do uso desses métodos no SUS serão representados por organograma simulando-se o custo de cada método utilizado. Ressalta-se que os custos do PCR serão calculados através do gasto total dividido pelo número de testes realizados. Os custos dos procedimentos já padronizados serão obtidos através da tabela de custos para o SUS (http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp).

Na imuno-histoquímica, a concordância interobservador será calculada seguindo a seguinte classificação: kappa < 0,4: concordância leve; 0,4 kappa < 0,8: concordância moderada; 0,8 kappa < 1: concordância forte; kappa > 1: concordância perfeita".

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS PARTICIPANTES: "Os critérios de inclusão serão mulheres com diagnóstico citológico de LSIL e HSIL (lesão intraepitelial escamosa de alto grau). Os critérios de exclusão serão gestantes, doenças que levem a imunodepressão e história anterior de lesão intraepitelial cervical".

Objetivo da Pesquisa:

Constam:

"Geral:

Propor ao Sistema Único de Saúde a utilização de PCR para detecção de HPV de alto risco associado à colposcopia com instrumento de baixo custo em pacientes com lesão intraepitelial de

baixo grau (LSIL) à citologia oncótica e no pós-tratamento de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de alto grau.

Específicos

1. Verificar a eficiência da utilização de PCR para a detecção de HPV de alto oncogênico no diagnóstico de neoplasia intraepitelial em pacientes com lesão intraepitelial de baixo grau à citologia (LSIL) e no pós-tratamento de NIC II/III, e comparar com a conduta preconizada pelo Ministério da Saúde.
2. Comparar os custos utilizando a conduta atual recomendada pelo Ministério da Saúde e a conduta proposta nesse estudo, verificando se haverá impacto econômico, com redução dos custos.
3. Desenvolver um sistema de lentes de baixo custo que pode ser integrado a qualquer telefone celular para a realização de exames colposcópicos eficientes, baratos e acessíveis em qualquer lugar do Brasil, que poderia ser utilizado no protocolo proposto nesse estudo, quando houver positividade do HPV de alto risco oncogênico.
4. Nas pacientes com HPV de alto risco oncogênico, realizar a genotipagem e verificar a relação da carga viral e do tipo de HPV com a presença de lesão de alto grau confirmada por biópsia, com a recidiva da lesão após o tratamento, com alterações do estroma do colo uterino e com os níveis séricos e na secreção vaginal de citocinas (IL2, IL5, IL6, IL8, IL10, IL12, TNF-alfa, Intérferon-gama e TGF-beta).
5. Comparar os níveis dessas citocinas dosadas no soro e secreção vaginal nos períodos de seguimento em 6, 12, 18 e 24 meses, bem como a imunomarcação dos marcadores de estroma.
6. Verificar se aspectos colposcópicos da lesão, como a intensidade do epitélio acetobranco e a duração da acetorreatividade, têm associação com a gravidade da lesão, cujo anátomo-patológico foi confirmado por biópsia de colo uterino. Além disso, aferir o tamanho das lesões, e verificar se há correlação outros fatores, como o grau de NIC confirmado pela biópsia ou com o tipo de HPV.
7.Verificar, num seguimento semestral de até 24 meses, a incidência de NIC II e III no seguimento de pacientes com LSIL, e verificar se há relação com carga viral, tipo de HPV, alterações do estroma do colo uterino e com os níveis séricos e na secreção vaginal das citocinas descritas acima.
8. Verificar, num seguimento semestral de até 24 meses, a incidência de recidiva de NIC II e III no seguimento de pacientes tratadas cirurgicamente por NIC II e III, e verificar se há relação com carga viral, tipo de HPV, alterações do estroma do colo uterino e com os níveis séricos e na secreção vaginal das citocinas descritas acima".

Avaliação dos Riscos e Benefícios:
Segundo os pesquisadores:

"Os riscos são o desconforto na coleta de sangue, biópsia e secreção vaginal, e a perda de confidencialidade, que serão minimizados através da orientação da paciente de que a biópsia já é procedimento de rotina para esse caso independente da pesquisa, e a coleta dos demais materiais demandará um pequeno tempo a mais, de no máximo cinco minutos. A biópsia pode levar a um discreto sangramento de colo uterino, que será minimizado com a colocação de tampão vaginal como curativo. Não há dor para a coleta da secreção vaginal, e a dor para a coleta do sangue é de somente uma punção. A profissional que fará a orientação das participantes durante a coleta de amostras será a Dra. Priscila Thais Silva Mantoani. Em relação à perda de confidencialidade, isso será evitado através da não identificação das pacientes pelo nome, mas por números. Os benefícios serão a proposta de uma forma mais eficaz da prevenção do câncer de colo uterino e lesões precursoras. Isso é importante pela frequência ainda elevada de diagnósticos avançados de câncer de colo uterino no Brasil, que é um tipo de câncer totalmente prevenível por pelo menos 3 recursos (Papanicolaou, uso de preservativo e vacina contra HPV). Dessa forma, melhorando-se as formas de prevenção, com diagnóstico e tratamento de lesões precursosras, haverá uma diminuição da incidência de câncer de colo uterino no país".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:
Os pesquisadores propõem a realização de um estudo prospectivo com 100 pacientes com diagnóstico de LSIL por citologia, e 50 pacientes com indicação de tratamento excisional por NIC II ou III, que serão encaminhadas ao ambulatório de Colposcopia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFTM, de 2021 a 2023.

Equipe de pesquisadores vinculada na Plataforma Brasil:
Rosekeila Simões Nomelini (Responsável Principal)
Eddie Fernando Candido Murta (Professor Titular, Medicina, DGO, ICS)
Priscila Thais Silva Mantoani (Médica, Medicina, DGO, ICS)

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
Todos os termos obrigatórios foram apresentados adequadamente.

Recomendações:
não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

De acordo com as atribuições definidas nas Resoluções CNS 466/12, CNS 510/16 e Norma Operacional 001/2013, a Coordenação do CEP-UFTM manifesta-se pela aprovação ad-referendum do protocolo de pesquisa proposto, situação definida no dia 18/03/2021.

O CEP-UFTM informa que de acordo com as orientações da CONEP, o pesquisador deve notificar na página da Plataforma Brasil, o início do projeto. A partir desta data de aprovação, é necessário o envio de relatórios parciais (semestrais), assim como também é obrigatória a apresentação do relatório final, quando do término do estudo.

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado ad-referendum pela Coordenação do CEP-UFTM em 18/03/2021.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1618436.pdf	12/02/2021 07:59:58		Aceito
Outros	Respostas.pdf	12/02/2021 07:59:44	Rosekeila Simões Nomelini	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	12/02/2021 07:57:29	Rosekeila Simões Nomelini	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetocep.docx	12/02/2021 07:57:13	Rosekeila Simões Nomelini	Aceito
Outros	DeclaracaoCOVID.pdf	27/08/2020 08:12:53	Rosekeila Simões Nomelini	Aceito
Outros	AutorizacaoGEP.pdf	27/08/2020 07:55:08	Rosekeila Simões Nomelini	Aceito
Outros	AutorizacaoUASMeDGC.pdf	27/08/2020 07:54:53	Rosekeila Simões Nomelini	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRostoassinada.pdf	27/08/2020 07:54:17	Rosekeila Simões Nomelini	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UBERABA, 18 de Março de 2021

Assinado por:
Alessandra Cavalcanti de Albuquerque e Souza
(Coordenador(a))