



Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

Incidência de neoplasia intraepitelial de alto grau do trato genital inferior e câncer ginecológico em pacientes imunossuprimidas pós transplante renal no Sul do Brasil

Giovana Abero Cabrera

Porto Alegre / Rio Grande do Sul
2022



Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

Incidência de neoplasia intraepitelial de alto grau do trato genital inferior e câncer ginecológico em pacientes imunossuprimidas pós transplante renal no Sul do Brasil

Giovana Abero Cabrera

Orientadora: Profa. Dr^a. Mila Behar de Moura Pontremoli Salcedo

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre / Rio Grande do Sul
2022

CIP - Catalogação na Publicação

Cabrera, Giovana Abero

Incidência de neoplasia intraepitelial de alto grau do trato genital inferior e câncer ginecológico em pacientes imunossuprimidas pós transplante renal no Sul do Brasil / Giovana Abero Cabrera. -- 2022.

86 f.

Orientador: Mila Behar de Moura Pontremoli Salcedo.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Displasia do Colo do Útero. 2. Imunossupressão. 3. Neoplasias do Colo do Útero. 4. Neoplasias dos Genitais Femininos. 5. Transplante de Rim. I. Salcedo, Mila Behar de Moura Pontremoli, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

“Se houver coragem de ir mais além, se constatará que a então realidade será muito mais leve do que era a possibilidade.”

Soren Kierkegaard (1813-1855)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus professores que sempre me incentivaram e acreditaram que eu poderia mais.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a realização deste trabalho as seguintes pessoas:

Aos meus pais, pela dedicação e exemplo, pelo eterno apoio em todas as etapas da minha vida, pelo amor incondicional e por todas as oportunidades que proporcionaram;

Às minhas irmãs e meu irmão, pelo carinho, companheirismo e amizade;

Aos meus sobrinhos, por sempre me trazerem um sorriso no rosto e uma leveza no coração;

À minha orientadora Dra. Mila Salcedo, pela paixão pelo ensino e pelo constante incentivo. Por ter me acolhido no meu retorno a Porto Alegre e dedicado seu tempo ao meu estudo;

Aos meus colaboradores Dra Elizete Keitel, Dr André Lopes e Dra Daniele Schneider, pela ajuda e ensinamentos;

À minha amiga Elisa Rosin, pela compreensão e constante apoio, por sempre ser um ombro amigo desde que nos conhecemos e por sempre estar disposta a ajudar e partilhar as ansiedades e inseguranças da vida;

À Dra Fernanda Uratani, agradeço o apoio e a confiança, mesmo com as poucas interações presenciais que foram por muito tempo impossibilitadas devido a pandemia.

À Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre pelo acolhimento e apoio ao ensino;

Ao Programa de Pós-Graduação em Ginecologia e Obstetrícia, por possibilitar a realização do meu trabalho, permitir o aprendizado e fomentar a pesquisa.”

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	8
LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE TABELAS	11
RESUMO	12
ABSTRACT	14
INTRODUÇÃO	16
REVISÃO DA LITERATURA	18
1. Estratégias para localizar e selecionar as informações	18
2. Mapa Conceitual	21
3. Revisão da literatura	22
3.1 Lesões Intraepiteliais de Alto Grau do Trato Genital Inferior	22
3.2 Câncer Ginecológico	27
3.3 Transplante Renal e Imunossupressão	31
3.4 Imunossupressão e Neoplasias Malignas	36
JUSTIFICATIVA	40
HIPÓTESES	41
OBJETIVOS	42
REFERÊNCIAS	43
CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
PERSPECTIVAS	55
ANEXOS	56
Anexo I - Parecer consubstanciado do CEP	56
Anexo II - Comprovante de submissão do artigo à revista.	60

LISTA DE ABREVIATURAS

ASCCP	American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Tradução: Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical.
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CP	Citopatológico do colo do útero
FEBRASGO	Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HLA	Human leukocyte antigen. Tradução: Antígeno leucocitário humano
HPV	Papiloma vírus humano
HSIL	High-grade squamous intraepithelial lesions. Tradução: Lesão intraepitelial de alto grau
IC	Intervalo de confiança
INCA	Instituto Nacional do Câncer
Hospital Santa Casa	Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre
LSIL	Low-grade squamous intraepithelial lesions. Tradução: Lesão intraepitelial de baixo grau
NIC	Neoplasia intraepitelial do colo do útero
NIV	Neoplasia intraepitelial da vulva
NIVA	Neoplasia intraepitelial da vagina
NK	Natural killer
OMS	Organização Mundial de Saúde

RIP	Razão de Incidência Padronizada
RS	Rio Grande do Sul
SD	Standard deviation. Tradução: desvio padrão.
Siscan	Sistema de Informações do Câncer
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TOS	Transplante de órgãos sólidos
TR	Transplante renal
W/Y	Women per year. Tradução: mulheres por ano.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Seleção de artigos científicos.

Figura 2. Mapa conceitual esquemático.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estratégia de busca de artigos científicos.

Tabela 2. Cruzamento de palavras-chaves para localizar e selecionar artigos.

Tabela 3. Estimativa de casos novos dos principais cânceres ginecológicos no Brasil no triênio 2020-2022

RESUMO

Objetivo: Nosso objetivo é avaliar a incidência de lesão intraepitelial de alto grau do trato genital inferior e câncer ginecológico em pacientes imunossuprimidas após transplante renal. **Métodos:** Realizamos um estudo longitudinal retrospectivo, com revisão de dados de prontuário de mulheres submetidas a transplante renal no Hospital Irmandade Santa Casa de Porto Alegre (Hospital Santa Casa) no Brasil, entre 2000 e 2015. Foram analisadas características clínicas, dados dos transplantes e desfechos clínicos em mulheres que desenvolveram neoplasia intraepitelial de alto grau (HSIL) do trato genital inferior e/ou câncer ginecológico. **Resultados:** 398 mulheres foram incluídas no estudo. Destas, 31 mulheres desenvolveram HSIL ou câncer ginecológico, uma incidência de 7,8% (Intervalo de confiança [IC] de 95%, 5,4% a 10,9%), incluindo 26 pacientes com HSIL (6.5%), sendo 14 de colo do útero (3.5%), 11 de vulva (2.7%) e uma de vagina (0.25%), assim como duas pacientes com câncer de endométrio (0.5%) e três com câncer de colo do útero (0.75%). O tempo de seguimento pós-transplante foi de 10 anos (Desvio Padrão [SD]±4,5), e a média de tempo entre o transplante e o diagnóstico de HSIL ou câncer foi de 6,6 anos (SD±5,1). **Conclusão:** Nosso estudo mostrou uma alta incidência de HSIL do trato genital inferior e câncer de colo do útero e endométrio. Em comparação com a população geral do Brasil (Sistema de Informação do Câncer, SISCAN e Instituto Nacional do Câncer, INCA), nossos resultados mostram um aumento de duas a oito vezes na incidência esperada de displasia de colo do útero, câncer de colo do útero e câncer de endométrio, realçando a importância de rastreio frequente e regular nas mulheres submetidas a transplante renal.

Palavras-chaves: Neoplasias do colo do útero, neoplasias dos genitais femininos, imunossupressão, displasia do colo do útero, transplante de rim.

ABSTRACT

Purpose: Our aim is to evaluate the incidence of high-grade intraepithelial neoplasia of the genital tract and gynecological cancer in immunosuppressed patients following kidney transplantation. **Methods:** We conducted a retrospective cohort study, with review of the medical records of women who underwent kidney transplantation at Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre Hospital (Santa Casa Hospital) in Brazil from 2000 to 2015. We analyzed clinical characteristics, transplantation data and disease outcomes in women who developed high-grade intraepithelial neoplasia (HSIL) of the lower gynecological tract and/or gynecological cancer. **Results:** 398 women were included in the study. 31 women developed HSIL or gynecological cancer, a cumulative incidence of 7.8% (95% confidence interval [CI] 5.4% to 10.9%), including 26 women with cervical (n=14), vulvar (n=11) and vaginal (n=1) HSIL, and two with endometrial cancer and three with cervical cancer. The overall follow-up time after transplantation was 10 years (SD±4.5), and the mean time between the transplantation and the diagnosis of HSIL or cancer was 6.6 years (SD±5.1). **Conclusion:** Our study found a high incidence of lower gynecological tract HSIL and cervical and uterine cancer. In comparison with the overall population of Brazil (Cancer Information System, SISCAN and National Cancer Institute, INCA), our results showed an increase of two to eight times the expected incidence of cervical dysplasia, cervical and uterine cancers, highlighting the importance of regular and frequent screening of women following kidney transplantation.

Keywords: Cervical cancer, gynecological cancer, high-grade intraepithelial neoplasia, immunosuppression, kidney transplantation.

INTRODUÇÃO

O Brasil tem se destacado no mundo por ser o segundo país com maior número absoluto de transplantes renais e hepáticos, tendo sido realizados no país 6.417 transplantes renais no ano de 2019 (1). O sucesso dos transplantes se deve, em muito, ao desenvolvimento de drogas imunossupressoras que reduziram drasticamente as taxas de rejeição dos órgãos enxertados. A maioria dos pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos (TOS) recebe uma terapia imunossupressora tripla com uma combinação entre corticosteroides, agentes antimetabólicos e inibidores da calcineurina (2,3). Estas medicações apresentam efeitos adversos variados e dependentes da dosagem e tempo de uso (2).

A terapia imunossupressora vem associada a complicações relacionadas a diminuição do sistema imunológico dos pacientes, especialmente no surgimento de infecções e no risco de desenvolvimento de lesões intraepiteliais de alto grau e neoplasias malignas (2,3). Alguns estudos populacionais, que analisaram a incidência de câncer em pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos, mostraram uma chance 2 a 4 vezes maior nessa população de desenvolvimento de qualquer tipo de câncer em comparação com a população geral (4,5).

Alguns fatores de risco para o desenvolvimento de câncer em pacientes imunossuprimidas são o contato com infecções virais, como pelo papiloma vírus humano (HPV) ou pelo vírus Epstein-Barr (6,7), e o nível de imunossupressão, ou seja, o tipo e a dose das medicações utilizadas (8). O HPV está relacionado com as lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL) e os cânceres de colo do útero, vagina e vulva, entre

outros (8), com estudos demonstrando que 95 a 99% das pacientes com lesão invasora do colo do útero está infectada pelo HPV (9).

Há estudos mostrando uma proporção aumentada de HSIL e câncer em pacientes transplantados em comparação às pacientes imunocompetentes (10). Especialmente, estudos mostram uma incidência aumentada de tumores malignos de colo do útero, de vulva e de vagina na população transplantada quando comparamos com a população geral (11,12). Em relação às neoplasias malignas de ovário e endométrio, a maioria dos estudos populacionais não evidenciaram um aumento significativo da incidência destas doenças em mulheres transplantadas (5,13).

A Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (Hospital Santa Casa) possui um serviço com grande volume de transplantes de órgãos sólidos, sendo responsável por aproximadamente 50% dos transplantes realizados no estado do Rio Grande do Sul (14,15). Em vista do risco das pacientes transplantadas em desenvolver HSIL do trato genital inferior e neoplasia maligna ginecológica, é importante que seja realizado o estudo destas patologias na população de pacientes transplantadas do Hospital Santa Casa e também a avaliação da incidência desses cânceres nessa população.

Este trabalho visa estudar a incidência de neoplasia intraepitelial de alto grau do trato genital inferior e câncer ginecológico em pacientes transplantadas renais, estudando seu tratamento, seus fatores de risco, suas taxas de recidiva, tempo livre de doença e a sobrevida global das pacientes acometidas, assim como relacionar o desenvolvimento destas patologias com o uso das medicações imunossupressoras.

REVISÃO DA LITERATURA

1. Estratégias para localizar e selecionar as informações

A estratégia para busca de artigos científicos para realização da revisão da literatura foi primeiramente acessar o banco de dados dos serviços Pubmed, Embase, Lilacs e Scielo. Foi realizada uma busca utilizando as palavras-chaves listadas na Tabela 1 e após foi realizado um cruzamento destas palavras-chaves (Tabela 2). Após análise e leitura dos artigos inicialmente elegíveis, foram excluídos trabalhos que não eram pertinentes ao tema ou de publicação muito antiga. A Figura 1 ilustra o fluxograma da seleção dos artigos realizada para revisão da literatura.

Tabela 1. Estratégia de busca de artigos científicos

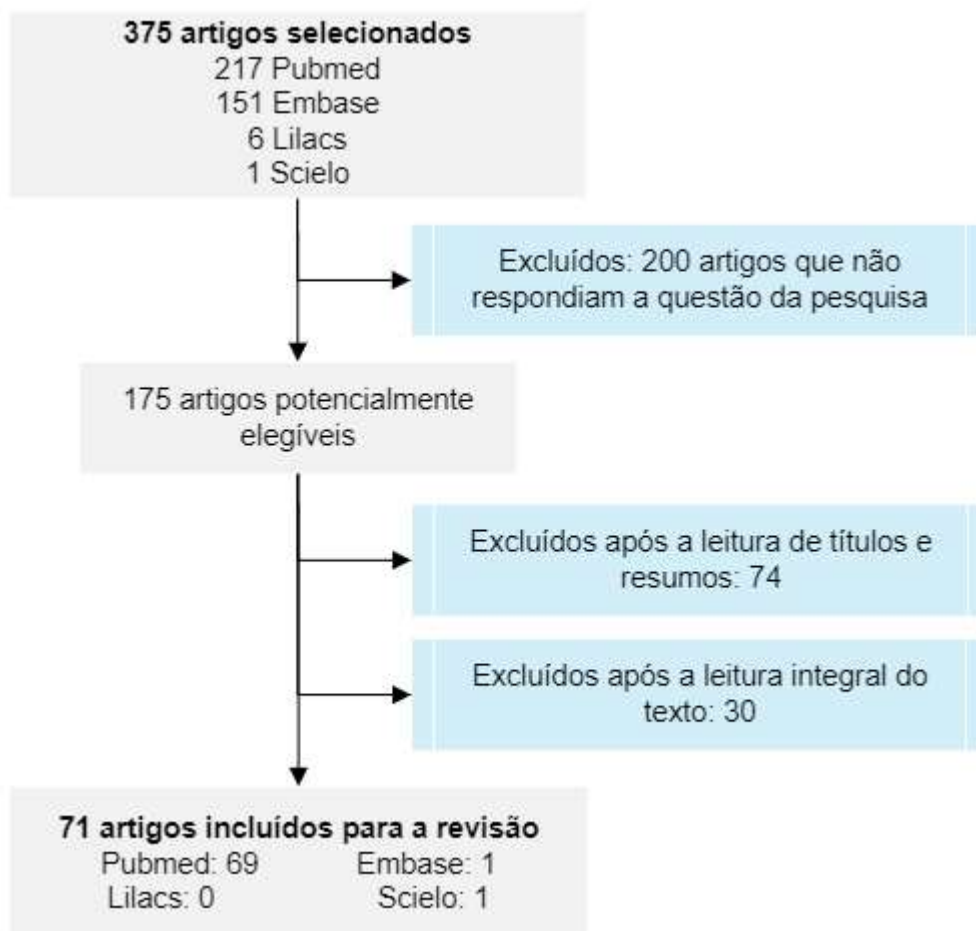
PALAVRA-CHAVE	PUBMED	LILACS	SCIELO	EMBASE
Solid Organ Transplant	13.508	145	120	171.555
Gynecological Cancer	113.084	481	192	41.859
Immunosuppression therapy	392.757	1.110	242	58.407
Kidney Transplantation	147.471	2.518	915	138.959
Cervical Intraepithelial Neoplasia	14.288	890	4	10.702
Vulvar Intraepithelial Neoplasia	1.788	44	4	1.068
Vaginal Intraepithelial Neoplasia	6.323	206	0	721
Uterine cervix cancer	107.895	3.642	94	68.386

Vulvar Cancer	9.980	355	2	2.876
Ovarian Cancer	118.997	1.163	0	87.600
Endometrial Cancer	38.837	422	0	28.921
Vaginal Cancer	30.721	138	6	1.111

Tabela 2: Cruzamento de palavras-chaves para localizar e selecionar artigos.

PALAVRA-CHAVE	PUBMED	LILACS	SCIELO	EMBASE
“Gynecological Cancer” AND “Solid Organ Transplant”	43	0	5	6
“Kidney Transplantation” and “Gynecological Cancer”	159	0	0	26
“Kidney transplantation AND cervical intraepithelial neoplasia”	31	1	0	26
“Kidney transplantation” AND “vulvar intraepithelial neoplasia”	18	0	0	4
“Kidney transplantation” AND “vaginal intraepithelial neoplasia”	24	0	0	4
“Kidney Transplantation” AND “vaginal cancer”	33	1	0	20
“Kidney Transplantation” AND “vulvar cancer”	24	0	0	5
“Kidney Transplantation” AND “ovarian cancer”	61	0	0	28
“Kidney Transplantation” AND “uterine cancer”	143	2	0	48
“Kidney Transplantation” AND “uterine cervix cancer”	183	2	2	163

Figura 1: Fluxograma de seleção dos artigos científicos.

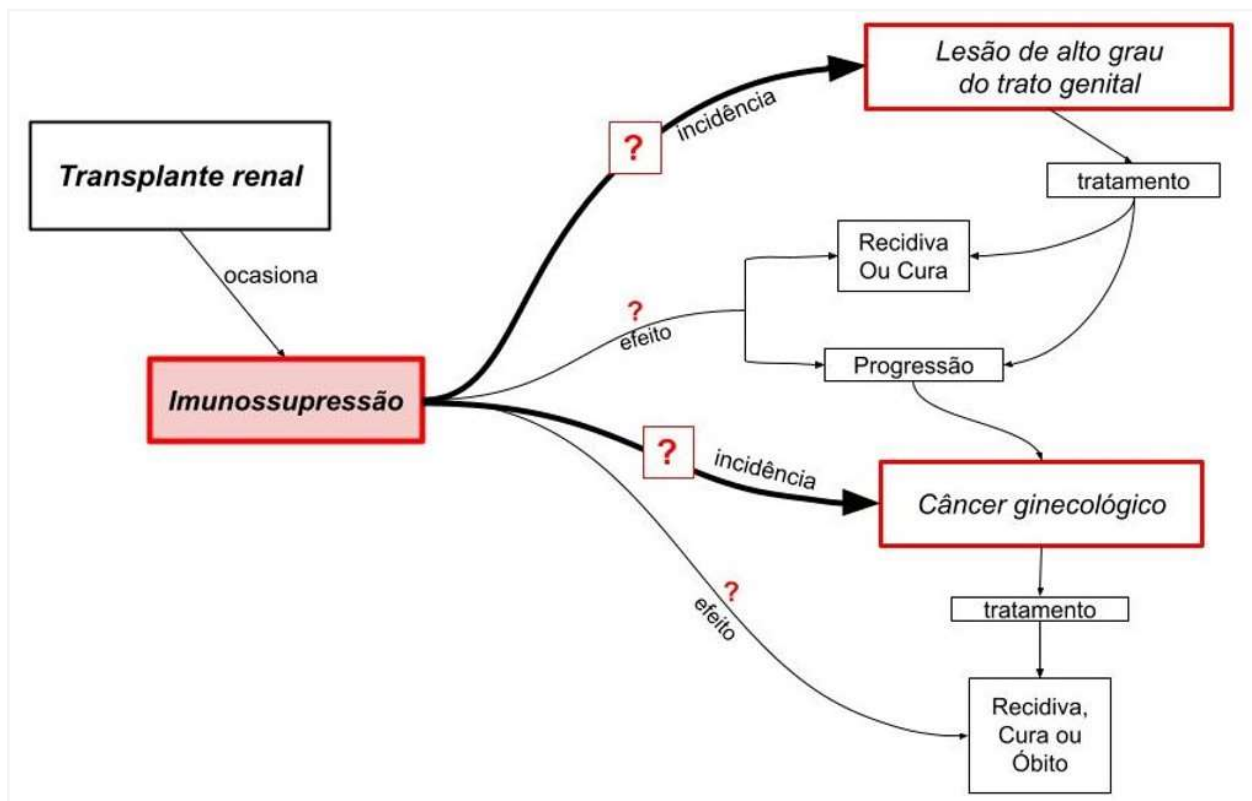


Além dos artigos científicos, foi utilizada a revisão de capítulos de livros de Ginecologia, Ginecologia Oncológica e Clínica Médica. Também buscamos informações atualizadas sobre a incidência das lesões intraepiteliais de alto grau de trato genital inferior e câncer ginecológico nas plataformas do Instituto Nacional do Câncer e da Agência Internacional de Pesquisa de Câncer da Organização Mundial de Saúde e no Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero do Ministério da Saúde do Brasil. Assim como, foi realizada a pesquisa sobre os números de transplantes realizados no Brasil e no Rio Grande do Sul, através dos dados disponíveis no website

da Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul e da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos.

2. Mapa Conceitual

Figura 2: Mapa conceitual esquemático



O mapa conceitual esquemático exposto acima demonstra a premissa para o desenvolvimento do presente estudo. A paciente submetida a transplante renal torna-se imunossuprimida pelo uso das medicações que visam evitar a rejeição do enxerto. Estudos mostram que a imunossupressão, seja adquirida ou congênita, aumenta o risco de malignidades nos pacientes acometidos (5,16). Logo, a imunossupressão

resultante do uso de drogas imunossupressoras pode ter um efeito na incidência das lesões de alto grau do trato genital feminino e na incidência do câncer ginecológico.

As pacientes com lesões intraepiteliais de alto grau do trato genital seguirão três caminhos após o diagnóstico e a realização do tratamento da sua patologia: a cura, a recidiva da doença ou a progressão para doença maligna (17–19). Já as pacientes com diagnóstico de câncer ginecológico, após o tratamento, podem também evoluir para cura, recidiva ou óbito decorrente da neoplasia (4,20). E em todas essas etapas questionamos qual a influência da imunossupressão nas taxas de cura, de recidiva, de progressão, de sobrevida livre de doença e na sobrevida global das pacientes submetidas a transplante renal.

3. Revisão da literatura

3.1 Lesões Intraepiteliais de Alto Grau do Trato Genital Inferior

As lesões pré-malignas do trato genital inferior são as neoplasias intraepiteliais da vulva (NIV), da vagina (NIVA) e do colo do útero (NIC). Essas lesões se dividem em lesões de alto (LIEAG/*high-grade squamous intraepithelial lesion*, HSIL) ou baixo grau (LIEBG/*low-grade squamous intraepithelial lesion*, LSIL). As HSIL englobam as displasias moderadas (grau 2) ou graves (grau 3), e esta classificação está relacionada a profundidade de acometimento da lesão no epitélio, sendo que quanto mais essa lesão se aproxima da membrana basal, maior sua gravidade (21). A patogênese do HSIL de vulva, vagina e colo do útero mostra uma grande correlação com a infecção pelo Papilomavírus humano (HPV) (22). Um estudo de Sillman e col. que analisou 20

pacientes imunossuprimidas com displasia de vagina, encontrou presença de HPV na histologia de todas as pacientes (23). A infecção pelo HPV pode evoluir das seguintes maneiras, pode ocorrer a regressão espontânea da infecção, a latência do vírus ou a persistência da infecção. A persistência do HPV no corpo é o que pode proporcionar o desenvolvimento da HSIL (21).

Além da infecção pelo HPV, a imunossupressão congênita ou adquirida também é um importante fator de risco para o desenvolvimento das HSIL (21). Por exemplo, mulheres imunocomprometidas pelo HIV têm aproximadamente cinco vezes mais chances de desenvolver neoplasia intraepitelial cervical, assim como maior risco de progressão para câncer que a população imunocompetente (24). Outros fatores de risco para desenvolvimento de HSIL de vulva, colo do útero e vagina incluem o tabagismo, baixo nível socioeconômico, entre outros (21).

A incidência das HSIL de vulva e vagina são baixas em comparação as lesões de colo do útero, sendo que, por exemplo, a VaIN corresponde somente a cerca de 1% de todas as neoplasias intraepiteliais do trato genital inferior (25). Thuijs e col. avaliaram a incidência de neoplasias intraepiteliais de vulva na população da Holanda e encontraram uma incidência de HSIL de vulva de 5,1 casos a cada 100 mil mulheres/ano na faixa etária de 35 a 40 anos de idade, atingindo uma incidência máxima de 7,6 casos a cada 100 mil mulheres/ano entre mulheres com 85 a 89 anos de idade (26). Apesar de raras, as HSIL de vulva (NIV 2 e 3) são as precursoras de aproximadamente 20% dos carcinomas epidermóides da vulva (27). Jones e col. mostraram que as pacientes com HSIL vulvar que realizaram tratamento incompleto (somente biópsia ampliada ou excisão incompleta da lesão) apresentavam maior

incidência de progressão para câncer invasivo quando comparadas com as pacientes que realizaram tratamento completo (excisão local, laser ou vulvectomia simples) (28). Hipótese corroborada por uma revisão sistemática de 2005, em que pacientes com HSIL vulvar não tratadas ou com ressecção cirúrgica incompleta apresentaram 9% de chance de evolução para neoplasia maligna, enquanto as pacientes que receberam tratamento a progressão para câncer foi de 6.5% (29).

As HSIL de vagina (NIVA 2 e 3) similarmente às de vulva, tem potencial de progressão para malignidade, com alguns estudos mostrando que o risco de transformação maligna das HSIL de vagina para câncer vaginal pode chegar a 9 à 10% no transcorrer da vida (30). Gunderson e col. diagnosticaram 6 casos de câncer de vagina em 99 pacientes que aguardavam procedimentos excisionais/ablativos para NIVA 2 e 3 (31).

As displasias de alto grau do colo do útero são as lesões precursoras de câncer do colo do útero e a imunossupressão é um fator de risco importante para o desenvolvimento delas. Salcedo e col., demonstraram que mulheres que vivem com HIV apresentaram maior risco de serem diagnosticadas com neoplasia maligna (5 casos em 181 mulheres, 2.8%) em comparação às imunocompetentes (3 casos em 712 mulheres, 0,4%) (32). Os fatores de risco para progressão da HSIL do colo do útero para neoplasia maligna é a persistência da infecção pelo HPV, tabagismo, uso de contraceptivos orais e multiparidade (33). McCredie e col., em um estudo retrospectivo, encontraram um risco acumulado de desenvolvimento de câncer de colo do útero de 30% em 30 anos em mulheres com NIC 3 tratadas inadequadamente somente com biópsia por punção ou biópsia ampliada, sendo que o risco de câncer, naquelas que

receberam tratamento considerado adequado, foi de 0,7% em 30 anos de seguimento (34).

O diagnóstico de HSIL é histológico e o tratamento é individualizado, podendo ser realizados procedimentos excisionais como conização, vulvectomias e colpectomias, ou tratamentos ablativos, que são menos invasivos, como a termoablação, a crioterapia e o laser, e tratamentos tópicos como uso de imiquimode e 5-Fluorouracil (22). O tratamento escolhido é guiado pelas diretrizes de cada país, pela disponibilidade de materiais para realização de procedimentos cirúrgicos, ablativos ou tópicos e pelo nível de treinamento dos profissionais envolvidos. No Brasil, as diretrizes do Ministério da Saúde recomendam procedimentos excisionais como primeira escolha no tratamento das HSIL de colo do útero (35). Em relação às HSIL de vulva e vagina, os protocolos da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) recomendam tratamentos tópicos com Imiquimode a 5% para lesões vulvares em jovens, e, nos casos de lesões multifocais de vulva, em pacientes idosas ou nos casos de HSIL de vagina, a recomendação é o tratamento excisional. O tratamento a laser, apesar de apresentar bons resultados, não está disponível na grande maioria dos serviços do Sistema Único de Saúde do Brasil (25)

Existem poucos estudos analisando a incidência de lesões genitais de alto grau na população brasileira. Pinho-França e col. analisaram a incidência de lesões intraepiteliais de colo do útero na população do Maranhão e encontraram uma incidência acumulada de 3.8% de HSIL ou (câncer) a cada mil exames realizados (36). Outro estudo brasileiro comparou as alterações no exame de rastreamento do colo do útero na população das cidades do Rio de Janeiro e Maceió no ano de 2011, neste

estudo foi encontrada uma prevalência de 1,28% de HSIL ou câncer do colo do útero no Rio de Janeiro e 0,44% em Maceió, num total de 206.550 e 45.243 exames realizados, respectivamente (37).

No estado do Rio Grande do Sul (RS), realizamos um levantamento a partir da base de dados do Sistema de Informações do Câncer (SISCAN) do Ministério da Saúde, referentes aos resultados dos exames de citopatológico do colo do útero (CP) realizados no Sistema Único de Saúde (SUS). Foram coletados dados do período entre janeiro de 2020 a dezembro de 2021. No ano de 2020, foram realizados 345.464 exames de CP no RS, destes, 2437 exames (0,7%) apresentaram alterações sugestivas de HSIL e 52 (0,01%) eram sugestivas de neoplasia maligna. Neste mesmo ano, das 1973 biópsias realizadas, 217 (10%) vieram com resultado de NIC 2, 240 (12%) com NIC 3 e 65 (3,2%) com câncer de colo do útero. Similarmente, no ano de 2021, foram realizados 488.265 exames no estado, sendo que 3220 exames (0,65%) apresentaram alterações sugestivas de HSIL e 70 (0,01%) eram sugestivas de neoplasia maligna. Em 2021 foram realizadas 1964 biópsias de colo do útero, sendo que destas 222 (11,3%) tiveram resultado de NIC 2, 286 (14,5%) confirmaram NIC 3 e 26 (1,3%) tiveram resultado de câncer de colo do útero (38).

No caso de pacientes transplantadas, um estudo prospectivo com 48 mulheres italianas submetidas à TOS mostrou uma proporção de 8.3% de HSIL no grupo de pacientes transplantados e de 5.5% no grupo controle, num período de 10 anos de seguimento (10). Enquanto o estudo de Alloub e col., que selecionou 49 mulheres transplantadas renais e 69 mulheres imunocompetentes para realização de colposcopia (e biópsia de colo do útero quando necessário), mostrou uma prevalência de 26,5% de

NIC 2 ou 3 em mulheres transplantadas em comparação à 1.4% nas pacientes imunocompetentes (39). Assim como, o estudo de Meewis e col. relatou um risco duas a seis vezes maior de desenvolvimento de neoplasia intraepitelial do trato genital inferior em comparação à população geral (40).

Thimm e col. avaliaram 394 mulheres submetidas a TOS em um hospital dos Estados Unidos, e dentre estas, 47 apresentaram alterações em seus exames de rotina, sendo 38% (n=24) com HSIL (46% das lesões no colo do útero e 42% em vagina/vulva) e 13% (n=6) com diagnóstico de câncer (17% no colo do útero e 83% em outro sítio do trato genital inferior feminino) (41). Um estudo realizado em 2018 comparou a incidência de HSIL de colo do útero em uma coorte de 459 pacientes transplantadas com a taxa de incidência esperada na população geral dos Estados Unidos. Neste estudo citado, a incidência acumulada de NIC 2 em 5 anos foi de 3,4% na população transplantada e de 0,6% na população geral, enquanto a incidência acumulada de NIC 3 neste mesmo período foi de 1,9% na população transplantada e de 0,3% na população geral (42).

Ainda assim, existem poucos estudos brasileiros publicados avaliando a incidência de lesões intraepiteliais de alto grau de vagina, vulva e colo do útero na população transplantada no país.

3.2 Câncer Ginecológico

Dentre os tumores malignos ginecológicos, o câncer de colo do útero é o segundo mais prevalente na população feminina mundial, atrás somente do câncer de

mama. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima uma incidência global de 13.3 casos de câncer de colo do útero a cada 100 mil mulheres no ano de 2020, com taxas atingindo 25,6 casos a cada 100 mil mulheres no continente Africano e 10.7 casos a cada 100 mil mulheres no continente Europeu, o que demonstra uma grande disparidade nas taxas desta neoplasia nas diferentes populações mundiais (43). Em relação às demais neoplasias ginecológicas, a estimativa da incidência global para o câncer de corpo uterino é de 8.7 novos casos a cada 100 mil mulheres, para o câncer de ovário estima-se 6,6 novos casos a cada 100 mil mulheres, e para os cânceres de vulva e vagina estima-se 1,4 e 0,36 novos casos a cada 100 mil mulheres, respectivamente (43).

No Brasil, o câncer de colo do útero é a terceira neoplasia mais comum em mulheres, e a quarta causa de óbitos por câncer nesta população (44). Em 2020 estima-se 16.710 novos casos de câncer de colo do útero em mulheres brasileiras e 6.526 mortes (Tabela 3), com uma incidência prevista de 15,43 casos a cada 100 mil mulheres (44). Os cânceres de ovário e corpo do útero, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), apresentam uma incidência estimada para o ano de 2020 de 6,18 e 6,07 novos casos a cada 100 mil mulheres, respectivamente (44). Já as neoplasias malignas de vagina e vulva são extremamente raras, a OMS estima para o Brasil uma incidência de 0,96 novos casos de câncer de vulva e de 0,25 novos casos de câncer de vagina a cada 100 mil mulheres para o ano de 2020 (43).

O câncer de colo do útero é o único tumor de origem genital com um rastreamento definido e feito por meio do exame citopatológico do colo do útero (CP), teste DNA de HPV ou inspeção visual por ácido acético (45,46). Nas diretrizes

brasileiras do Ministério da Saúde, o rastreamento é realizado por meio do exame CP, e a orientação é do início da coleta deste exame aos 25 anos até os 64 anos de idade se os dois últimos exames consecutivos forem normais (35). Segundo as últimas diretrizes da Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical (ASCCP) de 2019, as pacientes imunossuprimidas por TOS devem seguir as mesmas recomendações de pacientes portadoras do HIV, ou seja, acompanhamento durante toda a vida da paciente, anualmente por 3 anos, e, após, uma vez a cada três anos com citologia isolada ou co-teste (citologia e teste de DNA de HPV juntos) (47).

Tabela 3. Estimativa de casos novos dos principais cânceres ginecológicos no Brasil no triênio 2020-2022.

	Casos novos (n)	Incidência*
Colo do útero	16590	15,43
Ovário	6650	6,18
Corpo do útero / Endométrio	6540	6,07

Fonte: Instituto Nacional do Câncer (44). * a cada 100 mil mulheres.

Os tumores ginecológicos apresentam origens distintas, sendo que os cânceres de ovário e endométrio estão predominantemente relacionados à ação hormonal, enquanto tumores de vulva, colo do útero e vagina apresentam maior relação com a infecção pelo HPV (4,21). Os principais fatores de risco para desenvolvimento de câncer de colo do útero são: persistência da infecção pelo HPV, tabagismo, imunossupressão, uso de contraceptivos orais e baixo nível socioeconômico (33). Os tumores de vulva e vagina também estão relacionados com imunossupressão e infecções pelo HPV, sendo que os tumores de vulva têm também relação com idade avançada e baixo nível socioeconômico (22,48).

Entre os tumores malignos de ovário, os tumores epiteliais são responsáveis por 85% dos casos (22). Os principais fatores de risco para desenvolvimento de câncer de ovário são história familiar de câncer ovariano, presença de mutações genéticas, especialmente BRCA1 e BRCA2, idade avançada e nuliparidade (22,49). Assim como neoplasias de ovário, o câncer de endométrio e corpo uterino é raro, e está predominantemente relacionado com ao uso prolongado de estrogênio exógeno, além disso, a obesidade, a nuliparidade e a menopausa tardia também são fatores de risco para desenvolvimento desta neoplasia (21,22).

Após o diagnóstico do câncer, é realizado o estadiamento do tumor. A determinação do estágio da doença é baseada em exames de imagem, laboratoriais e/ou anatomopatológicos, e no exame físico. O sistema mais comumente utilizado no mundo para estadiamento é o Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos, onde se avaliam informações sobre as características anatômicas do tumor, as características dos linfonodos relacionados com a drenagem linfática do órgão acometido e a presença ou não de metástases (50). No caso dos tumores ginecológicos, o estadiamento TNM é agrupado em estádios de I a IV, sendo que os estádios I a III estão relacionados a tumores localizados no seu sítio original, com ou sem invasão a tecidos ou linfonodos próximos, e o estadio IV são tumores que se disseminaram para sítios à distância do tumor inicial (51,52).

Os tratamentos dos cânceres ginecológicos variam conforme o estadiamento do tumor, podendo ser cirúrgico, radioterápico, quimioterápico ou uma associação destes. Assim como o tratamento, o prognóstico do tumor também está relacionado com o seu estadiamento. Por exemplo, a sobrevida global em 5 anos para tumores epidermóides

de vulva nos estádios iniciais é de 85-98% e de 74-31% nos estádios mais avançados (33,53). O câncer de colo do útero apresenta taxas de sobrevivência de 69-89% no estágio I e de 6-17% no estágio IV (48).

Existem alguns estudos avaliando a incidência das neoplasias malignas ginecológicas na população transplantada. Hortlund e col. encontraram um aumento da incidência de neoplasia maligna de colo do útero (15 casos contra o esperado de seis casos), de ovário (19 casos contra o esperado de 12 casos) e de vulva e vagina (21 casos contra os esperados dois casos) na população transplantada da Suécia e Dinamarca (54). Enquanto no estudo de Serraino e col., entre as 860 mulheres transplantadas que foram avaliadas, diagnosticou-se três casos de câncer do colo do útero (Razão de incidência padronizada [RIP] de 3,3), três casos de câncer de ovário (RIP 2,8) e três casos de câncer de corpo do útero (RIP 2,1) (55).

3.3 Transplante Renal e Imunossupressão

A cirurgia de transplante de órgãos apresentou uma grande ascensão no século XX, com a realização do primeiro transplante de rim bem sucedido em 1954 pelo cirurgião Joseph E. Murray (56). No entanto, no caso de transplante de órgãos entre pessoas sem parentesco, a rejeição do órgão era praticamente inevitável (57). Em finais de 1950 foram iniciadas as pesquisas sobre drogas imunossupressoras, e, no ano de 1957 George Herbert Hitchings e Gertrude Elion sintetizaram a primeira droga com potencial imunossupressor (58). Já em 1960 o pesquisador Roy Calne publicou na revista *Lancet* um relatório sobre o uso da 6-mercaptopurina em cães receptores de

homoenxertos renais, com melhora significativa na sobrevida destes animais (57,59,60). Com o sucesso da terapia imunossupressora em animais transplantados iniciou-se os testes em humanos, e em 1961 nos Estados Unidos foi realizado o primeiro transplante em humanos sem parentesco com uso de azatioprina, a primeira droga imunossupressora desenvolvida, com sobrevida do órgão por um mês e evolução para óbito do paciente devido à dose tóxica da medicação. Na terceira tentativa, em 1962, com ajuste da dose da medicação, foi conseguida a sobrevida do paciente e do órgão (61,62).

No Brasil, o primeiro transplante renal foi realizado em 1964 no Rio de Janeiro (63,64) e desde então notamos um grande avanço nesta área no país. Em 2019 o Brasil aparece como o segundo país em número absoluto de transplantes renais e hepáticos do mundo (1). Segundo o Registro Brasileiro de Transplantes foram realizados 6.295 transplantes de rim no ano de 2019 no nosso país, destes 1.076 foram com doador vivo e 5.219 com doador falecido (1). A pandemia do Covid-19 em 2020 acarretou a queda do número de transplantes realizados no Brasil, neste ano foram realizados 4.805 transplantes renais, uma redução de 24,5% em comparação ao ano anterior (1) O estado do Rio Grande do Sul (RS) aparece como o quinto estado em número absoluto de realização de transplante renal no Brasil (1), e, segundo a estatística da Secretaria Estadual de Saúde do RS, foram realizados 508 transplantes de órgãos sólidos (Rim, Fígado, Coração, Pulmão e Pâncreas) no estado do RS no ano de 2020 (14) A Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (Hospital Santa Casa) tem um serviço dedicado a transplantes, com equipes especializadas e multidisciplinares, tendo sido realizados 329 transplantes de órgãos sólidos no Hospital

Santa Casa em 2020, sendo 221 de rim, 89 de fígado, 17 de pulmão e 2 de coração (15).

Muito do sucesso e avanço dos transplantes se deve ao estudo da imunologia da rejeição dos órgãos enxertados e do desenvolvimento de drogas imunossupressoras. A rejeição do enxerto é a principal e talvez mais grave complicação do transplante e ela pode ocorrer de forma aguda ou crônica. A rejeição aguda é aquela que ocorre no primeiro ano após o transplante e ocorre de duas formas principais: rejeição aguda mediada por células-T (celular) ou mediada por anticorpos (humoral). O episódio de rejeição aguda não infere necessariamente na perda do órgão, porém está relacionada à redução do tempo de sobrevida a longo prazo do enxerto. No caso do transplante renal, suspeita-se de rejeição aguda do enxerto quando há aumento da creatinina basal, piora da hipertensão e/ou proteinúria acima de 1 grama por dia. O diagnóstico final de rejeição aguda é histológico, sendo necessária uma biópsia renal para confirmação (65).

A rejeição crônica ocorre após o primeiro ano do transplante, e ainda não é totalmente compreendida (66). Na classificação de Banff para rejeição de enxerto renal mediada por anticorpos, a rejeição crônica é diagnosticada pela presença de 3 critérios, que são: evidência morfológica de dano tecidual crônico, evidência de interação atual ou recente de anticorpos com o endotélio vascular e evidência sorológica de anticorpos específicos do doador (67,68). No entanto, nem toda perda do enxerto é devido à rejeição do órgão, em um grande estudo de 2009, que avaliou 1.317 pacientes transplantados renais, as principais causas de perda de enxerto foram doença

glomerular (37%), fibrose/atrofia (31%), procedimentos cirúrgicos (25%), rejeição aguda (12%) e desconhecida (5%) (66).

Sabidamente o desenvolvimento de drogas imunossupressoras reduziu drasticamente as taxas de rejeição dos órgãos, e considera-se que muitos episódios de rejeição se devam à má aderência do paciente ao tratamento ou prescrição de doses inadequadas das medicações (65). Em geral inicia-se com um esquema de indução da imunossupressão logo no momento do transplante para evitar a perda do enxerto, utilizando altas doses das medicações e após inicia-se a terapia de manutenção, com redução gradual da dose das drogas imunossupressoras e utilizando terapia com até três classes de medicamentos para diminuir os potenciais tóxicos das medicações (2,3).

A escolha dos medicamentos é baseada na estratificação de risco dos pacientes que se divide em alto risco de rejeição ou baixo risco de rejeição. Pacientes com alto risco de rejeição são aqueles com Antígeno Leucocitário Humano (HLA) não idênticos, idade avançada ou muito jovens, etnia afrodescendente, painel de anticorpos reativos maior que zero por cento, presença de anticorpos específicos do doador, incompatibilidade de grupo sanguíneo, retardo no retorno da função do enxerto e/ou isquemia fria maior que 24 horas (2). Em paciente com alto risco de rejeição, utiliza-se a terapia de indução da imunossupressão. A terapia de indução deve ser iniciada no período peri operatório, no intuito de promover uma imunossupressão intensa e de curto prazo, reduzindo assim o risco de rejeição aguda (69,70). As medicações mais utilizadas nesta situação são a globulina antitimocítica (ou timoglobulina) e o antagonista do receptor da interleucina-2 (Basiliximabe) (71,72). Essas duas drogas

apresentam eficácia similar, porém o Basiliximabe apresentou menores taxas de desenvolvimento de neoplasia maligna quando comparado à timoglobulina (33).

A maioria dos pacientes transplantados recebe uma terapia de manutenção medicamentosa tripla, com utilização mais comumente de uma combinação entre corticosteroides (metilprednisolona ou prednisona), agentes antimetabólicos (micofenolato mofetil ou azatioprina) e um inibidor da calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo) (2,3). Outras medicações como inibidores da via mTOR (Sirolimus ou Everolimus) são eventualmente utilizados. Um estudo recente realizado na Suíça avaliou o esquema terapêutico recebido por 1191 pacientes que realizaram transplante renal entre 2008 e 2017, destes, 73,7% receberam terapia tripla composta por tacrolimo, micofenolato mofetil e prednisona; enquanto 24,3% receberam ciclosporina em vez de tacrolimo e 1,1% receberam terapia com mTOR (74).

Conforme abordado anteriormente, a primeira droga desenvolvida com ação imunossupressora foi a azatioprina, desenvolvida nos Estados Unidos na década de 50 como primeiramente um quimioterápico para tratamento do câncer (57,59). A azatioprina é uma pró-droga da 6-mercaptopurina, ela age inibindo a proliferação linfocitária nas células-T e B, e seu principal efeito colateral é a mielossupressão (2,75,76). Atualmente, o Micofenolato Mofetil é a droga de escolha na classe de agentes antimetabólicos pois apresenta menores taxas de rejeição aguda e maior sobrevida do enxerto em comparação à azatioprina (77). Os principais efeitos colaterais do micofenolato são leucopenia e sintomas gastrointestinais (77,78).

Entre os inibidores da calcineurina, utiliza-se a ciclosporina ou o tacrolimo. Essas medicações agem na inibição da calcineurina e dificultam a transcrição da interleucina-2 e outras citocinas nas células-T, suprimindo a ativação destas células. A ciclosporina pode causar hipertensão, intolerância à glicose e nefrotoxicidade, enquanto o tacrolimo pode causar neurotoxicidade e diabetes (3,78). Duas meta-análises realizadas em 2005 e 2018, que compararam o tacrolimo versus a ciclosporina, concluíram que o uso do tacrolimo diminui a chance de rejeição do enxerto, porém apresenta maior risco de desenvolvimento de diabetes em comparação a ciclosporina (79,80).

Os corticosteroides mais utilizados para manutenção da imunossupressão são a metilprednisolona e prednisona, elas têm ação anti-inflamatória e imunossupressora, e em altas doses inibem a ativação e proliferação dos linfócitos T através da inibição da interleucina-2. Seus principais efeitos colaterais são aumento do risco de infecção, hipertensão, osteoporose, glaucoma, hiperlipidemia e resistência à glicose (3,76,78).

3.4 Imunossupressão e Neoplasias Malignas

Apesar de a terapia imunossupressora ter revolucionado a história dos transplantes em humanos ela vem associada a um leque de complicações relacionadas à diminuição do sistema imunológico dos pacientes, especialmente relacionado ao desenvolvimento de infecções e o risco aumentado de surgimento de lesões intraepiteliais de alto grau e neoplasias malignas (2,81). Com a melhora da sobrevida após os transplantes, a incidência de câncer apresentou crescimento e tornou-se uma

importante causa de morte em pacientes transplantados (82). Nos Estados Unidos, estima-se que 13% dos óbitos em pacientes submetidos a transplante de órgão sólido (TOS) seja devido à neoplasia maligna (6).

Existem alguns estudos populacionais que estudaram a incidência de câncer em pacientes submetidos ao transplante. Por exemplo, o trabalho de Villeneuve e col. de 2007 analisou 11.155 pacientes canadenses submetidos à TOS e mostrou que estes apresentavam um risco 2.5 vezes maior de desenvolvimento de câncer do que a população geral (13). Em um outro estudo de Adami e col., foram avaliados 5.931 pacientes suecos submetidos à TOS e seguidos por um período médio de 6.8 anos, neste grupo foram observados 692 novos casos de câncer versus os 171 casos esperados nesta população, incluindo uma incidência aumentada de câncer de vulva, câncer de vagina e câncer colo de útero *in situ* (5). Assim como, no estudo coreano de Hwang e col. foram observados 84 casos de câncer de colo do útero a cada 100 mil pacientes transplantadas, em comparação ao esperado de 8.2 casos a cada 100 mil mulheres coreanas, o que mostra um risco dez vezes maior de desenvolvimento de neoplasia maligna de colo do útero nestas pacientes (11).

O risco de desenvolvimento de câncer em pacientes imunossuprimidas depende de diversos fatores, incluindo o tipo histológico do câncer, os hábitos de vida e as comorbidades do paciente, e, o risco de neoplasia maligna pode estar elevado tanto em tumores que envolvem infecções virais (como HPV ou vírus Epstein-Barr) assim como em cânceres que não estão relacionados à infecções por vírus (5,6). Mas, principalmente, este risco está relacionado com o nível de imunossupressão, ou seja, com o tipo e a dose das medicações utilizadas (83). Sendo que a exposição crônica às

drogas imunossupressoras deprime significativamente componentes específicos da imunidade do receptor, como células Natural Killer (NK) que estão envolvidas no monitoramento e eliminação precoce de células neoplásicas (83).

Em relação às infecções virais precursoras de câncer, sabe-se que a persistência do HPV no corpo humano está relacionada com o desenvolvimento de câncer de colo do útero, vagina e alguns tipos de câncer de vulva. Estudos demonstram que 95 a 99% das pacientes com neoplasia maligna de colo do útero estejam infectadas pelo HPV (9). A imunossupressão é um dos fatores de risco para a infecção e persistência do vírus HPV no organismo e conseqüentemente com o desenvolvimento de patologias pré-malignas e malignas do trato genital inferior (84,85). Em um estudo transversal de Silverberg e col., foram pareadas 20.146 mulheres com diagnóstico de neoplasia intraepitelial (NIC) 2, 3 ou câncer com 100.144 mulheres com exame citopatológico de colo do útero normal, e avaliou-se a relação da imunossupressão por infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), transplantes ou outras doenças imunossupressoras no desenvolvimento destas neoplasias do colo do útero. Neste estudo, as pacientes imunossuprimidas por TOS apresentavam um risco três vezes maior de desenvolvimento de NIC grau 2,3 ou câncer que a população controle, enquanto o uso de duas ou mais medicações imunossupressoras aumentava este risco em duas a quatro vezes (86).

Em conclusão, a sobrevida das pacientes submetidas à TOS vem aumentando e com o desenvolvimento da terapia imunossupressora vimos um grande avanço na manutenção dos órgãos enxertados. Porém com isso os riscos relacionados à depressão imunológica ficam mais evidentes, especialmente o desenvolvimento de

neoplasias pré-malignas e malignas. No entanto, ainda temos poucas informações disponíveis sobre o desenvolvimento de neoplasia ginecológica neste grupo de pacientes. O Hospital Santa Casa tem um serviço dedicado à transplantes englobando quase metade dos transplantes realizados no estado do Rio Grande do Sul (14,15)Torna-se importante o estudo da incidência destas patologias nas mulheres submetidas a transplante de órgãos sólidos no nosso meio, para melhoria na qualidade do controle e acompanhamento das doenças, e ainda para auxílio e adequação de estratégias de rastreamento nestas pacientes, com a intenção de fornecer um cuidado melhor para essa população especial de mulheres.

JUSTIFICATIVA

O desenvolvimento da terapia imunossupressora para impedir ou reduzir a rejeição de órgãos transplantados levou a um grande aumento da sobrevivência de pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos. Associada a isso, existe um risco maior de desenvolvimento de neoplasias malignas devido às medicações utilizadas para imunossupressão. Sabe-se que a redução da imunidade está relacionada com desenvolvimento de neoplasias intraepiteliais de alto grau do colo de útero, vulva e vagina e neoplasias malignas ginecológicas, no entanto, existem poucos registros avaliando a incidência destas patologias na população de transplantados renais. O conhecimento e análise da incidência destas doenças, a sua evolução e a sua relação com a imunossupressão, é importante para adequar o rastreamento e acompanhamento destas pacientes imunossuprimidas pós transplante renal.

HIPÓTESES

Hipótese Nula

A imunossupressão pós transplante renal não aumenta a incidência de neoplasia intraepitelial de alto grau do trato genital inferior e de câncer ginecológico.

Hipótese Alternativa

A imunossupressão pós transplante renal aumenta a incidência de neoplasia intraepitelial de alto grau do trato genital inferior e de câncer ginecológico.

OBJETIVOS

Objetivo geral:

Avaliar a incidência de neoplasia intraepitelial de alto grau do trato genital feminino e câncer ginecológico em pacientes imunossuprimidas por transplante renal atendidas na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (Hospital Santa Casa).

Objetivos específicos:

1. Avaliar qual o tratamento recebido pelas pacientes transplantadas renais com neoplasia intraepitelial genital de alto grau do trato genital inferior e câncer ginecológico.
2. Avaliar a taxa de recidiva de pacientes com neoplasia intraepitelial genital de alto grau do trato genital inferior e câncer ginecológico.

REFERÊNCIAS

1. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2013-2020). 2021. Available from: www.abto.org.br.
2. Goldman L, Ausiello D. Cecil Tratado de Medicina Interna. 22nd ed. Elsevier Inc; 2005. 4207 p.
3. Holt CD. Overview of Immunosuppressive Therapy in Solid Organ Transplantation. *Anesthesiology Clinics* [Internet]. 2017 Sep 1;35(3):365–80. Available from: DOI 10.1016/j.anclin.2017.04.001.
4. Liao JB, Fisher CE, Madeleine MM. Gynecologic cancers and solid organ transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2019 May 1;19(5):1266–77.
5. Adami J, Gäbel H, Lindelöf B, Ekström K, Rydh B, Glimelius B, et al. Cancer risk following organ transplantation: A nationwide cohort study in Sweden. *British Journal of Cancer*. 2003 Oct 6;89(7):1221–7.
6. Noone AM, Pfeiffer RM, Dorgan JF, Magder LS, Bromberg JS, Lynch CF, et al. Cancer-attributable mortality among solid organ transplant recipients in the United States: 1987 through 2014. *Cancer*. 2019 Aug 1;125(15):2647–55.
7. D’Arcy ME, Coghill AE, Lynch CF, Koch LA, Li J, Pawlish KS, et al. Survival after a cancer diagnosis among solid organ transplant recipients in the United States. *Cancer*. 2019 Mar 15;125(6):933–42.
8. Li Y, Xu C. Human Papillomavirus-Related Cancers. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017;1018:23–34.

9. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJLM, Shah K V. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of Clinical Pathology* [Internet]. 2002 Apr 1;55(4):244–65.
10. Origoni M, Stefani C, Dell'Antonio G, Carminati G, Parma M, Candiani M. Cervical Human Papillomavirus in transplanted Italian women: A long-term prospective follow-up study. *Journal of Clinical Virology*. 2011 Aug;51(4):250–4.
11. Hwang JK, Moon IS, Kim J II. Malignancies after kidney transplantation: A 40-year single-center experience in Korea. *Transplant International*. 2011 Jul;24(7):716–21.
12. Krynitz B, Edgren G, Lindelöf B, Baecklund E, Brattström C, Wilczek H, et al. Risk of skin cancer and other malignancies in kidney, liver, heart and lung transplant recipients 1970 to 2008 - A Swedish population-based study. *International Journal of Cancer*. 2013 Mar 15;132(6):1429–38.
13. Villeneuve PJ, Schaubel DE, Fenton SS, Shepherd FA, Jiang Y, Mao Y. Cancer incidence among Canadian kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2007 Apr;7(4):941–8.
14. Central Estadual de Transplantes. Dados sobre transplantes 2020 [Internet]. Secretaria da Saúde do Rio Grande do Sul. 2020. Available from: <https://saude.rs.gov.br/dados-sobre-transplantes>
15. Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Relatório anual [Internet]. Porto Alegre; 2020. Available from: <https://www.santacasa.org.br/pagina/relatorio-anual>

16. Imamura R, Nakazawa S, Yamanaka K, Kakuta Y, Tsutahara K, Taniguchi A, et al. Cumulative cancer incidence and mortality after kidney transplantation in Japan: A long-term multicenter cohort study. *Cancer Medicine*. 2021;10(7):2205–15.
17. Ao M, Zheng D, Wang J, Gu X, Xi M. Risk factors analysis of persistence, progression and recurrence in vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecologic Oncology* [Internet]. 2021;162(3):584–9. Available from: DOI 10.1016/j.ygyno.2021.06.027.
18. Bogani G, Di Donato V, Sopracordevole F, Ciavattini A, Ghelardi A, Lopez S, et al. Recurrence rate after loop electrosurgical excision procedure (LEEP) and laser Conization: A 5-year follow-up study. *Gynecologic Oncology* [Internet]. 2020;159(3):636–41. Available from: DOI 10.1016/j.ygyno.2020.08.025.
19. Lebreton M, Carton I, Brousse S, Lavoué V, Body G, Levêque J, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: Classification, epidemiology, diagnosis, and management. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2020;49(9).
20. Olawaiye AB, Cuello MA, Rogers LJ. Cancer of the vulva: 2021 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* [Internet]. 2021 Oct 20;155(S1):7–18. Available from: DOI 10.1002/ijgo.13881.
21. Hoffmam, Schorge, Schaffer, Halvorson, Bradshaw, Cunningham. *Ginecologia de Williams*. 2nd ed. Artmed; 2014. 1402 p.
22. Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP. *Rotinas em Ginecologia*. Artmed; 2011. 736 p.
23. Sillman F, Stanek A, Sedlis A, Rosenthal J, Lanks KW, Buchhagen D, et al. The relationship between human papillomavirus and lower genital intraepithelial neoplasia

- in immunosuppressed women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 1984;150(3):300–8. Available from: DOI 10.1016/S0002-9378(84)90369-7.
24. Sun X-W, Kuhn L, Ellerbrock T V., Chiasson MA, Bush TJ, Wright TC. Human Papillomavirus Infection in Women Infected with the Human Immunodeficiency Virus. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1997 Nov 6;337(19):1343–9. Available from: DOI 10.1056/NEJM199711063371903.
 25. Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Oncológica. Lesões pré-invasivas da vulva, da vagina e do colo uterino. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). 2021.
 26. Thuijs NB, Beurden M, Bruggink AH, Steenbergen RDM, Berkhof J, Bleeker MCG. Vulvar intraepithelial neoplasia: Incidence and long-term risk of vulvar squamous cell carcinoma. *International Journal of Cancer* [Internet]. 2021;148(1):90–8. Available from: DOI 10.1002/ijc.33198
 27. Wilkinson EJ, Rush DS. The Histopathology of Vulvar Neoplasia. *The Global Library of Women's Medicine* [Internet]. 2017; Available from: DOI:10.3843/GLOWM.10256
 28. Jones RW, Rowan DM. Vulvar intraepithelial neoplasia III: a clinical study of the outcome in 113 cases with relation to the later development of invasive vulvar carcinoma. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 1994 Nov;84(5):741–5. Available from: PMID 7936504.
 29. Van Seters M, Van Beurden M, De Craen AJM. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecologic Oncology*. 2005;97(2):645–51.

30. Aho M, Vesterinen E, Meyer B, Purola E, Paavonen J. Natural history of vaginal intraepithelial neoplasia. *Cancer* [Internet]. 1991 Jul 1;68(1):195–7. Available from: DOI 10.1002/1097-0142(19910701)68:1<195::AID-CNCR2820680135>3.0.CO;2-L.
31. Gunderson CC, Nugent EK, Elfrink SH, Gold MA, Moore KN. A contemporary analysis of epidemiology and management of vaginal intraepithelial neoplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2013 May;208(5):410.e1-410.e6.
32. Salcedo MP, Oliveira C, Andrade V, Mariano AAN, Changule D, Rangeiro R, et al. The Capulana study: A prospective evaluation of cervical cancer screening using human papillomavirus testing in Mozambique. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2020 Sep 1;30(9):1292–7.
33. Berek JS, Hacker NF. *Berek & Hacker's. Gynecologic Oncology*. 6th ed. Wolters Kluwer; 2015. 975 p.
34. McCredie MRE, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2008 May;9(5):425–34. Available from: DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70103-7.
35. Instituto Nacional de Câncer (INCA). *Diretrizes Brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero* [Internet]. Vol. XXXIII, Ministério Da Saúde. 2016. 114 p. Available from: <https://www.inca.gov.br>.
36. Pinho-França J de R, Costa Chein MB da, Thuler LCS. Incidence of cervical cytological abnormalities following a negative smear result in an opportunistic

screening scenario: A cohort study. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2019;242:103–8.

37. Discacciati MG, Barboza BMS, Zeferino LC. Por que a prevalência de resultados citopatológicos do rastreamento do câncer do colo do útero pode variar significativamente entre duas regiões do Brasil? *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*. 2014;36(5):192–7.
38. DataSUS. Sistema de Informação do Câncer - SISCAN (colo do útero e mama) [Internet]. [cited 2022 Jul 4]. Available from: <https://datasus.saude.gov.br>.
39. Alloub MI, Barr BBB, McLaren KM, Smith IW, Bunney WH, Smart GE. Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in women with renal allografts. *British Medical Journal*. 1989;298(6667):153–6.
40. Meeuwis KAP, Van Rossum MM, Van De Kerkhof PCM, Hoitsma AJ, Massuger LFAG, De Hullu JA. Skin cancer and (pre)malignancies of the female genital tract in renal transplant recipients. *Transplant International*. 2010 Feb;23(2):191–9.
41. Thimm MA, Rositch AF, Vandenbussche C, McDonald L, Garonzik Wang JM, Levinson K. Lower Genital Tract Dysplasia in Female Solid Organ Transplant Recipients. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;134(2):385–94.
42. Long ME, Chantigian PDM, Weaver AL. Cervical cytology and histology after solid organ transplant: A longitudinal cohort study. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2018;22(4):362–6.
43. International Agency for Research on Cancer (IARC). Cancer Today [Internet]. World Health Organization. 2020 [cited 2022 Jun 29]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>

44. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil [Internet]. Ministério Da Saúde. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2019. Available from: <https://www.inca.gov.br>.
45. Perkins RB, Guido RL, Saraiya M, Sawaya GF, Wentzensen N, Schiffman M, et al. Summary of Current Guidelines for Cervical Cancer Screening and Management of Abnormal Test Results: 2016-2020. *Journal of Women's Health*. 2021;30(1):5–13.
46. Mezei AK, Armstrong HL, Pedersen HN, Campos NG, Mitchell SM, Sekikubo M, et al. Cost-effectiveness of cervical cancer screening methods in low- and middle-income countries: A systematic review. *International Journal of Cancer* [Internet]. 2017 Aug 1;141(3):437–46. Available from: DOI 10.1002/ijc.30695.
47. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2020 Apr 1;24(2):102–31.
48. Feig BW, Ching CD, editors. *The MD Anderson Surgical Oncology Handbook*. 6th ed. Wolters Kluwer; 2019.
49. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. *The Lancet* [Internet]. 2019;393(10177):1240–53. Available from: DOI 10.1016/S0140-6736(18)32552-2.
50. Union for International Cancer Control (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours [Internet]. [cited 2022 Jul 6]. Available from: <https://www.uicc.org/resources/tnm>

51. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estadiamento [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 6]. Available from: <https://www.inca.gov.br/estadiamento>.
52. Benedet JL, Pecorelli S, Ngan HY, Hacker NF, Denny L, Jones III HW, Kavanagh J, Kitchener H, Kohorn E, Thomas G. Staging classifications and clinical practice guidelines for gynaecological cancers. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2000;70:207-312.
53. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Yordan E, Berek JS, Jahshan A, et al. Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (A Gynecologic Oncology Group Study). *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 1991;164(4):997–1004. Available from: DOI 10.1016/0002-9378(91)90573-A.
54. Hortlund M, Arroyo Mühr LS, Storm H, Engholm G, Dillner J, Bzhalava D. Cancer risks after solid organ transplantation and after long-term dialysis. *International Journal of Cancer*. 2017 Mar 1;140(5):1091–101.
55. Serraino D, Piselli P, Busnach G, Burra P, Citterio F, Arbustini E, et al. Risk of cancer following immunosuppression in organ transplant recipients and in HIV-positive individuals in southern Europe. *European Journal of Cancer*. 2007 Sep;43(14):2117–23.
56. Merrill JP. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *Journal of the American Medical Association* [Internet]. 1956 Jan 28;160(4):277. Available from: doi: 10.1001/jama.1956.02960390027008.
57. Barker CF, Markmann JF. Historical overview of transplantation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2013 Apr;3(4).

58. Elion GB. The purine path to chemotherapy. *Science (New York, NY)* [Internet]. 1989 Apr 7;244(4900):41–7. Available from: www.sciencemag.org
59. Calne RY. The rejection of renal homografts. Inhibition in dogs by 6-mercaptopurine. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1960;1(7121):417–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13807024>
60. Calne RY, Alexandre GPJ, Murray JE. A study of the effects of drugs in prolonging survival of homologous renal transplants in dogs. *Annals of the New York Academy of Sciences* [Internet]. 1962;99(3):743–61. Available from: DOI 10.1111/j.1749-6632.1962.tb45358.x
61. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH, Wilson RE, Dammin GJ. Prolonged survival of human-kidney homografts by immunosuppressive drug therapy. *Annals of plastic surgery*. 1984;12(1):70–83.
62. Murray JE, Hills W. The first successful organ transplants in man. *Journal of the American College of Surgeons*. 2005;200(1):5–9.
63. 63. Pêgo-Fernandes PM, Pestana JOM, Garcia VD. Transplants in Brazil: Where are we? *Clinics*. 2019;74:1–2.
64. Moura-Neto JA, Moura AF, Souza E. Cinquenta anos do primeiro transplante no Brasil. *Brazilian Journal of Transplantation* [Internet]. 2016 Sep 1;19(4):26–9. Available from: <https://doi.org/10.53855/bjt.v19i4.118>.
65. Brennan DC, Alhamad T, Malone A. Kidney transplantation in adults: Clinical features and diagnosis of acute renal allograft rejection [Internet]. *UpToDate*. 2020. p. 1–23. Available from: <http://www.uptodate.com>.

66. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *American Journal of Transplantation*. 2009 Mar;9(3):527–35.
67. Vella J, Frcp F, Brennan DC. Kidney transplantation in adults: Chronic allograft nephropathy [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 2020 Sep 21]. Available from: <https://www.uptodate.com>.
68. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, Roufosse C, Glotz D, Seron D, et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. In: *American Journal of Transplantation*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 293–307.
69. Allison TL. Immunosuppressive Therapy in Transplantation. *Nursing Clinics of North America* [Internet]. 2016;51(1):107–20. Available from: DOI 10.1016/j.cnur.2015.10.008
70. Laftavi MR, Sharma R, Feng L, Said M, Pankewycz O. Induction therapy in renal transplant recipients: A review. *Immunological Investigations*. 2014;43(8):790–806.
71. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: A summary. *Kidney International* [Internet]. 2010 Feb;77(4):299–311. Available from: DOI 10.1038/ki.2009.377
72. Nga HS, Garcia PD, Contti MM, Takase HM, de Carvalho MFC, de Andrade LGM. Different induction therapies for kidney transplantation with living donor. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2015 Apr 1;37(2):206–11.

73. Wang K, Xu X, Fan M. Induction therapy of basiliximab versus antithymocyte globulin in renal allograft: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2018;22(3):684–93.
74. Krisl A, Stampf S, Hauri D, Binet I, Mueller T, Sidler D, et al. Immunosuppression management in renal transplant recipients with normal-immunological risk: 10-year results from the Swiss Transplant Cohort Study. *Swiss medical weekly*. 2020;150(December):w20354.
75. Colli MV, Amaro TA, Pinto ALT, Gaburri PD, Chebli JMF. Toxicidade da azatioprina na doença de Crohn: Incidência, abordagem e evolução. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2008;54(5):415–21.
76. Koo J, Wang HL. Acute, Chronic, and Humoral Rejection: Pathologic Features Under Current Immunosuppressive Regimes. *Surgical Pathology Clinics [Internet]*. 2018 Jun 1;11(2):431–52. Available from: DOI 10.1016/j.path.2018.02.011
77. Wagner M, Earley AK, Webster AC, Schmid CH, Balk EM, Uhlig K. Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015 Dec 3;2015(12).
78. Hardinger K, Brennan DC. Kidney transplantation in adults: Maintenance immunosuppressive therapy [Internet]. *UpToDate*. 2020 [cited 2020 Sep 22]. Available from <https://www.uptodate.com>.
79. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: Meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *British Medical Journal*. 2005;331(7520):810–4.

80. Azarfar A, Ravanshad Y, Mehrad-Majd H, Esmaeeli M, Aval S, Emadzadeh M, et al. Comparison of tacrolimus and cyclosporine for immunosuppression after renal transplantation: An updated systematic review and meta-analysis. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation* [Internet]. 2018;29(6):1376. Available from: <https://www.sjkdt.org/text.asp?2018/29/6/1376/248292>.
81. Smith JS, Backes DM, Hoots BE, Kurman RJ, Pimenta JM. Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. *Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2009;113(4):917–24. Available from: DOI 10.1097/AOG.0b013e31819bd6e0.
82. Hall EC, Pfeiffer RM, Segev DL, Engels EA. Cumulative incidence of cancer after solid organ transplantation. *Cancer*. 2013 Jun 15;119(12):2300–8.
83. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation*. 2005 Oct 15;80(SUPPL. 2):254–64.
84. Wieland U, Kreuter A, Pfister H. Human papillomavirus and immunosuppression. *Current Problems in Dermatology (Switzerland)*. 2014;45:154–65.
85. de Oliveira Martins CA, Do Val Guimarães ICC, Velarde LGC. Relationship between the risk factors for human papillomavirus infection and lower genital tract precursor lesion and cancer development in female transplant recipients. *Transplant Infectious Disease*. 2017 Aug 1;19(4).
86. Silverberg MJ, Leyden WA, Chi A, Gregorich S, Huchko MJ, Kulasingam S, et al. Human immunodeficiency virus (HIV)- and Non-HIV-associated immunosuppression and risk of cervical neoplasia. *Obstetrics and Gynecology*. 2018 Jan 1;131(1):47–55.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O nosso estudo mostrou uma incidência elevada e preocupante de lesões intraepiteliais de alto grau de colo do útero e vagina, assim como de câncer de colo do útero e endométrio em pacientes imunossuprimidas pós transplante por órgão sólidos. A falta de um grupo controle para uma comparação mais robusta do aumento da incidência na população transplantada é considerada uma limitação do estudo, porém os dados disponíveis na literatura, apesar de escassos, indicam que as pacientes submetidas a transplante renal estão em maior risco de desenvolvimento de lesões pré-malignas e malignas do trato genital inferior e portanto enaltecemos a importância de demonstrar esse achado também em nossa população.

PERSPECTIVAS

A população de mulheres transplantadas tende a aumentar com a melhora da sobrevida das pacientes. Com isso, a necessidade de estudos sobre a prevalência e incidência de doenças relacionadas com a imunossupressão prolongada se faz necessário. O nosso trabalho abre caminhos para uma mais detalhada análise das patologias pré-malignas e malignas ginecológicas nas mulheres transplantadas do sul do Brasil, com a intenção de facilitar o aconselhamento e acompanhamento no futuro desta população especial, esperando que se consiga diminuição dos riscos de doenças evitáveis, como câncer de colo do útero, vulva e vagina, nessa população.

ANEXOS

Anexo I - Parecer consubstanciado do CEP

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DE ALTO GRAU DO TRATO GENITAL INFERIOR E DE CÂNCER GINECOLÓGICO EM PACIENTES IMUNOSSUPRIMIDAS PÓS TRANSPLANTE RENAL NO SUL DO BRASIL

Pesquisador: Mila de Moura Behar Pontremoli Salcedo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 39527420.7.0000.5335

Instituição Proponente: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.444.935

Apresentação do Projeto:

terapia imunossupressora utilizada em paciente transplantadas renais revolucionou a sobrevida destas pacientes. No entanto, a imunossupressão traz consigo um risco maior de complicações relacionadas à redução da imunidade, incluindo maior chance de infecções e de desenvolvimento de neoplasias pré-malignas e malignas ginecológicas. Porém, a literatura é escassa sobre a avaliação da imunossupressão após

transplante renal no desenvolvimento destas patologias ginecológicas.

Objetivo: Avaliar a incidência de neoplasia intraepitelial genital de alto grau e

câncer ginecológico em pacientes imunossuprimidas após transplante renal. **Materiais e Métodos:** É um estudo longitudinal retrospectivo, com

análise de dados de prontuários de pacientes com história de transplante renal atendidas na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

(ISCMPA) entre 2000 e 2015. Será analisada a incidência de neoplasia intraepitelial de alto grau de vulva, vagina e/ou colo do útero e câncer

ginecológico nestas pacientes, assim como serão avaliadas as taxas de recidiva, sobrevida livre de doença e tratamento recebido pelas pacientes

que desenvolveram estas doenças e qual a relação destas patologias com as drogas imunossupressoras.

Endereço: R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer

Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090

UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 4.444.935

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a incidência de neoplasia intraepitelial de alto grau de vulva, vagina e colo do útero e câncer ginecológico em pacientes imunossuprimidas por transplante renal atendidas na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA).

Objetivo Secundário:

1. Avaliar a sobrevida global e livre de doença do câncer ginecológico em pacientes imunossuprimidas por transplante renal. 2. Avaliar qual o tratamento recebido pelas pacientes transplantadas renais com neoplasia intra-epitelial genital de alto grau e câncer ginecológico. 3. Avaliar a taxa de recidiva de pacientes com neoplasia intra-epitelial genital de alto grau e câncer ginecológico. 4. Identificar outros fatores de risco para desenvolvimento de neoplasia intra-epitelial genital de alto grau e neoplasia maligna ginecológica em pacientes submetidas à transplante renal 5. Avaliar se o esquema de medicação imunossupressora está relacionado à maior incidência de neoplasia intra-epitelial de alto grau e câncer ginecológico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Este estudo não envolve risco direto às pacientes, pois se trata de estudo retrospectivo com revisão de prontuários. Serão instituídos os cuidados necessários para minimizar todos os riscos relativos à violação ou quebra do sigilo dos dados envolvendo a pesquisa clínica com seres humanos conforme previsto na Resolução 466/2012 CNS/MS, gerando para seus participantes o mínimo de riscos possíveis, tudo no sentido de que o risco se justifique pelo benefício esperado com o desenvolvimento da pesquisa.

Benefícios:

O presente estudo não apresentará benefício direto às pacientes do estudo, porém existe benefício científico para o futuro. A partir da análise dos dados (incidência de neoplasia intra-epitelial de alto grau genital e câncer ginecológico, taxa de recidiva e tempo livre de doença), os resultados do estudo podem contribuir para uma melhor abordagem no futuro das pacientes inclusive podendo mudar padronizações de rastreamento, prevenção

Endereço: R. Profª Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 4.444.935

e seguimento destas pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa muito interessante que aborda tema importante nos cuidados e atenção ao paciente transplantado renal.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios apresentados estão de acordo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisa encontra-se de acordo com a Norma vigente Resolução 466/12 para pesquisa em seres humanos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Após avaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 – Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1647722.pdf	23/10/2020 16:00:05		Aceito
Outros	Resumoprojetopesquisa.pdf	23/10/2020 15:57:24	Mila de Moura Behar Pontremoli Salcedo	Aceito
Outros	Formulariodeinscriçãodeprojetodepesqui sa.pdf	23/10/2020 15:46:14	Mila de Moura Behar Pontremoli Salcedo	Aceito
Outros	Declaracaodeautorizaçãodachefiades	23/10/2020	Mila de Moura	Aceito

Endereço: R. Profª Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer

Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090

UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 4.444.935

Outros	ponsavel.pdf	15:45:41	Behar Pontremoli Salcedo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracaoisencaodeonusainstituicao.pdf	23/10/2020 15:44:41	Mila de Moura Behar Pontremoli Salcedo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracaodeutilizaçãodedadosdeprontuarioeusedepublicacao.pdf	23/10/2020 15:43:36	Mila de Moura Behar Pontremoli Salcedo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracaodeconfidencialidadedosujeitonoestudo.pdf	23/10/2020 15:43:24	Mila de Moura Behar Pontremoli Salcedo	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	23/10/2020 15:43:15	Mila de Moura Behar Pontremoli Salcedo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetodePesquisaCEPGiovanaCabrera.pdf	23/10/2020 15:41:10	Mila de Moura Behar Pontremoli Salcedo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 07 de Dezembro de 2020

Assinado por:

Claudio Marcel Berdún Stadnik
(Coordenador(a))

Endereço: R. Profª Annes Dias,295 Hosp.Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

Anexo II - Comprovante de submissão do artigo à revista.

Archives of Gynecology and Obstetrics
**Incidence of high-grade intraepithelial neoplasia of the gynecologic tract and
gynecological cancer in women who underwent kidney transplantation in Southern
Brazil**
--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Incidence of high-grade intraepithelial neoplasia of the gynecologic tract and gynecological cancer in women who underwent kidney transplantation in Southern Brazil
Article Type:	Original Article
Section/Category:	Gynecologic Oncology
Keywords:	Kidney transplantation; immunosuppression; gynecological cancer; high-grade intraepithelial neoplasia; cervical cancer
Corresponding Author:	Giovana Cabrera, M.D Universidade Federal do Rio Grande do Sul BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Giovana A Cabrera, M.D
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Giovana A Cabrera, M.D Elisa T Rosin, M.D Elizete Keitel, M.D, PhD André Lopes, M.D Daniele LR Schneider Kathleen M Schmeler, M.D Mila P Salcedo, MD, PhD

Date: 11 Dec 2022
To: "Giovana Cabrera" giocab@gmail.com
From: "Archives of Gynecology and Obstetrics (ARCH)" murugeswari.rangasamy@springer.com
Subject: ARCH-D-22-02686 - Submission Confirmation

Dear M.D Cabrera,

Thank you for submitting your manuscript, "Incidence of high-grade intraepithelial neoplasia of the gynecologic tract and gynecological cancer in women who underwent kidney transplantation in Southern Brazil", to Archives of Gynecology and Obstetrics

The submission id is: ARCH-D-22-02686
Please refer to this number in any future correspondence