

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MARIA ISABEL LAVORANTI

LESÕES INTRAEPITELIAIS VAGINAIS E AS MODALIDADES DE TRATAMENTO

CURITIBA

2018

MARIA ISABEL LAVORANTI

LESÕES INTRAEPITELIAIS VAGINAIS E AS MODALIDADES DE TRATAMENTO

Monografia apresentada como requisito parcial à obtenção do título de Especialista, Curso de Tocoginecologia Avançada – área de atuação em Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Prof. Dra. Rita Maira Zanine

**CURITIBA
2018**

RESUMO

A neoplasia intraepitelial de vagina (NIVA) é uma condição rara do epitélio vaginal e tem sido muito mais diagnosticada com a melhora dos métodos de diagnóstico como a citologia oncológica e a colposcopia. Embora múltiplos fatores de risco tenham sido implicados na gênese das neoplasias do trato genital inferior, a infecção pelo HPV é a associação mais comum. A NIVA é usualmente assintomática, dessa forma, o seu diagnóstico ocorre durante o exame colposcópico, podendo ser detectada em exame citológico após histerectomia por NIC (Neoplasia Intraepitelial Cervical), como rotina de seguimento. A confirmação diagnóstica é histológica, e uma biópsia adequada é essencial tanto para excluir invasão quanto para planejar o manejo apropriado.

O tratamento pode ser: cirúrgico, ablativo, radioterápico, clínico e expectante. O excisional tem preferência por fornecer peça para análise histopatológica excluindo a doença invasiva apresentando as melhores taxas de sucesso entre 66% a 83%. A ablação é indicada quando a suspeita de invasão foi afastada e é a modalidade de eleição nas mulheres jovens, a eficácia varia entre 69 a 87%. A radiação tem uma taxa de sucesso entre 69 a 100%; porém, as complicações giram em torno de 36%. Pela sua praticidade o tratamento feito com os agentes tópicos tem ganhado espaço terapêutico na abordagem da NIVA. Não existe evidência científica quanto a melhor forma e o tempo de seguimento das mulheres com NIVA. Qualquer que seja a opção de tratamento utilizada, um seguimento longo deve ser preconizado.

Palavras-chave: Neoplasia intraepitelial vaginal; tratamento; recorrência.

ABSTRACT

Vaginal intra-epithelial neoplasia (VAIN) is a rare condition of vaginal epithelia having been more diagnosed due to improvements in diagnostic tools such as oncotic cytology and colposcopy. Although multiple risk factors have been associated in the genesis of lower genital tract neoplasia it is well known that HPV infection is the most common cause. VAIN is usually asymptomatic therefore its diagnose occurs during colposcopy routine, being also detected through cytology after hysterectomy due to cervical intra-epithelial neoplasia (CIN). Since the definitive diagnostic is through histology it is important to proceed a good biopsy in order to exclude a tissue invasion and to proper planning of management.

Treatments can vary in surgery, ablation, radiotherapy, clinical or expectante. Excisional treatment is preferable among others as it offers the possibility to proceed histological analysis wich can exclude an invasive disease meaning high treatment succesfull rates that vary from 66% to 83%. Ablation is better indicated when there is no evidence of invasive disease and usually better fit to young women, being effective in 69% to 87% of the cases. Radiation has a succesfull rate varying from 69% to 100% even tough complications can be present in as high as 36% of the cases. Still, due to its practicality, treatment with topic agents have been widely considered in VAIN clinical approach.

There is no scientific evidence of best practices and timing of treatment of women with VAIN. Regardless the chosen treatment, a long-term approach must be considered.

Keywords: *Vaginal intra-epithelial neoplasia, treatment, neoplasia recurrence* .

LISTA DE SIGLAS

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

HPV – Papiloma vírus humano

hrHPV – Papiloma vírus humano de alto grau

HSIL – Lesão Intraepitelial de Alto Grau

LSIL – Lesão Intraepitelial de Baixo Grau

NIC – Neoplasia Intraepitelial Cervical

NIVA – Neoplasia Intraepitelial Vaginal

5-FU – 5- Fluorouracil

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
1.1	OBJETIVO	8
2	METODOLOGIA	8
3	REVISÃO DE LITERATURA	9
3.1.	INTRODUÇÃO	9
3.2	CLASSIFICAÇÃO	9
3.3	EPIDEMIOLOGIA	9
3.4	FATORES DE RISCO	9
3.5	ETIOLOGIA	10
3.6	DIAGNÓSTICO	11
3.7	HISTÓRIA NATUARAL	11
3.8	TRATAMENTO	11
3.8.1	TERAPIA CIRÚRGICA	12
3.8.1.1	BIÓPSIA EXCISIONAL	12
3.8.1.2	CIRURGIA DE ALTA FREQUÊNCIA – CAF/LEEP	12
3.8.1.3	EXCISÃO LOCAL ALARGADA	13
3.8.1.4	VAGINECTOMIA PARCIAL	13
3.8.1.5	VAGINECTOMIA TOTAL	14
3.8.2	ABLAÇÃO	14
3.8.3	TERAPIA TÓPICA	15
3.8.3.1	IMIQUIMODE	15
3.8.3.2	FLUOROURACIL	16
3.8.4	RADIOTERAPIA	16
3.9	SELEÇÃO DA MODALIDADE DE TRATAMENTO	16
3.10	VIGILÂNCIA PÓS TRATAMENTO	17
4	CONCLUSÕES	18
	REFERÊNCIAS	19

1. INTRODUÇÃO

A neoplasia intraepitelial de vagina (NIVA) é uma condição pré maligna incomum do epitélio vaginal, se comparado com as neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC), e tem sido muito mais diagnosticada com a melhora dos métodos de diagnóstico como a citologia oncológica e a colposcopia.

Embora múltiplos fatores de risco tenham sido implicados na gênese das neoplasias do trato genital inferior, a infecção pelo HPV é a associação mais comum. [1] Estudos tem indicado como principais fatores de risco: baixo nível educacional, baixa renda familiar e história prévia de condiloma vaginal, mas são também variáveis que predispõe a exposição ao HPV. [2]. Genética e imunossupressão adquirida, incluindo infecção por HIV, são fatores de risco para o desenvolvimento de NIVA e infecção por HPV, bem como neoplasia intraepitelial cervical. [1]

A NIVA é usualmente assintomática em cerca de 94% das pacientes, entretanto algumas apresentem sintomas como spotting (sangramento) pós coital ou corrimento. [2]

Dessa forma, o diagnóstico de NIVA ocorre durante o exame colposcópico, podendo ser detectada em exame citológico após histerectomia por NIC, como rotina de seguimento. A confirmação diagnóstica é histológica, e uma biópsia adequada é essencial tanto para excluir invasão quanto para planejar o manejo apropriado. As anormalidades mais comuns detectadas na colposcopia são epitélio acetobranco (84%), lesões papilares (14%) e mosaicismos (2%) de acordo com um estudo. [2]

A doença é classificada de acordo com o grau de envolvimento epitelial: NIVA 1 e 2 envolvem o primeiro terço inferior e dois terços inferiores respectivamente. A NIVA 3 representa um envolvimento maior que dois terços inferiores. O carcinoma in situ compreende toda a profundidade do endotélio e está abaixo da NIVA 3. [3,4]

Em 2012 foi proposta, pelo Colégio Americano de Patologistas e Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical, a terminologia LSIL para NIVA 1 (lesão de baixo grau) e HSIL para NIVA 2 e 3 (lesão de alto grau). [3]

Pouco se encontra na literatura sobre citologia vaginal e sua correlação com achados colposcópicos e histopatológicos. A associação entre os achados facilitaria um diagnóstico provisório feito pelo colposcopista. O principal método diagnóstico é a citologia, seguida pela colposcopia (que tem um papel preponderante na demarcação da topografia da lesão e também colabora na hora da escolha da opção terapêutica). A sua presença é mais comum no terço superior da vagina e frequentemente tem caráter multifocal, o que dificulta ainda mais a abordagem terapêutica. [29]

1.1 OBJETIVO

- Objetivo geral

Avaliar as modalidades de tratamento nas neoplasias intraepiteliais vaginais.

2. METODOLOGIA

Foi realizada revisão da literatura de publicações no período entre 1972 a 2017 nas seguintes bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System onLine (MEDLINE), por meio do Public MEDLINE (PubMed), Scientific Electronic Library (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe e Ciências da Saúde (LILACS). Para alcançar os objetivos deste estudo, foram pesquisadas as seguintes palavras-chave “*vaginal neoplasms*”, “*treatment outcomes*”, “*neoplasm recurrence, Local*”, “*colposcopy*”, “*middle age*”. Dos artigos identificados com tais palavras foram selecionados 29 artigos. Após, todos os artigos foram analisados de forma descritiva para elaboração do texto e discussão dos aspectos mais relevantes.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. INTRODUÇÃO

O diagnóstico de neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA) tem aumentado significativamente nas últimas décadas como resultado da maior conscientização e triagem colposcópica.

Apesar de ser uma lesão mais comum que a neoplasia intraepitelial cervical ou que a neoplasia intraepitelial vulvar, ainda não se conhece completamente o processo de desenvolvimento da NIVA e o curso natural da doença.

3.2. CLASSIFICAÇÃO

A NIVA é definida como a presença de células escamosas atípicas sem caráter invasivo. A doença é classificada de acordo com o grau de envolvimento epitelial: NIVA 1 e 2 envolvem o primeiro terço inferior e dois terços inferiores respectivamente. NIVA 3 representa um envolvimento maior que dois terços inferiores. Carcinoma in situ compreende toda a profundidade do endotélio e está abaixo da NIVA 3. [5,6]

Em 2012 Colégio Americano de Patologistas e Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical propôs a terminologia LSIL para NIVA 1 (lesão de baixo grau) e HSIL para NIVA 2 e 3 (lesão de alto grau). [5]

O câncer invasor tem similaridades epidemiológicas e de comportamento patológico com a NIVA o que levam a questionamentos quanto o potencial invasor da mesma. [5]

3.3. EPIDEMIOLOGIA

A incidência da NIVA é estimada em 0.2 a 0.3 casos por 100,000 mulheres nos Estados Unidos. Não há dados epidemiológicos bem estabelecidos desta etiologia no Brasil. A média de idade das pacientes é entre 43 e 60 anos. [1]

É esperado que a incidência da doença aumente em consequência do aumento no rastreamento, aprimoramento das técnicas de citologia e colposcopia e bem como maior conscientização da população sobre a doença. [2]

3.4. FATORES DE RISCO

Embora múltiplos fatores de risco tenham sido implicados na gênese das neoplasias do trato genital inferior, a infecção pelo HPV é a associação mais comum. [1] Estudos tem indicado como principais fatores de risco: baixo nível educacional, baixa renda familiar e história prévia de condiloma vaginal, mas são também variáveis que predispõe a exposição ao HPV. [2]. Genética e imunossupressão adquirida, incluindo infecção por HIV, são fatores de risco para o desenvolvimento

de NIVA e infecção por HPV, bem como neoplasia intraepitelial cervical. [1]

Um estudo retrospectivo com 121 mulheres portadoras de NIVA identificou que 29% das mulheres estavam no período de pós menopausa, 29% apresentavam história de infecção por HPV, 22% já haviam sido submetidas a cirurgia para displasia cervical e 23% para já haviam realizado histerectomia total. [2]

A NIVA é constantemente associada com a remissão ou recorrência de neoplasia em outras localidades do trato genital baixo. Na maioria dos estudos, 50 a 90% dos pacientes com NIVA tiveram ou estavam em recorrência de neoplasia intraepitelial ou carcinoma do cervix ou vulva. [8]

Ademais, aproximadamente 1 a 7% dos pacientes histerectomizadas por NIC desenvolveram NIVA alguns meses ou anos após a cirurgia. [9].

Mulheres que se submeteram a histerectomia por condições benignas representam baixo risco para desenvolvimento de NIVA comparado com mulheres operadas por NIC ou câncer. [9]

Algumas fontes sugerem que há mais risco de desenvolvimento de NIVA 2 e 3 em mulheres fumantes e HPV positivas do que em mulheres HPV positivas não fumantes. [10]

3.5. ETIOLOGIA

Duas etiologias têm sido propostas para explicar a forte associação entre NIVA e neoplasia em outros sítios do trato genital baixo. Uma possibilidade é que mulheres que desenvolvem NIVA pouco tempo após cirurgia para NIC podem ter uma lesão vaginal da doença prévia que não havia sido detectada antes. Entretanto, a NIVA é frequentemente multifocal, podendo ocorrer vários anos após a histerectomia para neoplasia e é frequentemente observada recorrência. [11]

Uma segunda teoria é de que as neoplasias do trato genital baixo compartilham fatores etiológicos comuns, uma vez que cerca de metade das lesões são associadas com neoplasia cervical e vulvar concomitante. Este efeito é baseado no princípio de que tecidos com a mesma origem embriológica são suscetíveis a neoplasia após exposição aos mesmos estímulos carcinogênicos. A exposição ao HPV parece induzir o desenvolvimento de neoplasia em todo trato genital feminino. [8]

Embora a relação entre HPV e neoplasia intraepitelial da cérvix já esteja bem estabelecida, há poucos dados com relação a neoplasia vaginal [12]. Um artigo de revisão publicou que 232 casos de NIVA apresentaram alta prevalência de detecção de DNA do HPV: 92.6% em NIVA 2/3 e 98.5% em NIVA 1 [13].

Insinga e col. concluíram que os tipos HPV 18,56,16,51 e 66 foram os mais prevalentes em casos de NIVA grau I. Nas lesões grau II os subtipos 16,18,6, 58 e 73 foram os mais comuns e em lesões grau III os tipos 6,18,73 e 33. [14]

A disparidade entre a incidência relativamente alta de NIC e a raridade de da NIVA em mulheres HPV positivo, pode ser devido a maior susceptibilidade da zona de transformação

metaplásica da cérvix ao estímulo oncogênico. Em contraste, o epitélio escamoso estratificado da vagina é estável e menos vulnerável ao mesmo estímulo [8].

3.6. DIAGNÓSTICO

A NIVA é usualmente assintomática em cerca de 94% das pacientes, embora algumas apresentem spotting (sangramento) pós coital ou corrimento. [7]

A patologia deve ser investigada em todas as pacientes que apresentam exame citológico do colo do útero alterado e foram submetidas a histerectomia ou aquelas que não apresentem lesões cervicais visíveis, as quais poderiam justificar a alteração. Anormalidades mais comuns detectadas na colposcopia são epitélio acetobranco (84%), lesões papilares (14%) e mosaicismos (2%) de acordo com um estudo. [7]

3.7. HISTÓRIA NATURAL

A história natural da NIVA não foi completamente estabelecida. Muitos estudos retrospectivos indicaram que cerca de 2 a 8% dos casos de NIVA progrediram para carcinoma vaginal invasivo. [2,15]

O maior estudo retrospectivo encontrado na literatura continha 132 mulheres, sendo que 8 progrediram para carcinoma após acompanhamento de 5.1 anos. [15] A taxa de persistência ou recorrência de NIVA não variou significativamente com tratamento (NIVA 1: 15% NIVA 2/3 7%) ou sem tratamento (NIVA 1: 13% e NIVA 2/3 5%).

De acordo com um estudo retrospectivo, o risco de NIVA recorrente variou significativamente de acordo com o método de terapia, entretanto o grau da lesão não afetou o risco de recorrência. O risco de recorrência de NIVA aumentou com o aumento da duração do seguimento. A taxa de recorrência entre os pacientes seguidos durante o primeiro ano foi de 14% e para os pacientes acompanhados por mais de um ano foi de 41% ($P < 0,01$). [2]

A multifocalidade e o método de tratamento afetaram significativamente o risco de recidiva. Pacientes com doença multifocal foram 3,4 vezes mais propensas a recorrência do que aqueles com doença unifocal. Do mesmo modo, as pacientes tratadas com laser ou 5-FU foram 22,4 vezes mais propensas a terem recorrência em comparação com aquelas tratadas por vaginectomia parcial. Por outro lado, a idade, a menopausa, o tabagismo, a terapia de reposição hormonal, o grau NIVA, a localização e a associação com NIC e NIV não foram preditores de recorrência. [2]

3.8. TRATAMENTO

Existe uma ampla gama de opções de tratamento para a terapia de NIVA: excisão, ablação, terapia tópica e radiação de lesões. Mulheres com NIVA 1 devem ser submetidas a vigilância estreita, ao invés de tratamento. As lesões de NIVA 1 regredem frequentemente

espontaneamente, não têm um potencial maligno estabelecido, são multifocais e tendem a recorrer frequentemente após o tratamento. [5]

3.8.1 TERAPIA CIRÚRGICA

A excisão cirúrgica é o pilar do tratamento com NIVA. Esta abordagem permite diagnóstico histológico, uma vantagem significativa em relação a outros tratamentos. Abordagens cirúrgicas incluem biópsia de excisão local, cirurgia de alta frequência, excisão local alargada, vaginectomia parcial e vaginectomia total. [5]

3.8.1.1 BIÓPSIA EXCISIONAL

É a opção de primeira linha, principalmente, na lesão unifocal e bem delimitada. A reação inflamatória que acontece após o tratamento e a esfoliação do epitélio auxiliam na remissão da lesão. Este método tem a vantagem de ser realizado em ambiente ambulatorial, sendo que as lesões situadas no terço superior e médio da vagina requerem apenas infiltração anestésica local, com lidocaína a 1%, com ou sem vasoconstritor, que servirá também para elevar a porção do epitélio onde a lesão está localizada, tornando a região de fácil acesso para a pinça de biópsia. [5]

Um estudo com 123 pacientes mostrou que a avaliação das margens não tinha correlação positiva com doença residual. Em 69 pacientes com lesão de alto grau ou câncer, manejadas com biópsia excisional evidenciou doença residual em 29% das margens positivas e 27% das margens negativas, sendo as demais amostras inconclusivas devido a artefatos. [15]

O uso cauterio está contraindicado devido à possibilidade de causar retrações no canal vaginal, com consequências danosas para a vida sexual da paciente; de acordo com alguns estudos este procedimento tem uma taxa de cura entre 64 e 67%. [5]

3.8.1.2 CIRURGIA DE ALTA FREQUÊNCIA – CAF/LEEP

A utilização da cirurgia de alta frequência no colo do útero, bem como as suas altas taxas de sucesso no tratamento da doença pré-invasiva, já está bem estabelecida. Porém, existem poucos estudos a respeito da sua utilização na NIVA. [5]

Um estudo cujo seguimento médio foi de 1,8 anos, observou que nenhuma das 10 pacientes com neoplasia intraepitelial vaginal após histerectomia teve recidiva. Sete das 10 pacientes tiveram lesões intraepiteliais vaginais de alto grau e receberam creme intravaginal de 5-fluorouracil no pós-operatório devido à alta taxa de recidiva relatada anteriormente com outras formas de vaginectomia parcial superior. Hoffman et al. relataram uma taxa de recorrência de 42% com o laser de dióxido de carbono e uma taxa de recidiva de 17% com a vaginectomia parcial com *cold knife* (bisturi frio-alargada). Krebs avaliou 59 pacientes e relatou uma taxa de recorrência de

27% após o laser de dióxido de carbono e 19% após o laser de dióxido de carbono e 5- fluorouracil. [16]

3.8.1.3 EXCISÃO LOCAL ALARGADA

A excisão local alargada é um procedimento cirúrgico realizado com a finalidade de retirar toda a lesão, juntamente com a mesma uma porção de tecido sadio. Esta abordagem serve tanto como método de diagnóstico quanto terapêutico e, por esta razão, é considerada uma cirurgia conservadora que envolve uma área específica da vagina. [5]

O tratamento inicial com terapia tópica pode reduzir o tamanho da lesão, permitir o afrouxamento do estroma epitelial e permitir que a lesão seja retirada mais facilmente do tecido subjacente durante a excisão local [1].

Em um estudo realizado com 35 mulheres portadoras de NIVA III que receberam tratamento, 12 (34%) tiveram anormalidades na citologia, sendo 3 com doença residual; 5 apresentaram NIVA recorrente e 4 carcinomas invasor de vagina enquanto as 23 pacientes restantes (63%) permaneceram livres de doença num intervalo de 44 meses. As complicações deste procedimento poderão ser graves, principalmente nas mulheres que foram irradiadas previamente devido ao afinamento do epitélio. [5]

3.8.1.4 VAGINECTOMIA PARCIAL

A vaginectomia parcial consiste na remoção do ápice vaginal, sendo a sua principal indicação o tratamento das lesões de alto grau de cúpula, especialmente, quando envolvem a escara após a histerectomia sendo a taxa de cura de 80%. [5]

A vaginectomia parcial é necessária quando a NIVA se encontra enterrada em recessos de sutura pós-histerectomia, uma vez que estas lesões são frequentemente inacessíveis a outras formas de tratamento.

As complicações da terapia cirúrgica variam de encurtamento ou estenose da vagina devido a grandes excisões locais até morbidade pós-operatória significativa após procedimentos abdominais. O risco de complicações é significativamente maior em pacientes previamente irradiados [17].

A excisão eletrocirúrgica/cirurgia de alta frequência, a vaginectomia com laser e a aspiração cirúrgica ultrassônica são modificações do *cold knife*. Uma revisão da literatura sobre o tratamento cirúrgico da NIVA relatou uma incidência de 18% de doença recorrente durante períodos de seguimento de três meses a 18 anos. Recorrências da NIVA também foram descritas em enxertos de tecido vaginal realizados para reparar a vagina após vaginectomia [17]

As principais críticas contra a vaginectomia são a elevada perda sanguínea durante o procedimento e as complicações intra e pós-operatórias, como danos a estruturas da bexiga e

também do reto. Desta maneira, foi aventada a hipótese da realização deste procedimento por via laparoscópica. Um estudo descreveu o papel da via laparoscópica na abordagem da NIVA, sendo que num total de 4 pacientes com idade média de 50,8 anos com 3 delas apresentando diagnóstico de NIVA de alto grau e 1 com invasão superficial, observou-se que, em um intervalo entre 11 e 29 meses, nenhuma mulher apresentou recorrência da doença; tendo como conclusão ser a abordagem laparoscópica uma boa alternativa no manejo da NIVA. [5]

Apesar da vaginectomia parcial ser um método com as maiores taxas de cura, ele não é uma garantia da não recorrência da doença. [5]

3.8.1.5 VAGINECTOMIA TOTAL

É um procedimento cirúrgico de última escolha que deverá ser indicado nas lesões extensas recidivantes da cúpula vaginal. Está associado a várias complicações, como fístulas vesico vaginais ou retrovaginais, sendo necessário o uso de enxertos. Apesar de ser uma intervenção radical, ela poderá apresentar recorrência da doença mesmo nos enxertos. [3]

3.8.2 ABLAÇÃO

O laser de CO₂ é uma técnica comumente usada para ablação de tecido local. Embora aproximadamente um terço dos pacientes necessitarão de mais de um tratamento. O procedimento é geralmente bem tolerado, cura satisfatoriamente e resulta em disfunção sexual mínima [6].

Um estudo randomizado utilizando o laser de dióxido de carbono como terapia observou que 52 das 110 pacientes que apresentaram NIVA demonstraram recorrência de displasia durante um ano de acompanhamento em 26% das pacientes. A terapia ablativa não deve ser realizada se toda a área do epitélio anormal não puder ser visualizada ou se houver suspeita de invasão durante a colposcopia completa. [18]

A destruição epitelial a uma profundidade média de 1,5 mm, incluindo a zona de necrose termal, o que parece ser suficiente para a destruição da lesão sem causar dano às estruturas subjacentes. [5]

O tratamento com laser tem várias vantagens, incluindo ser um procedimento ambulatorial associado com perda de sangue mínimo e adequado para lesões multifocais. Alguns autores alertaram contra o uso de laser no tratamento de lesões NIVA III pós-histerectomia devido à possibilidade da lesão resultar de câncer invasivo. [2]

3.8.3 TERAPIA TÓPICA

A terapia tópica parece ser uma terapia de primeira linha apropriada em mulheres com lesões precoces e doença multifocal ou aqueles que a cirurgia não é indicada. Tal como acontece com a ablação, é pré-requisito para tratamento tópico que a invasão seja excluída por exame colposcópico completo e biópsia. [5,15]

3.8.3.1 IMIQUIMODE

O imiquimode é uma amina heterocíclica que atua como um fármaco modificador da resposta imune com atividade antiviral e antitumoral. Ela induz a expressão de citocinas como interferon, interleucina 6 e fator de necrose tumoral, e melhora a atividade antiviral citolítica mediada por células. Por estas razões, a ação terapêutica do imiquimode provavelmente depende tanto da resposta local como da estimulação da resposta imunitária. [19]

Regimes variáveis de tratamento com imiquimode levaram a uma resposta completa em uma porcentagem considerável de pacientes com uma taxa de persistência e recidiva de 22 e 29% respectivamente. Além disso, os pacientes que experimentaram resposta parcial ao tratamento necessitaram de uma excisão menos extensa. Os eventos adversos mais comuns foram queimadura local e dor, que geralmente não são suficientemente graves para interromper o tratamento. Com base nos dados disponíveis, o imiquimode pode ser um medicamento razoavelmente eficaz e bem tolerado. [20]

Em um ensaio feito com imiquimode creme em pacientes portadoras de NIVA de alto grau, foram avaliadas 7 pacientes HPV positivas em que foi feita uma aplicação do creme diretamente na lesão sob mira colposcópica. Destas, duas pacientes tiveram recorrência da doença de alto grau no seguimento e, das outras cinco, três tiveram remissão da doença mas continuaram positivas para o DNA do HPV e duas tiveram NIVA I. Por essa razão, os autores concluíram ser o tratamento com o imiquimode uma alternativa para se preservar a função sexual, porém sem um caráter permanente. O tratamento deve ser indicado em mulheres jovens HPV positivas portadoras de lesão de alto grau multifocais. [5]

O imiquimode parece ser superior na obtenção do clearance do hrHPV (HPV de alto risco): um estudo observou que houve clearance de 63% no grupo imiquimode e 11% no grupo laser. No grupo de vaporização com laser a hrHPV persistiu entre 67% dos pacientes. A infecção persistente por hrHPV é um fator de risco para doença recorrente, concluindo que o imiquimode é um método mais eficaz. [21]

3.8.3.2 5 FLUOROURACIL

O 5-fluorouracil (5FU) é um antimetabólito de DNA que é frequentemente utilizado em uma variedade de patologias malignas epiteliais. O seu sucesso no tratamento das lesões associadas à infecção pelo HPV no trato genital inferior advém da sua habilidade em penetrar nas superfícies epiteliais, sem causar efeitos colaterais tóxicos sistêmicos. O tratamento tópico com o 5-FU tem sua indicação maior nas lesões multifocais e nas recorrentes. [2,5]

Complicações de 5FU tópico incluem irritação vaginal ou ardor e ulcerações. O estrogênio tópico também pode reduzir o desconforto da doente, principalmente em paciente na pós-menopausa. [2]

3.8.4 RADIOTERAPIA

A forma de radioterapia utilizada para a NIVA é a braquiterapia, que consiste na implantação da fonte de radiação perto da área de lesão onde será liberada determinada dose de radiação. [5]

A radioterapia é reservada para pacientes que falharam em tratamentos anteriores, são candidatos cirúrgicos inadequados ou que têm doença extensa e multifocal. A dose ótima não está clara. Em um estudo de 14 pacientes que receberam braquiterapia de alta taxa de dose para NIVA 3, a doença regrediu, evoluiu para câncer invasivo ou persistiu em 12, 1 e 1 pacientes, respectivamente, durante uma média de acompanhamento de 46 meses [22].

As complicações vaginais causadas pela radiação intracavitária incluem atrofia, estenose e encurtamento. Estas distorções anatômicas podem interferir com a função sexual e podem ser impedimento ao acompanhamento colposcópico correto. A má cicatrização do tecido irradiado é uma preocupação para as pacientes que necessitam posteriormente de intervenção cirúrgica [22].

3.9 SELEÇÃO DA MODALIDADE DE TRATAMENTO

Os objetivos da terapia de NIVA são a prevenção da progressão da doença, minimizando possíveis sequelas de tratamento e melhorando a qualidade de vida. Falhas de tratamento anteriores, presença de doença multifocal, saúde geral do paciente e comorbidades, bem como seu desejo de preservar a função sexual são fatores a serem considerados na seleção de um curso terapêutico.

Estudos indicam que de maneira geral as doentes com NIVA 1 não necessitam de tratamento. Estas lesões regredem frequentemente, são multifocais e estão quase sempre associadas com a infecção ativa pelo HPV. Se o tratamento for considerado necessário, crioterapia ou ácido tricloroacético podem ser utilizados, como para verrugas genitais. Ao utilizar a crioterapia,

o congelamento deve ser superficial e a bexiga e o reto devem ser evitados, pois a profundidade da lesão não pode ser controlada. [23]

Para a NIVA de baixo grau, uma abordagem observacional inicial é apropriada e o creme de estrogênio intravaginal é útil em pacientes pós-menopausa. Qualquer que seja a modalidade de tratamento utilizada, o seguimento a longo prazo é essencial. [15]

As lesões de alto grau também podem ser efetivamente tratadas por ablação com laser de CO₂, mas somente se o carcinoma invasivo precoce puder ser excluído com segurança. O tratamento com creme de 5-fluorouracil é útil em mulheres que foram previamente irradiadas, com problemas de imunidade e com doenças multifocais. A radioterapia tem um papel limitado no tratamento primário de NIVA, mas tem um papel em casos refratários e como um adjuvante para cirurgia em carcinoma invasivo precoce. [15]

As lesões NIVA 2 e NIVA 3 podem ser tratadas com igual sucesso utilizando excisão ou vaporização com laser com sucesso em 69% a 79% dos casos após o tratamento. As lesões que foram adequadamente amostradas para descartar doenças invasivas podem ser tratadas com terapia de vaporização com laser. A principal vantagem da terapia de vaporização a laser é a capacidade de controlar exatamente a profundidade e a largura da destruição pela visão direta através do coloscópio. Outra vantagem é a cura rápida após o tratamento. [23]

O 5-fluorouracil (5-FU) tem sido utilizado para tratar NIVA por muito tempo. Diferentes esquemas de tratamento e níveis de dose têm sido tentados para manter a eficácia enquanto diminuem os efeitos adversos. As taxas de sucesso variam de 75% a 90% com 5-FU, mas seu uso está agora limitado a NIVA multifocal extensa demais para ser tratada com vaporização a laser. O tratamento com 5-FU é contraindicado na gravidez. [23]

3.10. VIGILÂNCIA PÓS TRATAMENTO

Acompanhamento pós-tratamento com esfregaços citológicos a cada seis meses por um a dois anos e, posteriormente, anualmente, é razoável. Dada a alta prevalência de HPV na NIVA, estudos sugerem o teste de HPV no seguimento pós-tratamento de pacientes com NIVA semelhante ao observado após tratamento com NIC. O manejo dessas lesões requer um acompanhamento de longo prazo. [24] Estudos estimam que o período mínimo de acompanhamento das pacientes seria de 7 meses. [2]

4. CONCLUSÕES

O tratamento da NIVA tem um caráter desafiador devido a anatomia da vagina e as possíveis localizações das lesões. Existe uma ampla gama de abordagens, quer conservadoras ou radicais, com diversos relatos de eficácia e recidiva.

As modalidades de tratamento excisionais tem preferência por fornecerem peça para análise histopatológica, permitindo o estudo das margens e a exclusão da doença invasiva, além de ter as melhores taxas de sucesso que oscilam entre 66 e 88%. As pacientes portadoras de lesão de alto grau em cúpula de vagina pós histerectomia deverão ser submetidas a tratamento excisional devido a possibilidade de existência de uma lesão invasora dentro da escara pós-cirúrgica.

O tratamento ablativo com o laser de CO₂ apresenta uma alta taxa de eficácia entre 69 e 87%, com um percentual de recorrência de 33%. Porém, deve-se afastar a presença de lesão invasora.

A radioterapia tem um papel limitado como tratamento de primeira linha, mas é importante nos casos refratários a outras modalidades de tratamento. A sua taxa de cura varia entre 86 e 100%. Apresenta sérias complicações como vaginite actínica, estenose e obliteração do canal vaginal, o que dificulta a sua indicação nas mulheres jovens e sexualmente ativas.

O creme de 5-FU está indicado nas pacientes com doença multifocal, previamente irradiadas e naquelas com a imunidade comprometida. Apresenta uma eficácia de 77%, porém, com muitos efeitos colaterais. A indicação do ácido tricloroacético está limitada a pequenas lesões de preferência unifocais. A taxa de cura é de 50%, enquanto o imiquimode está ainda em fase experimental com apenas dois trabalhos na literatura médica (sendo que ambos apresentam um número amostral pequeno).

A conduta expectante é aconselhada nas mulheres que apresentam lesão de baixo grau; principalmente, naquelas que se encontram na menopausa devido as condições atróficas do epitélio. A taxa de cura na conduta expectante para NIVA I é de 91%.

Qualquer que seja a opção de tratamento utilizada, um período de seguimento longo deve ser preconizado.

REFERÊNCIAS

1. Sillman F, Stanek A, Sedlis A, et al. The relationship between human papillomavirus and lower genital intraepithelial neoplasia in immunosuppressed women. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:300.
2. Dodge J, Eltabbakh G, et al. Clinical features and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecology Oncology* 83 2001;363-369.
3. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136:1266.
4. Yalcin O, Rutherford T. Vaginal intraepithelial neoplasia: treatment by carbon dioxide laser and risk factors for failure. *Eur J Obstet Gynecol and Reproductive Biology* 106, 2003; 64–68
5. Zanine R. Opções terapêuticas na neoplasia intraepitelial vaginal: revisão de literatura. *Feminina* 42 (2014) 235-241.
6. Piovano E, Macchi C, Attamante L, et al. CO2 laser vaporization for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia: effectiveness and predictive factors for recurrence. *Eur J Gynaecol Oncol* 2015; 36:383.
7. Henson D, Tarone R. An epidemiologic study of cancer of the cervix, vagina, and vulva based on the Third National Cancer Survey in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129:525–32.
8. Aho M, Vesterinen E, Meyer B, et al. Natural history of vaginal intraepithelial neoplasia. *Cancer* 1991; 68:195.
9. Schockaert S, Poppe W, Arbyn M, et al. Incidence of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:113.
10. Sherman JF, Mount SL, Evans MF, et al. Smoking increases the risk of highgrade vaginal intraepithelial neoplasia in women with oncogenic human papillomavirus. *Gynecol Oncol* 2008; 110:396.

11. Creasman WT, Rutledge F. Carcinoma in situ of the cervix. An analysis of 861 patients. *Obstet Gynecol* 1972; 39-373.
12. Matsukura T, Sugase M. Identification of genital human papillomaviruses in cervical biopsy specimens: segregation of specific virus types in specific clinicopathologic lesions. *Int J Cancer* 1995; 61-13.
13. Smith JS, Backes DM, Hoots BE, et al. Human papillomavirus typedistribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. *Obstet Gynecol* 2009; 113-117.
14. Insinga R, Liaw K. A systematic review of the prevalence and attribution of human papillomavirus types among cervical, vaginal, and vulvar pre cancers and cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 1611-1621.
15. Rome R, England P. Management of vaginal intraepithelial neoplasia: A series of 132 cases with long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 382-390.
16. Fanning J, Manahan K. Loop electrosurgical excision procedure for partial upper vaginectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 1382-1385.
17. Cheng D, Ng TY, Ngan HY, Wong LC. Wide local excision (WLE) for vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN). *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78-648.
18. von Gruenigen VE, Gibbons HE, Gibbins K, et al. Surgical treatments for vulvar and vaginal dysplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 109-942.
19. Iavazzo C, Pitsouni E, et al. Imiquimod for treatment of vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2008; 3–10.
20. Haidopoulos D, Diakomanolis E, Rodolakis A, et al. Can local application of imiquimod cream be an alternative mode of therapy for patients with highgrade intraepithelial lesions of the vagina? *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15-898.
21. Tainio K, Jakobsson M, et al. Randomised trial on treatment of vaginal intraepithelial neoplasia—Imiquimod, laser vaporisation and expectant management. *Int J of Cancer* 2016; 2353–2358.
22. MacLeod C, Fowler A, Dalrymple C, et al. Highdoserate brachytherapy in the management of highgrade intraepithelial neoplasia of the vagina. *Gynecol Oncol* 1997; 65-74.

23. Hatch, K. Vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN). International Federation of Gynecology and Obstetrics 2006; 0020-7292.
24. Frega A, French D, Piazzze J, et al. Prediction of persistent vaginal intraepithelial neoplasia in previously hysterectomized women by highrisk HPV DNA detection. Cancer Lett 2007; 249-235.
25. Sopracordevole F, Clemente N; at al. Coloscopic patterns of vaginal intraepithelial neoplasia: a focus on low-grade lesions. European Review of medical and pharmacological science 2017; 2823-2828.
26. Barthi B, Satish P; at al. Role of colposcopy in evaluation of lower female genital tract in 175 symptomatic women. J Obstet and Gynecol Ind 2004; 372-375.
27. Boonlikit S, Noinual N; at al. Vaginal intraepithelial neoplasia: A retrospective analysis of clinical features and colpohistology J Obstet Gynecol Res 2010; 94-100.
28. Gunderson C, Nugent E; et al. A contemporary analysis of epidemiology and management of vaginal intraepithelial neoplasia. Am J Obstet Gynecol 2013; 208-410
29. Zanine RM. Opções terapêuticas na neoplasia intraepitelial vaginal: revisão de literatura. FEMINA 2014; vol. 2 nº 5, 235-242.