



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: GINECOLOGIA E  
OBSTETRÍCIA

**NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VULVAR E CÂNCER VULVAR: DIFERENÇAS NO  
COMPORTAMENTO DA DOENÇA ENTRE PACIENTES QUE APRESENTAM  
IMUNOSSUPRESSÃO E PACIENTES IMUNOCOMPETENTES NO SUL DO BRASIL**

Aluna: Elisa Tasca Rosin

Porto Alegre, 2022



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: GINECOLOGIA E  
OBSTETRÍCIA

**NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VULVAR E CÂNCER VULVAR: DIFERENÇAS NO  
COMPORTAMENTO DA DOENÇA ENTRE PACIENTES QUE APRESENTAM  
IMUNOSSUPRESSÃO E PACIENTES IMUNOCOMPETENTES NO SUL DO BRASIL**

Aluna: Elisa Tasca Rosin

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Mila 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, 2022

## CIP - Catalogação na Publicação

Rosin, Elisa Tasca  
NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VULVAR E CÂNCER VULVAR:  
DIFERENÇAS NO COMPORTAMENTO DA DOENÇA ENTRE PACIENTES  
QUE APRESENTAM IMUNOSSUPRESSÃO E PACIENTES  
IMUNOCOMPETENTES NO SUL DO BRASIL / Elisa Tasca Rosin.  
-- 2022.  
65 f.  
Orientadora: Mila 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. lesão intraepitelial de alto grau vulvar. 2.  
câncer vulvar. 3. imunocomprometidas. 4. transplante  
real. 5. HIV . I. Salcedo, Mila Pontremoli, orient.  
II. Título.

“Se eu vi mais longe, foi por estar sobre ombros de gigantes”

Isaac Newton (1676)

## **DEDICATÓRIA**

Às pacientes, que confiaram a mim sua saúde e suas confissões, ajudando diariamente a me tornar uma médica e, principalmente, uma pessoa melhor.

Aos pesquisadores do país, que apesar das dificuldades enfrentadas, seguem firmes e dedicados à ciência, em busca de melhores tratamentos e tecnologias na área da saúde.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente à Dra Mila Salcedo, por aceitar ser minha orientadora da Pós-Graduação. Obrigada pelos ensinamentos teóricos, mas também por me ouvir e entender as decisões que tomei ao longo do período em que trabalhamos juntas. Obrigada por me ajudar a persistir. Foi para mim uma verdadeira honra tê-la ao meu lado nessa caminhada do Mestrado.

À Dra Fabíola Fridman, por todo apoio na realização da minha especialização em patologia do trato genital inferior, da residência médica ao mestrado.

À Dra Neila De Góis Speck, minha inspiração no mundo da colposcopia, agradeço a oportunidade de participar da Especialização em Patologia do Trato Genital Inferior na Universidade de São Paulo e ter o privilégio de conviver e aprender tanto com ela.

Às minhas colegas de Especialização, Bárbara, Érika, Ívilla, Larissa, Luana, Luciana e Vanessa, por tornarem inesquecíveis os meses que morei entre São Paulo e Porto Alegre. Obrigada pelo carinho, pelo apoio, pelos momentos de diversão e de estudo. Formamos um belo time.

À Dra Fernanda Uratani, por me receber com tanto carinho no Ambulatório de Patologia Cervical da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Agradeço o exemplo de dedicação às pacientes e aos alunos que me foi dado.

À Dra Giovana Cabrera, minha colega de trabalho e minha grande amiga, agradeço o apoio na realização desse projeto, mas principalmente por estar ao meu lado nos momentos mais difíceis ao longo da minha formação profissional. Fica a minha grande admiração pelo seu caráter e sua bondade, verdadeiro exemplo de ser humano.

À Dra Marcela Persiano, agradeço por todo empenho na revisão dos prontuários médicos e na construção do nosso banco de dados, sempre com simpatia e disposição, tornando a coleta de dados muito mais leve.

À Dra Carolina Canabarro, que mesmo antes de eu iniciar o projeto para inscrição do Mestrado já dizia que eu era capaz. Obrigada por tanto carinho e tanta força que me deste.

À Dra Lília Frada, que apareceu na fase final do meu percurso na Pós-Graduação e no início do meu percurso profissional em Portugal, agradeço por receber-me com tanto carinho e por ter feito a análise dos dados realmente acontecer.

Agradeço a todos meus amigos e familiares por estarem ao meu lado nos momentos que precisei ao longo de todos esses anos de formação profissional. Agradeço por não desistirem de me apoiar sempre que eu definia mais uma meta de estudo, mais uma prova, mais um certificado.

Agradeço aos meus avós, que nem sempre compreenderam sobre o que exatamente se tratavam os meus objetivos, mas que torceram para que eu os atingisse, por saberem que era para o meu sucesso e para minha felicidade.

Agradeço imensamente aos meus pais, incansáveis no investimento do meu estudo, com pleno apoio às minhas escolhas profissionais. Obrigada por acreditarem tanto em mim. Minha admiração por tudo que construíram juntos e grata por todas as oportunidades que me foram oferecidas para poder crescer e ser extremamente feliz na minha profissão.

Finalmente, aos que me guiam lá de cima, agradeço por estarem sempre comigo no percurso da minha vida, por não me deixarem nos meus momentos de teimosia e por me ajudarem a fazer os meus sonhos se tornarem realidade.

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS .....	09
LISTA DE FIGURAS .....	11
LISTA DE TABELAS .....	12
RESUMO .....	13
ABSTRACT .....	15
INTRODUÇÃO .....	17
REVISÃO DA LITERATURA .....	18
Estratégias para localizar e selecionar as informações .....	18
Mapa Conceitual .....	19
Revisão da literatura .....	20
JUSTIFICATIVA .....	30
HIPÓTESES .....	31
OBJETIVOS .....	32
REFERÊNCIAS .....	33
ARTIGO EM INGLÊS .....	41
CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	55
PERSPECTIVAS .....	56
ANEXOS .....	57
Instrumento de coleta .....	57
Termo de sigilo .....	59
Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa.....	60
Comprovante de submissão do artigo para publicação.....	65



## LISTA DE ABREVIATURAS

ACS: *American Cancer Society*

ASCCP: *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology*

CD4: Linfócitos T CD4

CEC: Carcinoma de células escamosas

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

CO<sub>2</sub>: Dióxido de carbono

CV: Carga viral

DNA: Ácido desoxirribonucleico

FDA: *Food-and-Drug Administration*

FIGO: *International Federation of Gynecology and Obstetrics*

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

HPV: Papilomavírus Humano

ISCMPA: Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

ISSVD: *International Society for the Study of Vulvovaginal Disease*

LIEAG: Lesão intraepitelial escamosa de alto grau

LIEBG: Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau

NIC: Neoplasia intraepitelial cervical

NIV: Neoplasia intraepitelial vulvar

PCR: Reação em cadeia polimerase

RNA: Ácido ribonucleico

TARV: Terapia antirretroviral

TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1: Mapa conceitual esquemático

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1: Estratégias para localizar e selecionar artigos

Tabela 2: Terminologia das lesões escamosas da vulva ISSVD 2015

Tabela 3: Estadiamento do carcinoma escamoso vulvar FIGO 2021

## RESUMO

**Introdução:** As infecções pelo Papilomavírus Humano (HPV) tiveram um grande aumento nos anos que antecederam o advento da vacinação e pacientes imunocomprometidas apresentam maior risco de desenvolver lesões causadas pelo vírus no trato genital inferior. Existem poucos estudos na literatura sobre lesões pré-malignas da vulva e câncer vulvar em pacientes imunocomprometidas. **Objetivo:** Analisar as diferenças de comportamento da lesão intraepitelial escamosa de alto grau vulvar (LIEAG vulvar) e do carcinoma escamoso celular (CEC) vulvar entre as pacientes imunocompetentes e as imunocomprometidas. **Materiais e métodos:** É um estudo de coorte retrospectivo, com análise de dados do prontuário de pacientes do Ambulatório de Ginecologia, no Setor de Patologia do Trato Genital Inferior, e do Departamento de Patologia, da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA), entre janeiro de 2000 a dezembro de 2020, com diagnóstico de LIEAG vulvar ou CEC vulvar em resultado de biópsia. Foram analisados dados como dados sociodemográficos, presença de fatores de risco para as lesões vulvares, comorbidades, características das lesões, tratamento empregado e resposta ao tratamento, bem como se houve recidiva ou cura durante o período. **Resultados:** Foram incluídas 145 pacientes, das quais 114 imunocompetentes (78,62%) e 31 imunocomprometidas (21,38%). No total, 71 pacientes tinham LIEAG vulvar (49%) e 74 (51%) tinham CEC vulvar, com predominância de CEC vulvar nas imunocompetentes e de LIEAG vulvar no grupo das imunocomprometidas. A média de idade das pacientes imunocomprometidas foi significativamente menor em relação a média das imunocompetentes (38,9 anos  $\pm$  9,4 vs 61,7 anos  $\pm$  14,2). Entre as pacientes portadoras de HIV, 16 (94,1%) apresentavam-se em tratamento com terapia antirretroviral (TARV), oito (88,8%) tinham contagem de linfócitos T CD4 (CD4) abaixo de 500 mm<sup>3</sup> e quatro (44,4%) tinham carga viral (CV) acima de 10.000 cópias/ml. Entre as imunocompetentes, 78 (78/107, 72,9%) tiveram resultado de margens livres e, entre as imunocomprometidas, 9 (9/28, 32,1%,  $p < 0,001$ ). Houve maior recidiva entre as pacientes imunocomprometidas ( $p = 0,046$ ). O intervalo livre de doença não teve diferença significativa entre os grupos ( $p = 0,264$ ), com 17 pacientes apresentando recidiva em menos de um ano após a retirada da lesão com margens livres (14 imunocompetentes e três imunocomprometidas) e 24 pacientes

apresentando recidiva após um ano ou mais da retirada da lesão (16 imunocompetentes e 8 imunocomprometidas). **Conclusão:** As pacientes imunocompetentes tiveram mais margens livres em peça cirúrgica e menos recidiva que as pacientes imunocomprometidas, demonstrando a necessidade de manter as pacientes imunocomprometidas em esquema de seguimento mais estrito e específico que a população em geral.

**Palavras-chave:** HPV; lesão intraepitelial vulvar; câncer vulvar; imunossupressão; transplante de órgãos; HIV.

## ABSTRACT

**Introduction:** There was an increase in Human papillomavirus (HPV) infection in the years before the advent of HPV vaccination. The immunosuppressed patients are at greater risk for developing lesions caused by HPV in the lower genital tract. There is lack of studies in the literature regarding pre-malignant vulvar lesions and vulvar cancer in immunosuppressed patients. **Objective:** To analyze the differences in the behavior between vulvar high grade intraepithelial neoplasia (vulvar HSIL) and vulvar squamous cell carcinoma (VSCC) in immunocompetent and immunosuppressed patients. **Materials and methods:** It's a retrospective cohort study, which analyzes data from the gynecology clinic patient records, at the Lower Genital Tract Service, and Pathology Department of the Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCOMPA), between January 2000 and December of 2020. Patients with confirmed diagnose of vulvar HSIL or VSCC by biopsy. The studied variables were sociodemographic data, risk factors for vulvar lesions, comorbidities, lesion characteristics, treatment and response to treatment, as well as recurrence or cure. **Results:** 145 patients were included, of which 114 were immunocompetent (78.62%) and 31 were immunosuppressed (21.38%). In total, 71 patients had usual vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) and 74 had vulvar SCC, with a predominance of vulvar SCC in the immunocompetent and usual VIN in the immunosuppressed group. The mean age of diagnosis in the immunosuppressed group of women was significantly lower than the mean age in the immunocompetent group (38.9 years  $\pm$  9.4 vs 61.7 years  $\pm$  14.2). Among women with HIV, 16 (94,1%) were on antiretroviral therapy (ART), eight (88.8%) had a CD4 T lymphocyte (CD4) count below 500 mm<sup>3</sup> and four (44.4%) had a viral charge (VC) above 10,000 copies/ml. Among immunocompetent women, 78 (78/107, 72.9%) presented negative margins and, among the immunosuppressed women, 9 (9/28, 32.1%,  $p < 0.001$ ). There was a greater recurrence rate among immunosuppressed women (30/114 immunocompetent and 11/31 immunosuppressed,  $p = 0.046$ ). The disease-free interval had no significant difference between the groups ( $p = 0.264$ ), with 17 patients presenting recurrence in less than one year after removal of the lesion with negative margins (14 immunocompetent and three immunosuppressed) and 24 patients presenting recurrence after one year or more of lesion removal (16 immunocompetent and eight immunosuppressed). **Conclusion:** Immunocompetent women had

more negative margins and less relapse than immunosuppressed women, demonstrating the need to keep immunosuppressed patients in a stricter and more specific follow-up regimen to better care for this special population.

**Keywords:** HPV; Vulvar intraepithelial neoplasia; vulvar cancer; immunosuppression; organ transplantation; HIV.



## INTRODUÇÃO

A taxa de incidência de lesões vulvares, como as lesões intraepiteliais vulvares e câncer vulvar, tem notadamente aumentado nas últimas décadas, dado em grande parte ao aumento mundial da infecção pelo Papilomavírus humano (HPV), especialmente antes do advento da vacina contra o HPV (1)(2). Nos EUA, estimavam-se 3.580 novos casos de câncer vulvar e 900 mortes pela doença em 2009 (3). Em 2018, a estimativa era de 6.190 novos casos e 1200 mortes pela doença (4). Já para o ano de 2022, estima-se 6.120 novos casos e 1.550 mortes, um aumento de aproximadamente 70% de casos novos e mortes pela doença em treze anos (5). Em contrapartida, as novas técnicas cirúrgicas e os tratamentos conservadores cada vez mais precoces têm se mostrados menos mutiladores e com excelentes resultados (1). Soma-se ainda, a vacina contra o HPV, a qual tem sido muito eficaz na prevenção primária da doença da vulva, melhorando as perspectivas futuras (6,7).

Diversos são os fatores de risco para o desenvolvimento de lesões vulvares e, naquelas HPV-induzidas, a imunossupressão é um fator de risco importante e que merece cuidados especiais. Mulheres que vivem com vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) tem quatro vezes mais risco de desenvolver lesão pelo HPV e, ainda, a infecção causada por este vírus tem maior chance de persistir nestas mulheres, quando comparada com mulheres imunocompetentes (8). Assim como pacientes que são submetidas a transplante de órgãos sólidos tem uma maior incidência de cânceres considerados raros na população imunocompetente, entre eles, o câncer vulvar (9).

O comportamento das lesões vulvares ainda é pouco estudado, seja na análise dos fatores de risco, seja na comparação de tratamentos ou no tempo livre de doença. O maior número de estudos encontrados na literatura, quando se trata de lesões HPV-induzidas, está relacionado às lesões de colo do útero, com inúmeros protocolos e artigos científicos já publicados. O objetivo do estudo foi avaliar o comportamento das lesões vulvares de alto grau e do câncer vulvar, com a finalidade de analisar as possíveis diferenças no comportamento das lesões entre as pacientes imunocompetentes e as pacientes imunodeprimidas pelo vírus HIV ou imunossuprimidas por medicamentos por causa de transplante de órgãos.

## REVISÃO DA LITERATURA

### Estratégias para localizar e selecionar informações

A busca de artigos para revisão da literatura foi realizada na base de dados PubMed, SciELO e Periódicos Capes. Inicialmente foram selecionados os artigos com as palavras-chave listadas abaixo (Tabela 1). Também foram selecionados artigos a partir das referências dos artigos da primeira busca, por serem considerados relevantes sobre o assunto.

Tabela 1. Estratégias para localizar e selecionar artigos.

<b>PALAVRAS-CHAVE:</b>
Vulvar squamous cell carcinoma
Vulvar intraepithelial neoplasia
Vulvar squamous cell carcinoma AND HIV
Vulvar intraepithelial neoplasia AND HIV
Vulvar squamous cell carcinoma AND transplant
Vulvar intraepithelial neoplasia AND transplant
Vulvar squamous cell carcinoma AND immunosuppressed
Vulvar intraepithelial neoplasia AND immunosuppressed

### Mapa conceitual esquemático

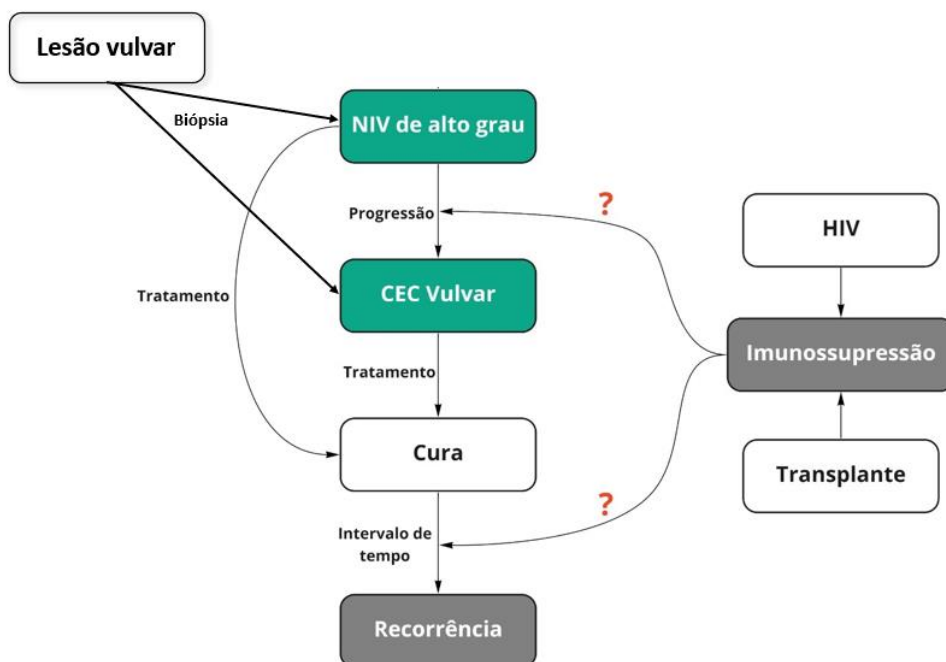


Figura 1. Mapa conceitual esquemático.

NIV: neoplasia intraepitelial vulvar; CEC: carcinoma de células escamosas; HIV: vírus da imunodeficiência humana.

O mapa conceitual esquemático acima demonstra a base de investigação do presente trabalho. A paciente que apresentou lesão vulvar cujo exame anatomopatológico revelou lesão intraepitelial de alto grau vulvar (LIEAG vulvar ou NIV usual) ou carcinoma escamoso celular vulvar (CEC vulvar) foi submetida a tratamento. Após o tratamento, houve ou não cura e, em um dado intervalo de tempo, recorrência da doença. Em pacientes com imunossupressão, seja por ser portadora do HIV ou por ocasião de transplante de órgão, estudou-se a diferença de comportamento da lesão em relação às pacientes imunocompetentes, principalmente em relação à resposta ao tratamento.

## Revisão da literatura

### **Introdução**

De acordo com a *American Cancer Society* (ACS), em 2018, o câncer vulvar representava 6% dos cânceres do trato genital inferior em mulheres (atrás apenas do câncer de colo do útero, endométrio e ovário) e 0,7% de todos os tipos de câncer em mulheres nos EUA (10). Estima-se mais de 6.000 novos casos de câncer vulvar em 2021, representando 0,3% de todos os novos casos de câncer e causando 0,2% de todas as mortes por câncer nos EUA (11). A incidência de lesões pré-malignas e malignas da vulva é de difícil determinação, uma vez que este dado é influenciado por diversos fatores. As pacientes são muitas vezes assintomáticas, dificultando o diagnóstico precoce (12).

A demora diagnóstica ou ausência de tratamento das lesões pré-malignas da vulva podem acarretar a evolução para câncer, que está estimada em até 5% dos casos (13). O câncer vulvar é atualmente a quarta neoplasia ginecológica mais comum no mundo, correspondendo a 6%, e, nas últimas décadas, sua incidência aumentou principalmente em mulheres jovens (14). O tipo histológico mais comum é o carcinoma escamoso celular (CEC vulvar), que representa cerca de 90% do câncer vulvar. Outros tipos histológicos incluem o melanoma vulvar, carcinoma de células basais, doença de Paget e carcinoma das glândulas de Bartholin (15).

O CEC vulvar tem duas vias etiológicas descritas na literatura. Uma via está associada a infecção pelo Papilomavírus humano (HPV), que ocorre com a progressão da lesão intraepitelial escamosa de alto grau vulvar (LIEAG vulvar ou NIV usual). A outra via, HPV-independente, é relacionada com inflamação crônica da vulva, mais usualmente com os líquens que progridem para neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada (NIV diferenciada) e que, rapidamente, progridem para CEC vulvar (16,17).

A última classificação da *International Society for the Study of Vulvovaginal Disease* (ISSVD), publicada em 2015, divide as lesões escamosas intraepiteliais da vulva em três grupos, conforme a tabela 2. O grupo das lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LIEBG) vulvar compreendem lesões benignas, como os condilomas acuminados e outras lesões HPV-induzidas, não

apresentando risco de malignidade. Já os dois outros grupos correspondem a lesões com risco de malignidade: a LIEAG vulvar, ou também chamada de NIV usual, e a neoplasia intraepitelial escamosa vulvar diferenciada (NIV diferenciada) (18).

Tabela 2. Terminologia das lesões intraepiteliais escamosas da vulva (18).

<b>Classificação das lesões intraepiteliais vulvares (ISSVD, 2015)</b>
Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LIEBG)
Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (LIEAG ou NIV usual)
Neoplasia intraepitelial escamosa diferenciada (NIV diferenciada)

ISSVD: *International Society for the Study of Vulvovaginal Disease*.

A **LIEAG vulvar** ou NIV usual acomete principalmente mulheres jovens, sexualmente ativas, com maior exposição ao HPV. A prevalência de HPV em lesões vulvares é estimada entre 24 e 65%, variando conforme o país e a população do estudo (19). Um estudo realizado na África em 2014 mostrou prevalência de 82,9% de HPV 16 nas lesões vulvares, enquanto outro grupo encontrou, nos Estados Unidos, uma prevalência de 29,3% do mesmo tipo viral (20,21). O HPV 16 tem se mostrado o principal tipo encontrado na LIEAG vulvar (77%), seguido pelo HPV 33 (10%) e HPV 18 (2,5%) (22). As características clínicas da LIEAG vulvar são bastante variadas quanto a localização, número, tamanho, forma, cor e espessura das lesões. Geralmente são multifocais e elevadas, predominando na região do introito vaginal e pequenos lábios, com bordos bem definidos e contorno irregular. A multicentricidade está frequentemente presente, com lesões em colo do útero, vagina e/ou ânus, sendo compatível com o efeito causado pela presença do HPV (22,23).

Já a **NIV diferenciada** acomete predominantemente mulheres na pós-menopausa, sendo associada à presença de doenças dermatológicas crônicas inflamatórias da vulva, principalmente ao líquen escleroso e ao líquen simples crônico (24). Caracteriza-se por lesões geralmente únicas e unifocais

(predominantemente na região do clitóris), podendo manifestar-se com placas brancas ou com áreas hiperqueratóticas (23,25). A distinção entre a NIV diferenciada e as demais lesões escamosas da vulva potencialmente causadoras de carcinoma é de suma importância, uma vez que a NIV diferenciada apresenta maior risco e maior velocidade de progressão para CEC vulvar, além de maior chance de recorrência e maior mortalidade que as demais lesões (25).

### **Descrição Clínica e Diagnóstico**

A paciente com lesão vulvar pode ser assintomática ou queixar-se de prurido, ardência e desconforto vulvar (1). Pelo fato de apresentarem diversas formas clínicas e não terem uma lesão característica que seja patognomônica, quando houver uma lesão suspeita, deve-se realizar uma ampla inspeção da vulva, seguida de biópsia da área para confirmação histológica (26,27). Em pacientes imunocomprometidas, apesar da pouca literatura existente, mesmo que a lesão tenha um baixo grau de suspeição, a biópsia está recomendada, visto que a evolução para carcinoma é ainda mais rápida e silenciosa (24).

Os achados histológicos da LIEAG vulvar são condizentes com as alterações que o HPV causa no hospedeiro: núcleos hiper cromáticos, coilocitose, pleomorfismo, aumento da razão nucleocitoplasmática e maior atividade mitótica (23,25). Já a NIV diferenciada, que não tem atuação do HPV nas células, tem seu diagnóstico histológico por vezes confundido com dermatoses benignas, devendo ser analisada por patologistas experientes (23). Van Den Eiden *e col.* (2013) sugerem cinco características histológicas principais para o diagnóstico de NIV diferenciada: mitoses atípicas na camada basal do epitélio, atipia celular, disqueratose, nucléolos proeminentes e alongamento e anastomose das criptas epiteliais (28).

A melhor maneira de determinar se o HPV está envolvido na patogênese de uma lesão vulvar é realizando teste do ácido desoxirribonucleico (DNA) do HPV por hibridização *in situ* ou teste de detecção do oncogene mRNA através da hibridização *in situ* do ácido ribonucleico (RNA), pois reflete a integração do genoma viral na célula, com a transcrição dos genes presentes. A detecção do HPV por reação em cadeia da polimerase (PCR) é um teste sensível, detectando a presença do vírus na lesão. Entretanto é pouco específico, pois dada a alta prevalência da infecção pelo HPV,

pode-se ter um resultado positivo para presença de HPV, sem que isso signifique que seja o vírus o causador da lesão (29).

A LIEAG vulvar, em geral, apresenta reação positiva para proteína p16 e para Ki-67, evidenciando um aumento da atividade proliferativa do HPV em mais de dois terços do epitélio. O Ki-67 mostra-se um biomarcador útil para distinguir entre LIEAG vulvar e NIV diferenciada: levemente positivo na camada basal e parabasal na NIV diferenciada e positivo em toda espessura epitelial na LIEAG vulvar (2). Na análise molecular das neoplasias associadas a NIV diferenciadas, encontra-se uma maior positividade para mutação p53 nas células basais quando comparada com neoplasias originadas de LIEAG vulvar, em que a grande maioria não mostrará positividade para esta mutação (2,25).

### **Fatores de risco**

Dentre os fatores de risco para lesões vulvares, destacam-se a infecção pelo HPV, as distrofias vulvares prévias, a história prévia de infecções sexualmente transmissíveis ou de lesões intraepiteliais em outra área do trato genital, a imunossupressão de qualquer origem e o tabagismo. A infecção persistente por HPV de alto risco, por si só, é um grande fator de risco para o desenvolvimento de lesões vulvares e para progressão da lesão para o câncer vulvar (30). O tabagismo, por alterar a imunossupressão humoral e permitindo que vírus latentes no organismo se manifestem, é fortemente associado a lesões com potencial maligno por HPV de alto risco (24,31). Em menor proporção, têm se relacionado o aumento do risco de lesões vulvares também com a hereditariedade, os hábitos de higiene e o uso de produtos químicos, a radiação ionizante, os fatores ambientais, a hipertensão, a diabetes, a obesidade, a faixa etária e a irritação vulvar crônica (1,32).

### **Tratamento**

O tratamento das lesões de alto grau e de câncer vulvar varia conforme o tipo histológico, o tamanho e o grau de invasão, além de variar conforme os recursos da instituição e das habilidades médicas (13,22). O objetivo principal no tratamento das lesões pré-malignas é evitar a progressão

para câncer vulvar, mas também aliviar os sintomas e preservar a anatomia e a função vulvar (2). As opções de tratamento descritas atualmente na literatura são variadas. Uma das terapêuticas mais antigas, com os primeiros registros em 1960, a vulvectomia radical, é hoje usada em casos avançados e raros. Com a evolução da histologia, foi possível compreender o comportamento de diferentes lesões e realizar um procedimento menos destrutivo, a vulvectomia simples. A terapêutica destrutiva da lesão tem sido muito utilizada em determinadas lesões, como a eletrocauterização, criocauterização, aplicação de produtos químicos, imunomoduladores e laser de dióxido de carbono (laser CO<sub>2</sub>) (33).

Nos casos em que há confirmação histológica de NIV diferenciada, o manejo ideal é uma excisão conservadora de toda lesão seguida de um acompanhamento rigoroso da paciente, já que, em até 78% dos casos, existe um CEC vulvar adjacente a lesão (2). No caso da LIEAG vulvar, tem-se uma maior opção de tratamento e, quando mais de um método é utilizado, em casos selecionados, observa-se uma melhor resposta ao tratamento (34).

O tratamento cirúrgico da lesão pré-invasora deve ser com excisão mais conservadora possível, a fim de manter a função e anatomia da vulva. Pode ser realizada com bisturi a frio, eletrocirurgia ou laser CO<sub>2</sub>, sendo que estudos não mostram diferença de eficácia dentre esses métodos (22). A vulvectomia simples, em que é retirada apenas a pele afetada pela lesão, deve ser reservada para casos de lesões extensas e multifocais. As taxas de recorrência após uma excisão variam na literatura entre 20 e 40%, tendo maior incidência de recorrência em casos de lesões multifocais (22,35).

O laser CO<sub>2</sub>, se realizado por médico experiente na técnica, proporciona um ótimo resultado estético, com menos destruição tecidual e melhor cicatrização, quando comparado ao bisturi a frio e ao eletrocautério, além de ser um procedimento cirúrgico ambulatorial com anestesia local. A vaporização a laser CO<sub>2</sub> é o tratamento destrutivo mais conservador, entretanto, não proporciona retirada de material para análise histopatológica, comprometendo avaliação de margens e confirmação diagnóstica (35). A excisão a laser CO<sub>2</sub> permite amostra de tecido para análise histológica e é realizada com ajuste no foco do mesmo aparelho utilizado na vaporização (36). A taxa de cura após a vaporização é de 76,9%, segundo Ribalta *et al*, sendo mínimas as complicações e a taxa de recorrência variando entre 23 e 40% (36).



O tratamento com imiquimode a 5% tem tido bons resultados (37). Trata-se de um imunomodulador tópico que estimula a imunidade celular contra o HPV (38). Terlou *et al* demonstraram em seu estudo que, após quatro semanas de aplicação de uma fina camada de imiquimode em cada lesão, houve o *clearance* do HPV e regressão histológica da lesão (39). Ainda, Van Seters *et al* mostraram que a regressão histológica se mantém por pelo menos um ano após o início do tratamento (40). Entretanto, não é um tratamento isento de efeitos adversos: reações inflamatórias, úlceras, ardência, queimação e sintomas de resfriado podem ocorrer e a frequência do tratamento deve ser reduzida se esses eventos adversos ocorrerem (37,41). Além da boa resposta como tratamento isolado, principalmente nos casos de lesões multifocais e extensas, o imiquimode também se mostrou eficaz quando utilizado antes da aplicação de laser CO<sub>2</sub> (42).

Outra opção de tratamento tópico é a aplicação de gel de cidofovir a 1%, um análogo nucleosídeo com propriedades antivirais e citotóxicas. Tristram *et al*, em um estudo randomizado e multicêntrico com 180 pacientes, concluíram que, tanto o imiquimode quanto o cidofovir são opções terapêuticas seguras e eficazes à cirurgia, quando doença oculta invasiva está excluída (43). Quando comparado com o uso de imiquimode, o uso de cidofovir foi associado a uma necessidade de maior tempo de seguimento, mas sem diferença significativa de eventos adversos entre os dois medicamentos (44). Assim como o cidofovir, existem outros tratamentos para lesões pré-invasivas da vulva que até o momento foram menos estudados, como a vacina terapêutica e terapia fotodinâmica, sendo necessários mais estudos científicos(38).

O Comitê de Prática Ginecológica da *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* (ASCCP) recomenda que todas as pacientes com LIEAG vulvar ou NIV diferenciada sejam tratadas e que, se houver suspeita de câncer, seja realizada uma excisão ampla local, mesmo que a biópsia tenha como resultado apenas lesão pré-maligna. Se não houver suspeita de lesão mais grave, pode ser realizado tratamento com excisão, laser ablativo ou imiquimode tópico (uso *off-label*) (24).

Já o tratamento do CEC vulvar irá depender do estadiamento do tumor. A última versão, estabelecida pela *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO), foi atualizada em 2021, conforme a Tabela 3 (45).

Tabela 3. Estadiamento do CEC vulvar (45).

Estágio	Descrição
<b>I</b>	<b>Tumor confinado à vulva</b>
I A	Tumor ≤ 2cm e invasão <b>estromal</b> ≤ 1mm
I B	Tumor > 2cm ou invasão <b>estromal</b> > 1mm
<b>II</b>	<b>Tumor de qualquer tamanho com extensão até o terço inferior da uretra, da vagina e do ânus com linfonodos negativos</b>
<b>III</b>	<b>Tumor de qualquer tamanho com extensão às porções superiores das estruturas perineais adjacentes ou com qualquer número de linfonodos não fixos e não ulcerados</b>
III A	Tumor de qualquer tamanho com extensão para os dois terços superiores da uretra ou da vagina, para a mucosa vesical ou retal ou com metástase para linfonodos regionais ≤ 5mm
III B	Metástase para linfonodos inguinais e femorais com > 5mm
III C	Metástase para linfonodos inguinais e femorais com acometimento da cápsula
<b>IV</b>	<b>Tumor de qualquer tamanho fixado ao osso ou metástase linfonodal fixa e ulcerada ou metástase à distância</b>
IV A	Tumor fixado ao osso da pelve ou metástase em linfonodo femoral ou inguinal fixa e ulcerada
IV B	Metástase à distância

A escolha do tratamento adequado deve se basear nas características da lesão primária e no acometimento de linfonodos pélvicos, visando maximizar a chance de cura e minimizar a morbidade do tratamento (45,46). Scampa *et al*, em fevereiro de 2022, publicaram um estudo em que foram avaliadas mais de 11.000 pacientes com CEC vulvar e se confirmou que o tratamento cirúrgico isolado é o mais frequentemente usado, seguido pela cirurgia combinada com radioterapia e radioterapia isolada (47).

O *National Comprehensive Cancer Network* recomenda que seja realizada excisão local ampla para casos de doença localizada com menos de 1 mm de invasão e, em casos de lesão localizada com invasão de mais de 1 mm, seja realizada excisão local radical ou vulvectomia radical com avaliação de linfonodo. Se houver doença localmente avançada, o status linfonodal é importante, podendo indicar a necessidade de radioterapia e/ou quimioterapia adjuvantes (48). A cirurgia associada a radioterapia está recomendada para doenças com envolvimento linfonodal (47,49). Entretanto, a *National Cancer Data Base* sugere também o uso concomitante de quimioterapia adjuvante à radioterapia adjuvante nesses casos, pois acredita que melhora a sobrevida geral (49).

### **Prognóstico e recorrência**

A recorrência de LIEAG vulvar, abordada no estudo de van Esch *et al* em 2013, mostrou-se maior nas pacientes com lesões multifocais. Não foi encontrada diferença significativa entre recorrência e presença de margem negativa, de tabagismo, de idade, de tamanho da lesão ou do tipo de HPV presente na lesão (50). Não existe consenso quanto ao seguimento das pacientes após o tratamento com resolução completa da lesão, sendo recomendada revisão com inspeção vulvar aos seis e doze meses e, após, anualmente (24).

O prognóstico do câncer vulvar pode ser favorável quando o diagnóstico é realizado precocemente. A sobrevida global em 5 anos é estimada de 70% para o CEC vulvar e está diretamente relacionada com o grau de estadiamento e o comprometimento linfonodal (45,46). Uma maior sobrevida das pacientes com tumor HPV-positivo é encontrada, quando comparadas com as pacientes com tumor HPV-negativo, entretanto o tamanho do tumor, o tipo histológico e a idade da paciente ao diagnóstico também são fatores prognósticos (30). As pacientes com HPV-positivo e, portanto, com p16 positivo, são menos propensas a terem recorrência e morte pelo câncer, se comparadas com as portadoras da mutação no gene p53 (53).

### **Prevenção primária**

Como prevenção da infecção pelo HPV, a *Food-and-Drug Administration* (FDA) aprovou o uso da vacina Gardasil®, com proteção contra o HPV 6, 11, 16 e 18 (quadrivalente). Em seguida foi aprovado o uso da vacina Cervarix®, que protege contra o HPV 16 e 18. Mais recentemente, a vacina Gardasil 9®, que substituiu a vacina quadrivalente em países desenvolvidos, acrescentou proteção contra outros cinco tipos de HPV: 31, 33, 45, 52 e 58 (54,55). A base de todas as vacinas desenvolvidas é a “*virus-like particle – VLP*” e o mecanismo de ação é dependente a imunidade humoral mediante anticorpos anti-HPV L1 (55). A eficácia e segurança das vacinas desenvolvidas estão bem documentadas pela literatura (54,56), entretanto com escassos estudos relacionados a lesões vulvares, sendo mais estudadas as lesões do colo uterino.

### **Lesão vulvar na presença de imunossupressão**

Um sistema imune competente é capaz de, em 90 % dos casos, eliminar uma infecção pelo HPV do organismo, evitando o desenvolvimento de lesões malignas relacionadas ao vírus. Já mulheres que vivem com HIV apresentam maior risco de infecção pelo HPV, além de maior prevalência de tipos de alto risco do HPV (57,58).

Bradbury *et al* (2016) referiram que pacientes com imunossupressão pelo HIV possuem risco maior de desenvolver lesões vulvares, necessitando possivelmente de revisões médicas mais frequentes, pela maior dificuldade de resposta ao tratamento e mais frequente recorrência das lesões, além da tendência a desenvolver as lesões mais cedo que as imunocompetentes e com maior predominância de lesões multicêntricas e multifocais (59).

No estudo Capulana, publicado em 2020 por Salcedo *et al*, 898 mulheres participaram do rastreio do câncer do colo uterino realizado em Moçambique, sendo 213 (23,7%) delas infectadas pelo HPV. O estudo concluiu que o risco de ser infectada pelo HPV é duas vezes maior entre a população de mulheres que vivem com HIV do que entre as mulheres imunocompetentes (60).

O impacto do tratamento antirretroviral (TARV) em mulheres que vivem com HIV e infecção pelo HPV tem sido estudado, mas ainda permanece indefinido (15). Estudos argumentam um aumento da regressão e queda da incidência das lesões vulvares com o uso do TARV (61), porém outros relatam não ter relação com a evolução da doença HPV-induzida (62,63). A carga viral (CV) e os linfócitos T CD4 (CD4) dessas pacientes influenciam na apresentação e na resposta ao tratamento das lesões causadas pelo HPV em colo e vagina (63), porém ainda sem dados consistentes na literatura quando localizadas em região vulvar. A baixa contagem de CD4 traria um maior risco de desenvolver lesões pré-malignas e câncer vulvar, além do fato de que, quando menor que 200mm<sup>3</sup>, aumentaria a prevalência dos tipos de HPV de alto risco, como o HPV 18 (64). Massad *et al* acreditam que pacientes com baixos níveis de CD4 se beneficiam de um tratamento precoce e mais agressivo de lesões vulvares, mas não especificam qual tipo histológico de lesão (58).

Um estudo retrospectivo avaliou por 10 anos o comportamento das lesões vulvares, concluindo que lesões multicêntricas apresentam maior recorrência e menor intervalo de tempo livre de doença. O risco de recorrência das lesões parece ser maior em pacientes imunossuprimidas, porém dados de

seguimento a longo prazo desse grupo de pacientes são limitados (65). Em relação à CV, um estudo publicado recentemente afirma que ela não estaria associada com a recorrência da lesão vulvar, mas que baixos níveis de CD4 estariam relacionados (26).

Poucos dados estão disponíveis sobre neoplasia intraepitelial e câncer do trato genital inferior em pacientes imunocomprometidas, encontrando-se ainda falta de estudos sobre as pacientes submetidas a transplantes (8). Uma em cada oito pacientes transplantadas apresentam lesão em trato genital inferior, sendo que metade delas já com lesão de alto grau ou câncer ao diagnóstico (66,67).

Uma metanálise, publicada por Grulich *et al* em 2007, buscou comparar a incidência de cânceres em pacientes com HIV e em pacientes transplantados de órgãos sólidos, incluindo 13 estudos na análise. O grupo concluiu que o câncer vulvar ocorre substancialmente mais em paciente com HIV do que em pacientes transplantadas, sem, entretanto, uma análise mais específica de possíveis razões para este achado (68). Roensbo *et al*, que analisaram a prevalência dos tipos de HPV em 94 mulheres submetidas a transplante de medula óssea ou renal, constataram que as pacientes com transplante renal e de medula óssea tiveram um maior número de exames citopatológicos do colo do útero alterados quando comparadas com o grupo controle, além de uma maior prevalência de HPV de alto risco. Entretanto, não houve comparação em relação a lesões vulvares (69).

## **JUSTIFICATIVA**

A crescente prevalência de infecção por HPV na população mundial fez com que as lesões causadas pelo vírus no trato genital inferior aumentassem em sua prevalência. As lesões intraepiteliais vulvares e o câncer de vulva podem ser causadas pelo HPV. Atualmente, as lesões do colo do útero causadas pelo HPV estão sendo estudadas e descritas na literatura em mulheres imunocompetentes e em mulheres imunocomprometidas. Entretanto, há poucos registros na literatura a respeito das lesões vulvares e as diferenças de comportamento dessas lesões vulvares de alto grau e do câncer vulvar entre as pacientes imunocomprometidas, com diferentes causas e *status* de imunossupressão, como a imunossupressão ocasionada pelo vírus do HIV ou a imunossupressão ocasionada por medicamentos imunossupressores em pacientes transplantadas.

## **HIPÓTESES**

Hipótese nula ( $h_0$ ):

Não existe diferença de comportamento das lesões intraepiteliais de alto grau e do câncer vulvar entre as mulheres imunocompetentes e as mulheres imunocomprometidas.

Hipótese alternativa ( $h_1$ ):

Existe diferença de comportamento das lesões intraepiteliais de alto grau e do câncer vulvar entre as mulheres imunocompetentes e as mulheres imunocomprometidas.

## **OBJETIVOS**

Objetivo principal:

Avaliar o comportamento da lesão intraepitelial de alto grau vulvar (LIEAG vulvar) e do carcinoma escamoso celular (CEC) vulvar em mulheres imunocomprometidas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) ou por ocasião do transplante de órgãos, atendidas no Serviço de Ginecologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia da Santa Casa de Porto Alegre (ISCOMPA).

Objetivo secundário:

Comparar as respostas aos tratamentos entre as mulheres imunocompetentes e as mulheres imunocomprometidas, bem como as margens negativas e a taxa de recidiva de cada grupo de pacientes.



## REFERÊNCIAS

1. Fonseca-Moutinho JA. Vulvar intraepithelial neoplasia: A current problem. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*. 2008;30(8):420–6.
2. Jin C, Liang S. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia: A brief review of clinicopathologic features. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2019 Jun 1;143(6):768–71.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2009. 2009;59(4):225–49.
4. cancer-facts-and-figures-2018.
5. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2022 Jan 12; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35020204>
6. Stankiewicz Karita HC, Hauge K, Magaret A, Mao C, Schouten J, Grieco V, et al. Effect of Human Papillomavirus Vaccine to Interrupt Recurrence of Vulvar and Anal Neoplasia (VIVA): A Trial Protocol. *JAMA Netw Open*. 2019;2(4):e190819.
7. Gargano JW, Wilkinson EJ, Unger ER, Steinau M, Watson M, Huang Y, et al. Prevalence of human papillomavirus types in invasive vulvar cancers and vulvar intraepithelial neoplasia 3 in the United States before vaccine introduction. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2012 Oct;16(4):471–9.
8. Likes W, Santoso JT, Wan J. A cross-sectional analysis of lower genital tract intraepithelial neoplasia in immune-compromised women with an abnormal Pap. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2013; 287:743-7.
9. D’Arcy ME, Castenson D, Lynch CF, Kahn AR, Morton LM, Shiels MS, et al. Risk of Rare Cancers among Solid Organ Transplant Recipients. *J Natl Cancer Inst*. 2021 Feb 1;113(2):199–207.

10. Facts C. American cancer society. Cancer facts & figures 2018 [Internet]. Atlanta: A cancer journal for clinicians; 2018; Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2018/cancer-facts-and-figures-2018.pdf>
11. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/vulva.html>.
12. Mayeaux E, Cox J. Modern Colposcopy Textbook & Atlas. 3rd ed. USA: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; 2012. 477–182 p.
13. Weinberg D, Gomez-Martinez RA. Vulvar Cancer. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America [Internet]. 2019;46(1):125–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.09.008>
14. Zhang J, Zhang Y, Zhang Z. Prevalence of human papillomavirus and its prognostic value in vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis. 2018;13(9):1–15.
15. Saidu R. Vulvar Cancer, HPV Infection, and HIV Status. Current Obstetrics and Gynecology Reports [Internet]. 2016;5(3):196–202. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13669-016-0164-0>
16. Preti M, Borella F, Gallio N, Bertero L, Heller DS, Vieira-Baptista P, et al. Superficially invasive vulvar squamous cell carcinoma: A 37-year-long experience of a tertiary referral center. Cancers (Basel). 2021 Aug 1;13(15).
17. Hinten F, Molijn A, Eckhardt L, Massuger LFAG, Quint W, Bult P, et al. Vulvar cancer: Two pathways with different localization and prognosis. Gynecologic Oncology. 2018 May 1;149(2):310–7.
18. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, Stockdale CK, Preti M, Bohl TG, et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions. Obstetrics and Gynecology. 2016 Feb 1;127(2):264–8.

19. 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*. 2009.
20. Tesfalul M, Simbiri K, Wheat CM, Motsepe D, Goldbach H, Armstrong K, et al. Oncogenic viral prevalence in invasive vulvar cancer specimens from human immunodeficiency virus-positive and -negative women in Botswana. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2014;24(4):758–65.
21. Insinga RP, Liaw KL, Johnson LG, Madeleine MM. A systematic review of the prevalence and attribution of human papillomavirus types among cervical, vaginal, and vulvar precancers and cancers in the United States. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2008.
22. Preti M, Scurry J, Marchitelli CE, Micheletti L. Vulvar intraepithelial neoplasia. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2014 Oct 1;28(7):1051–62.
23. Reyes MC, Cooper K. An update on vulvar intraepithelial neoplasia: Terminology and a practical approach to diagnosis. Vol. 67, *Journal of Clinical Pathology*. BMJ Publishing Group; 2014. p. 290–4.
24. Management of Vulvar Intraepithelial Neoplasia Committee on Gynecologic Practice American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; 2016. 128 (4):e178-82.
25. Cohen PA, Anderson L, Eva L, Scurry J. Clinical and molecular classification of vulvar squamous pre-cancers. Vol. 29, *International Journal of Gynecological Cancer*. BMJ Publishing Group; 2019. p. 821–8.
26. Ayakannu T, Murugesu S, Taylor AH, Sokhal P, Ratnasekera L, Wilhelm-Benartzi CSM, et al. The Impact of Focality and Centricity on Vulvar Intraepithelial Neoplasia on Disease Progression in HIV+ Patients: A 10-Year Retrospective Study. *Dermatology*. 2019;235(4):327–33.

27. Stuebs FA, Mehlhorn G, Gass P, Schulmeyer CE, Adler W, Strehl J, et al. Concordance rate of vulvoscopic findings in detecting early vulvar neoplasia. *Gynecologic Oncology*. 2020 May 1;157(2):463–8.
28. van den Einden LCG, de Hullu JA, Massuger LFAG, Grefte JMM, Bult P, Wiersma A, et al. Interobserver variability and the effect of education in the histopathological diagnosis of differentiated vulvar intraepithelial neoplasia. *Modern Pathology*. 2013 Jun;26(6):874–80.
29. Singh N, Gilks CB. Vulval squamous cell carcinoma and its precursors. Vol. 76, *Histopathology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 128–38.
30. Zhang J, Zhang Y, Zhang Z. Prevalence of human papillomavirus and its prognostic value in vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2018 Sep 1;13(9).
31. Pardal C, Sousa N, Monteiro C, Serrano P. um diagnóstico a ter em mente. 2018;12(1):72–4.
32. Silva RJ de O e, Athayde MJPM de, Pedrosa ML, Fialho SCAV, Russomano FB, Grinsztejn B, et al. Lesões intra-epiteliais vulvares em pacientes infectadas pelo HIV. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2005;27(7):407–14.
33. Ribalta JCL, Mateussi MV, Speck NM de G. Therapeutic assessment of vulvar squamous intraepithelial lesions with CO<sub>2</sub>laser vaporization in immunosuppressed patients. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2018;40(1):26–31.
34. Penna C, Fallani MG, Fambrini M, Zipoli E, Marchionni M. CO<sub>2</sub> laser surgery for vulvar intraepithelial neoplasia: Excisional, destructive and combined techniques. *Journal of Reproductive Medicine for the Obstetrician and Gynecologist*. 2002.
35. Jones RW, Rowan DM, Stewart AW. Vulvar Intraepithelial Neoplasia Aspects of the Natural History and Outcome in 405 Women. 2005. 106(6):1319-26.
36. Ribalta JCL, Mateussi MV, Speck NM de G. Therapeutic assessment of vulvar squamous intraepithelial lesions with CO<sub>2</sub>laser vaporization in immunosuppressed patients. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2018 Jan 1;40(1):26–31.

37. Pepas L, Kaushik S, Bryant A, Nordin A, Dickinson HO. Medical interventions for high grade vulval intraepithelial neoplasia. Vol. 2011, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2011.
38. Preti M, Igidbashian S, Costa S, Cristoforoni P, Mariani L, Origoni M, et al. VIN usual type - From the past to the future. Vol. 9. Cancer Intelligence; 2015.
39. Terlou A, Seters M van, Kleinjan A, Heijmans-Antonissen C, Santegoets LAM, Beckmann I, et al. Imiquimod-induced clearance of HPV is associated with normalization of immune cell counts in usual type vulvar intraepithelial neoplasia. *International Journal of Cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2831–40.
40. van Seters M, van Beurden M, ten Kate JW, Beckmann I, Ewing PC, Eijkemans JC, et al. Treatment of Vulvar Intraepithelial Neoplasia with Topical Imiquimod. Vol. 358, *N Engl J Med*. 2008.
41. Terlou A, van Seters M, Ewing PC, Aaronson NK, Gundy CM, Heijmans-Antonissen C, et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod: Seven years median follow-up of a randomized clinical trial. *Gynecologic Oncology*. 2011 Apr;121(1):157–62.
42. Gentile M, Bianchi P, Sesti F, Sopracordevole F, Biamonti A, Scirpa P. Adjuvant topical treatment with imiquimod 5% after excisional surgery for VIN 2/3. *European Review for Medical and Pharmacological Science*. 2014; 18: 2949-52.
43. Tristram A, Hurt CN, Madden T, Powell N, Man S, Hibbitts S, et al. Activity, safety, and feasibility of cidofovir and imiquimod for treatment of vulval intraepithelial neoplasia (RT3VIN): A multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2014 Nov 1;15(12):1361–8.
44. Hurt CN, Jones SEF, Madden TA, Fiander A, Nordin AJ, Naik R, et al. Recurrence of vulval intraepithelial neoplasia following treatment with cidofovir or imiquimod: results from a multicentre, randomised, phase II trial (RT3VIN). *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2018 Aug 1;125(9):1171–7.

45. Olawaiye AB, Cuello MA, Rogers LJ. Cancer of the vulva: 2021 update. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2021 Oct 1;155(S1):7–18.
46. Buchanan T, Mutch D. Squamous cell carcinoma of the vulva: a review of present management and future considerations. Vol. 19, *Expert Review of Anticancer Therapy*. Taylor and Francis Ltd; 2019. p. 43–50.
47. Scampa M, Kalbermatten DF, Oranges CM. Squamous Cell Carcinoma of the Vulva: A Survival and Epidemiologic Study with Focus on Surgery and Radiotherapy. *Journal of Clinical Medicine*. 2022 Feb 1;11(4).
48. Xanthopoulos EP, Grover S, Puri PM, Corradetti MN, Heilbroner SP, Mitra N, et al. Survival Benefit of Adjuvant Radiation Therapy in Node-positive Vulvar Cancer. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*. 2018 Sep 1;41(9):845–50.
49. Rao YJ, Chin RI, Hui C, Mutch DG, Powell MA, Schwarz JK, et al. Improved survival with definitive chemoradiation compared to definitive radiation alone in squamous cell carcinoma of the vulva: A review of the National Cancer Database. *Gynecologic Oncology*. 2017 Sep 1;146(3):572–9.
50. van Esch EMG, Dam MCI, Osse MEM, Putter H, Trimbos BJBZ, Fleuren G, et al. Clinical characteristics associated with development of recurrence and progression in usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2013;23(8):1476–83.
51. Weinberg D, Gomez-Martinez RA. Vulvar Cancer. Vol. 46, *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019. p. 125–35.
52. I MC, C JJO, P PG, Investigación Nacional I. Análisis de sobrevida en pacientes con diagnóstico de Cáncer de Vulva en el Instituto Nacional del Cáncer Survival of patients with vulvar cancer Material y Método. 2009;723–8.
53. Hay CM, Lachance JA, Lucas FL, Smith KA, Jones MA. Biomarkers p16, Human Papillomavirus and p53 Predict Recurrence and Survival in Early Stage Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. Vol. 20, *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2016.

54. Harper DM, DeMars LR. HPV vaccines – A review of the first decade. Vol. 146, *Gynecologic Oncology*. Academic Press Inc.; 2017. p. 196–204.
55. Bryan S, Barbara C, Thomas J, Olaitan A. HPV vaccine in the treatment of usual type vulval and vaginal intraepithelial neoplasia: A systematic review. Vol. 19, *BMC Women’s Health*. BioMed Central Ltd.; 2019.
56. Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, Herrero R, Bray F, Bosch FX, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: A pooled analysis. *The Lancet Global Health*. 2016 Jul 1;4(7):e453–63.
57. Clemente N, Alessandrini L, Vaccher E, Paoli A de, Buttignol M, Canzonieri V, et al. Multiple preinvasive and invasive HPV-related lesions of the anogenital tract in a female patient with HIV infection: A case report. *Medicine (United States)*. 2017;96(4).
58. Massad LS, Xie X, Darragh T, Minkoff H, Levine AM, Watts DH, et al. Genital warts and vulvar intraepithelial neoplasia: Natural history and effects of treatment and human immunodeficiency virus infection. *Obstetrics and Gynecology*. 2011.
59. Bradbury M, Cabrera S, García-Jiménez A, Franco-Camps S, Sánchez-Iglesias JL, Díaz-Feijoo B, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: Clinical presentation, management and outcomes in women infected with HIV. *Aids*. 2016;30(6):859–67.
60. 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. In: *International Journal of Gynecological Cancer*. BMJ Publishing Group; 2020. p. 1292–7.
61. Adler DH, Kakinami L, Modisenyane T, Tshabangu N, Mohapi L, de Bruyn G, et al. Increased regression and decreased incidence of human papillomavirus- related cervical lesions among HIV-infected women on HAART. *AIDS*. 2012.
62. Minkoff H, Zhong Y, Burk RD, Palefsky JM, Xue X, Watts DH, et al. Influence of Adherent and Effective Antiretroviral Therapy Use on Human Papillomavirus Infection and

Squamous Intraepithelial Lesions in Human Immunodeficiency Virus–Positive Women. *The Journal of Infectious Diseases*. 2010.

63. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recommendations and Report*. 2019;424.
64. Cobucci RNO, Henrique P, Costa M. Avaliação da incidência do cancer ginecológico e das lesões precursoras em pacientes de HIV. *Femina*. 2011;39(2).
65. Ayakannu T, Murugesu S, Taylor AH, Sokhal P, Ratnasekera L, Wilhelm-Benartzi CSM, et al. The Impact of Focality and Centricity on Vulvar Intraepithelial Neoplasia on Disease Progression in HIV+ Patients: A 10-Year Retrospective Study. *Dermatology*. 2019 Jul 1;235(4):327–33.
66. Thimm MA, Rositch AF, VandenBussche C, McDonald L, Garonzik Wang JM, Levinson K. Lower Genital Tract Dysplasia in Female Solid Organ Transplant Recipients. *Obstetrics & Gynecology*. 2019.
67. Klitzke S, Wender IO, Salcedo MP, Pessini SA. Cervical cancer screening abnormalities in immunosuppressed renal transplant women: case–control study in Southern Brazil. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2020 Sep 1;302(3):649–55.
68. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9581):59–67.
69. Roensbo MT, Blaakær J, Skov K, Hammer A. Cervical HPV prevalence and genotype distribution in immunosuppressed Danish women. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2018;97(2):142–50.



## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O presente trabalho evidencia a necessidade de se instituir protocolos para vigilância de pacientes imunocomprometidas, não somente para sua doença de base, causadora da imunossupressão. Se faz necessário um controle mais rigoroso e com atenção aos fatores de risco para lesões pré-malignas e malignas, bem como um maior tempo de seguimento pós-tratamento, a fim de excluir progressão ou recorrência da doença.

## **PERSPECTIVAS**

A presença do HPV é um dos principais fatores de risco para neoplasias do trato genital inferior e é bem estabelecido na literatura que a vacina contra o HPV reduz significativamente a infecção pelo vírus e o agravamento das lesões por ele causadas. Entretanto, em países carenciados como o nosso, o alto custo das vacinas para a população que se encontra fora do Programa Nacional de Imunização inviabiliza sua aplicação e torna o combate ao HPV ainda mais difícil.

Com o aumento da expectativa de vida da população e o constante aumento da infecção pelo HPV entre pessoas sexualmente ativas é necessário criar programas de saúde pública que promovam a divulgação de informações sobre as lesões vulvares e as consequências da infecção pelo HPV, facilitando assim o acesso à população a atendimento médico para diagnóstico e tratamento precoces das lesões.

**ANEXOS**

## Anexo I: Instrumento de coleta de dados

Número: \_\_\_\_\_ Data da coleta de dados: \_\_/\_\_/\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ anos Escolaridade: \_\_\_\_\_

Menarca: \_\_\_\_\_ anos Sexarca: \_\_\_\_\_ anos N° parceiros sexuais: \_\_\_\_\_

Menopausa: \_\_\_\_\_ anos

Tabagismo: ( ) não ( ) sim ( ) passado

Vacina HPV: ( ) sem registro ( ) não ( ) sim: \_\_\_\_\_ doses

Comorbidades:

( ) HIV + (diagnóstico \_\_/\_\_/\_\_) CV (\_\_/\_\_/\_\_): \_\_\_\_\_ CD4 (\_\_/\_\_/\_\_): \_\_\_\_\_

( ) Transplante (\_\_/\_\_/\_\_) Órgão: \_\_\_\_\_

( ) Outra comorbidade: \_\_\_\_\_ ( ) Sem comorbidades

Medicação em uso: \_\_\_\_\_

Sintomas: \_\_\_\_\_

Resultado de biópsia de vulva (\_\_/\_\_/\_\_): \_\_\_\_\_

Resultado de citopatológico do colo do útero (\_\_/\_\_/\_\_): \_\_\_\_\_

Outros exames (\_\_/\_\_/\_\_): \_\_\_\_\_

(\_\_/\_\_/\_\_): \_\_\_\_\_

Tratamento da lesão vulvar: \_\_\_\_\_

Tempo de tratamento: \_\_\_\_\_

Recidiva: ( ) não ( ) sim

Tratamento da recidiva: \_\_\_\_\_

Duração tratamento da recidiva: \_\_\_\_\_

Seguimento: \_\_\_\_\_ Tempo de seguimento: \_\_\_\_\_

Anexo II: Termo de sigilo

## DECLARAÇÃO DE CONFIDENCIALIDADE DO SUJEITO NO ESTUDO

Protocolo: “Neoplasia intraepitelial vulvar e câncer vulvar: diferenças no comportamento da doença entre pacientes que apresentam imunossupressão e pacientes imunocompetentes no Sul do Brasil”

Asseguramos que os sujeitos de pesquisa incluídos no protocolo acima terão a sua confidencialidade resguardada pela equipe envolvida na condução do projeto de pesquisa e que em nenhum momento a identidade será revelada, conforme disposto na Resolução 466/2012 e seus complementares, e demais normas legislativas vigentes.

*Porto Alegre, novembro de 2019.*

## Anexo III: Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VULVAR E CÂNCER VULVAR: DIFERENÇAS NO COMPORTAMENTO DA DOENÇA ENTRE PACIENTES QUE APRESENTAM IMUNOSSUPRESSÃO E PACIENTES IMUNOCOMPETENTES NO SUL DO BRASIL

**Pesquisador:** Mila de Moura Behar Pontremoli Salcedo

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 23639919.0.0000.5335

**Instituição Proponente:** ISCMPA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.743.467

#### Apresentação do Projeto:

As infecções pelo Papiloma vírus humano (HPV) vem aumentando ao longo dos últimos anos e pacientes imunocomprometidas apresentam maior risco de desenvolver lesões causadas pelo vírus no trato genital inferior. Existem poucos estudos na literatura sobre a neoplasia intraepitelial de alto grau (NIV) e câncer vulvar em pacientes imunossuprimidas. Objetivo: Analisar as diferenças de comportamento das lesões de alto grau vulvar e câncer de vulva entre as pacientes imunocompetentes e as imunocomprometidas, além de comparar as respostas aos tratamentos e tempo livre de doença entre pacientes imunossuprimidas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e as imunossuprimidas por medicamento imunossupressor por transplante de órgãos sólidos. Materiais e métodos: É um estudo de coorte retrospectivo e prospectivo, com análise de dados do prontuário de pacientes atendidas no ambulatório de ginecologia, no Setor de Patologia do Trato Genital Inferior da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA), a partir de 2000, com diagnóstico de NIV ou câncer vulvar em resultado de biópsia ou de outros procedimentos cirúrgicos. Os dados serão digitados no programa REDCap (Research Electronic Data Capture). Será aplicado, previamente à coleta de dados, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para os casos prospectivos e, para os

**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: 3.743.467

casos retrospectivos, será solicitada liberação deste comitê de ética com relação ao pedido de consentimento esclarecido para coleta de dados. Todos os integrantes do projeto assinaram a Declaração de Utilização de Dados de Prontuários e Uso de Publicação. Riscos e benefícios: 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. O estudo não apresentará benefício direto às pacientes estudadas, porém, a partir da análise dos tratamentos utilizados e dos resultados obtidos (resposta ao tratamento e tempo livre de doença, por exemplo), os resultados do estudo podem contribuir para uma melhor abordagem da paciente com lesão de alto grau ou câncer vulvar e que seja imunossuprimida.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Avaliar o comportamento das lesões intraepiteliais de alto grau vulvar e câncer vulvar em pacientes imunocomprometidas por HIV ou transplante de órgãos sólidos, atendidas no Serviço de Ginecologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia da Santa Casa de Porto Alegre (ISCMPA).

Objetivo Secundário:

1. Comparar as respostas aos tratamentos entre pacientes imunocompetentes e pacientes imunocomprometidas.
2. Comparar as respostas aos tratamentos entre pacientes imunocomprometidas pelo vírus HIV e as imunossuprimidas por medicamento imunossupressor por ocasião de transplante de órgãos sólidos.
3. Identificar outros fatores de riscos associados à neoplasia intraepitelial de alto grau vulvar e ao câncer vulvar.
4. Comparar a resposta ao tratamento e tempo livre de doença das pacientes imunocomprometidas pelo HIV e relacionar aos níveis de CD4 e carga viral no momento do tratamento.
5. Avaliar se houve diferença em pacientes que foram identificadas lesões em região anal, quando comparado pacientes imunocompetentes e imunocomprometidas.
6. Iniciar um registro prospectivo das pacientes com lesão vulvar de alto grau e câncer vulvar atendidas no Setor de Patologia do Trato Genital Inferior do Serviço de Ginecologia da ISCMPA.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Este estudo terá como risco a revisão de prontuários e de laudos anatomopatológicos que poderá

**Endereço:** R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer  
**Bairro:** 5º 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: 3.743.467

expor informações dos sujeitos da pesquisa. 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 tratamentos utilizados e dos resultados obtidos (resposta ao tratamento e tempo livre de doença), os resultados do estudo podem contribuir para uma melhor abordagem no futuro das pacientes com lesão de alto grau ou câncer vulvar e que apresentem imunodepressão.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Vide conclusão

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

Apresentados e adequados.

**Recomendações:**

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

De acordo com a Resolução 466/12, que regula a pesquisa clínica.

**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.

**Endereço:** R. Pro<sup>fa</sup> 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: 3.743.467

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1453804.pdf	16/10/2019 16:47:29		Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	16/10/2019 16:45:05	Mila de Moura Behar Pontremoli Salcedo	Aceito
Outros	FORMULARIO_DE_CADASTRO_DE_PROJETOS_NA_UNIDADE_DE_PESQUISA.pdf	16/10/2019 16:43:20	Mila de Moura Behar Pontremoli Salcedo	Aceito
Outros	DECLARACAO_DE_UTILIZACAO_DE_DADOS_DE_PRONTUARIOS_E_USO_DE_PUBLICACAO.pdf	16/10/2019 16:41:58	Mila de Moura Behar Pontremoli Salcedo	Aceito
Outros	DECLARACAO_DE_AUTORIZACAO_DA_CHEFIA_RESPONSAVEL.pdf	16/10/2019 16:40:25	Mila de Moura Behar Pontremoli Salcedo	Aceito
Outros	FORMULARIO_DE_INSCRICAO_DE_PROJETOS_CEP.pdf	16/10/2019 16:39:32	Mila de Moura Behar Pontremoli Salcedo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_DE_CONFIDENCIALIDADE_DO_SUJEITO_NO_ESTUDO.pdf	16/10/2019 16:35:53	Mila de Moura Behar Pontremoli Salcedo	Aceito
Declaração do Patrocinador	DECLARACAO_DE_ISENCAO_DE_ONUS_A_INSTITUICAO.pdf	16/10/2019 16:34:50	Mila de Moura Behar Pontremoli Salcedo	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	16/10/2019 16:33:16	Mila de Moura Behar Pontremoli Salcedo	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	CEP_Projeto.pdf	16/10/2019 16:31:32	Mila de Moura Behar Pontremoli Salcedo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	16/10/2019 16:30:59	Mila de Moura Behar Pontremoli Salcedo	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	16/10/2019 16:28:04	Mila de Moura Behar Pontremoli Salcedo	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**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: 3.743.467

PORTO ALEGRE, 04 de Dezembro de 2019

---

**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 IV: Comprovante de submissão do artigo à revista

**Archives of Gynecology and Obstetrics**  
**VULVAR INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA AND VULVAR CANCER DIFFERENCES**  
**IN DISEASE BEHAVIOR BETWEEN IMMUNOSUPPRESSED PATIENTS AND**  
**IMMUNOCOMPETENT PATIENTS IN SOUTHERN BRAZIL**

--Manuscript Draft--

<b>Manuscript Number:</b>	
<b>Full Title:</b>	VULVAR INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA AND VULVAR CANCER DIFFERENCES IN DISEASE BEHAVIOR BETWEEN IMMUNOSUPPRESSED PATIENTS AND IMMUNOCOMPETENT PATIENTS IN SOUTHERN BRAZIL
<b>Article Type:</b>	Original Article
<b>Section/Category:</b>	Gynecologic Oncology
<b>Keywords:</b>	HPV; Intraepithelial vulvar neoplasia; vulvar cancer; immunosuppression; organ transplantation; HIV
<b>Corresponding Author:</b>	elisa rosin Universidade Federal do Rio Grande do Sul BRAZIL
<b>Corresponding Author Secondary Information:</b>	
<b>Corresponding Author's Institution:</b>	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
<b>Corresponding Author's Secondary Institution:</b>	
<b>First Author:</b>	elisa rosin
<b>First Author Secondary Information:</b>	
<b>Order of Authors:</b>	elisa rosin
	Marcella B. Persiano
	Giovana A. Cabrera
	Líliã Frada
	Fernanda Uratani
	Felipe Luzzatto
	Kathleen M. Schmeler
	Mila P. Salcedo