

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**Alterações Pré-malignas do Colo Uterino em Pacientes Transplantadas Renais em um  
Centro de Referência do Sul do Brasil**

**Sibele Klitzke**

Porto Alegre, 2016

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**Alterações Pré-malignas do Colo Uterino em Pacientes Transplantadas Renais em um  
Centro de Referência do Sul do Brasil**

**Sibele Klitzke**

Orientador: Profa. Dra. Suzana Arenhart Pessini

Coorientador: Prof<sup>ª</sup>. Dra. Mila Behar de Moura Pontremoli Salcedo

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

Porto Alegre, 2016

## DEDICATÓRIA

“Aos meus pais e irmã, pela dedicação e exemplo; à minha orientadora Suzana Pessini, pelo dom e paixão pelo ensino; à minha coorientadora Mila Salcedo, pela inspiração e incentivo; à doutoranda Camila Wenczenovicicz, pela ajuda na coleta de dados e busca ativa de pacientes; às minhas amigas Gabriela e Tayara, pela compreensão e apoio; ao meu namorado André, pelo carinho e parceria e ao Programa de Pós-Graduação em Ginecologia e Obstetrícia, por possibilitar a realização do meu trabalho, permitir o aprendizado e fomentar a pesquisa.”

## SUMÁRIO

1. Página de rosto.....	2
2. Dedicatória.....	3
3. Sumário.....	4
4. Resumo.....	5
5. Palavras-chave.....	6
6. Abstract.....	7
7. Keywords.....	7
8. Lista de abreviaturas.....	8
9. Lista de Tabelas.....	9
10. Lista de Figuras.....	10
11. Introdução.....	11
12. Revisão da literatura.....	13
13. Justificativa.....	35
14. Hipóteses.....	36
15. Objetivos.....	37
16. Referências.....	38
17. Artigo em Inglês.....	44
18. Considerações finais.....	61
19. Perspectivas.....	62
20. Anexos.....	63

## RESUMO

**Introdução:** Pacientes transplantadas renais evoluíram para uma maior sobrevida e uma melhor função renal com o advento dos imunossupressores. A rejeição do enxerto deixou de ser a principal causa de morbimortalidade, e outros problemas crônicos surgiram, como infecções e neoplasias induzidas por vírus, como as lesões precursoras de câncer de colo uterino induzidas pelo Papilomavírus Humano (HPV).

**Objetivo:** Avaliar a prevalência de alterações no exame citopatológico do colo do útero (CP) em pacientes transplantadas renais e compará-la à prevalência de alterações no CP em pacientes imunocompetentes.

**Método:** Estudo transversal com grupo controle de alterações do CP em pacientes transplantadas renais e em pacientes imunocompetentes, no período de maio de 2015 a agosto de 2016.

**Resultados:** A frequência de lesão intraepitelial de baixo (LIEBG) e alto grau (LIEAG) foi três vezes maior no grupo das transplantadas em relação ao grupo controle (20,6% no grupo transplantadas vs 6,8% no grupo controle,  $p < 0,001$ ) considerando todos os CPs coletados após o transplante. Na avaliação ginecológica ambulatorial no período do estudo não houve diferença entre os grupos em relação ao resultado "normal" e "alterado" do CP (resultado normal em 152 pacientes transplantadas (92,1%) vs 326 pacientes (93,9%) do grupo controle). Entretanto, quando se estratificaram os resultados alterados, evidenciou-se maior frequência de LIEBG nas transplantadas (3,6% vs 0,0%,  $P < 0,001$ ).

**Conclusão:** O grupo de pacientes transplantadas renais apresentou uma taxa

significativamente maior de alterações no CP em relação ao grupo controle, sendo que a maior parte foi composta de LIEBG.

**Palavras-chave:** Transplante de rim, imunossupressores, colo uterino, neoplasia intraepitelial cervical, exame citopatológico do colo uterino.

## ABSTRACT

**Introduction:** Renal transplant recipients (RTR) evolved to greater survival and improved renal function with the advent of immunosuppressants. Graft rejection is no longer the leading cause of morbidity and mortality, and other chronic problems have arisen, such as virus-induced infections and neoplasms, such as HPV-induced precursor lesions of cervical cancer.

**Objective:** To evaluate the prevalence of cervical pre-malignancies in the Pap smear (PS) in female RTR and compare to the prevalence of cervical pre-malignancies in the immunocompetent patients.

**Methods:** Cross-sectional study with control group performed with 165 female RTR and 372 immunocompetent patients from May 2015 to August 2016.

**Results:** This study observed a frequency 3 times higher of HSIL (CIN 2) and LSIL in the RTR group (20.6% of RTR vs. 6.8% in the control group) considering the Pap smears collected after the renal transplant. There was no difference between the groups regarding the "normal" and "altered" result from the PS in the outpatient gynecological evaluation (during the study). The exam had normal results in 152 RTR (92.1%) vs. 326 patients (93.9%) in the control group. However, when the altered results were broken down, a higher frequency of LSIL could be seen in RTR (3.6% vs 0.0%,  $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** RTR had a significantly higher rate of PS alterations in comparison with the control group and most of it was composed of LSIL.

**Keywords:** Kidney Transplantation, Cervix Uteri, Cervical Intraepithelial Neoplasia; Papanicolaou Test.

## LISTA DE ABREVIATURAS

‰: por cento

=: igual

<: menor

>: maior

≥: maior ou igual

α: alfa

β: beta

CD4d: Produto de clivagem do componente C4 do complemento)

CP: Exame citopatológico do colo uterino

CPNM: Câncer de Pele Não Melanoma

DRC: Doença Renal Crônica

DNA: Ácido Desoxirribonucléico

FTN-α: Fator de Necrose Tumoral Alfa

HPV: Papilomavírus Humano

HPV-DNA: Captura Híbrida para HPV

ICN: Tacrolimo ou Ciclosporina

IL-1: Interleucina 1

IL-2: Interleucina 2

IL-3: Interleucina 3

IL-6: Interleucina 6

INT-γ: Interleucina Gama

INCA: Instituto Nacional do Câncer

LIEAG: Lesão Intraepileial de Alto Grau



LIEBG: Lesão Intraepitelial de Baixo Grau

MPA: Micofenolato Sódico ou de Mofetila

mTOR: “*mammalian target of Rapamycin*” – correspondente aos fármacos Everolimo e Sirolimo

NIC: Neoplasia Intraepitelial Cervical

NIC 1: Neoplasia Intraepitelial Cervical Grau 1

NIC 2: Neoplasia Intraepitelial Cervical Grau 2

NIC 3: Neoplasia Intraepitelial Cervical Grau 3

pRB: Protéina do Retinoblastoma

RNA: Ácido Ribonucléico

RS: Estado do Rio Grande do Sul

SIDA: Síndrome da Imunodeficiência Humana

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 01.** Resultado de busca de referências bibliográficas nas bases de dados PubMed e portal CAPES.....16

**Tabela 02.** Resultado do cruzamento de busca de referências bibliográficas na base de dados PubMed.....17

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Os três sinais necessários para a ativação dos linfócitos T .....26
- Figura 2.** Drogas imunossupressoras e seu local de ação no modelo dos três sinais para proliferação dos linfócitos T.....37

## 1. INTRODUÇÃO

A mudança no estilo de vida dos brasileiros, marcada pelo sedentarismo e obesidade, aumentou as taxas de Hipertensão Arterial Sistêmica e Diabetes Mellitus tipo 2, doenças responsáveis por 65% dos casos de Doença Renal Crônica (DRC).<sup>1</sup> Atualmente, 1,5 milhões de brasileiros têm DRC.<sup>1</sup> Na fase terminal da doença, a sobrevida é condicionada à realização de algum tipo de terapia renal substitutiva – hemodiálise ou diálise peritoneal – ou à realização do transplante renal. Apesar de as terapias substitutivas serem o tratamento dominante, o transplante é a melhor opção terapêutica. Do ponto de vista médico, ocorre recuperação da função renal e restabelecimento cardiovascular; do ponto de vista social, ganham-se horas de vida útil sem a necessidade de diálise; e do econômico, menores custos para o paciente e para o sistema de saúde.<sup>2</sup>

Após o transplante, a rejeição do enxerto é evitada com o uso de medicamentos imunossupressores. O maior efeito negativo dessas drogas sobre o sistema imune é a redução do número e atividade dos linfócitos T. Como consequência, pacientes transplantados de órgãos sólidos têm um alto risco de desenvolver doenças malignas e pré-malignas associadas a vírus, como as lesões precursoras de câncer de colo uterino, vulva, vagina e ânus, induzidas pelo Papilomavírus Humano (HPV).<sup>3</sup>

A infecção pelo HPV é endêmica no nosso meio, com altas taxas de neoplasia intraepitelial cervical e câncer de colo uterino. Para o ano de 2016, estimam-se 150 novos casos para Porto Alegre (risco de 19,47 casos a cada 100 mil mulheres) e 870 novos casos para o estado do Rio Grande do Sul (risco de 15,14 casos a cada 100 mil mulheres).<sup>4</sup> Em paralelo a esse cenário, o Brasil também é o segundo país que mais realiza transplantes renais, ficando atrás apenas dos Estados Unidos. Desde 2012, mantém-se uma média superior a 5 mil transplantes renais por ano, sendo que 10% (n=500) são realizados no Rio Grande do Sul

(RS).<sup>5</sup> Assim, há uma grande população de pacientes transplantadas renais em um meio com elevada frequência de infecção por HPV.

Supõe-se que as pacientes transplantadas renais no nosso meio tenham elevada taxa de infecção por HPV, com maior risco de infecção persistente, lesão precursora e câncer de colo uterino devido às alterações na imunidade. No entanto, não existem dados nacionais referentes ao tema na população descrita.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 ESQUEMA DE BUSCA NA LITERATURA

A busca de referências bibliográficas envolveu as seguintes palavras-chave: 1) *Kidney Transplantation*; 2) *Cervix Uteri*; 3) *Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix*; 4) *Cervical Intraepithelial Neoplasia*; 5) *Uterine Cervical Neoplasms*; 6) *Uterine Cervical Dysplasia*; 7) *Papanicolaou Test* ; 8) *Papillomaviridae* nas bases de dados PubMed e portal CAPES (tabela 01).

Tabela 01. Resultado de busca de referências bibliográficas nas bases de dados PubMed e portal CAPES.

<b>Palavras-chave</b>	<b>PubMed</b>	<b>Portal CAPES</b>
<i>Kidney Transplantation</i>	84.558	146.726
<i>Cervix Uteri</i>	25.308	18.522
<i>Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix</i>	1.772	3.007
<i>Cervical Intraepithelial Neoplasia</i>	11.927	22.522
<i>Uterine Cervical Neoplasms</i>	67.316	27.890
<i>Uterine Cervical Dysplasia</i>	5.491	2.692
<i>Papanicolaou Test</i>	5.570	6.211
<i>Papillomaviridae</i>	27.180	9.812

Em seguida realizou-se o cruzamento das palavras-chave no PubMed: 1) *Kidney Transplantation AND Cervix uteri*; 2) *Kidney Transplantation AND Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix*; 3) *Kidney Transplantation AND Cervical Intraepithelial Neoplasia* ; 4) *Kidney Transplantation AND Uterine cervical neoplasms*; 5) *Kidney Transplantation AND Uterine cervical neoplasms*; 6) *Kidney Transplantation AND Papanicolaou Test*; 7) *Kidney Transplantation AND Papillomaviridae*; 8) *Kidney Transplantation AND Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix AND Papanicolaou Test*; 9) *Kidney Transplantation AND Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix AND Papillomaviridae*; 10) *Kidney Transplantation AND Cervical Intraepithelial Neoplasia AND Papanicolaou Test*; 11) *Kidney Transplantation AND Cervical Intraepithelial Neoplasia AND Papillomaviridae*; 12) *Kidney Transplantation AND Uterine Cervical Neoplasms AND Papanicolaou test*; 13) *Kidney Transplantation AND Uterine Cervical Neoplasms AND Papillomaviridae*; 14) *Kidney Transplantation AND Uterine Cervical Dysplasia AND Papanicolaou test*; 15) *Kidney Transplantation AND Uterine Cervical Dysplasia AND Papillomaviridae* (tabela 02). Também se realizou busca nas referências dos artigos selecionados, onde os dados encontrados eram relevantes para este estudo.

Tabela 02. Resultado do cruzamento de busca de referências bibliográficas na base de dados PubMed.

<b>Palavras-chave</b>	<b>PubMed</b>
<i>Kidney Transplantation AND Cervix uteri</i>	29
<i>Kidney Transplantation AND Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix</i>	3
<i>Kidney Transplantation AND Cervical Intraepithelial Neoplasia</i>	24

<i>Kidney Transplantation AND Uterine Cervical Dysplasia</i>	17
<i>Kidney Transplantation AND Uterine cervical neoplasms</i>	108
<i>Kidney Transplantation AND Papanicolaou Test</i>	10
<i>Kidney Transplantation AND Papillomaviridae</i>	202
<i>Kidney Transplantation AND Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix AND Papanicolaou Test</i>	01
<i>Kidney Transplantation AND Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix AND Papillomaviridae</i>	0
<i>Kidney Transplantation AND Cervical Intraepithelial Neoplasia AND Papanicolaou Test</i>	8
<i>Kidney Transplantation AND Cervical Intraepithelial Neoplasia AND Papillomaviridae</i>	12
<i>Kidney Transplantation AND Uterine Cervical Neoplasms AND Papanicolaou test</i>	6
<i>Kidney Transplantation AND Uterine Cervical Neoplasms AND Papillomaviridae</i>	18
<i>Kidney Transplantation AND Uterine Cervical Dysplasia AND Papanicolaou test</i>	3
<i>Kidney Transplantation AND Uterine Cervical Dysplasia AND Papillomaviridae</i>	5



### 2.3. TRANSPLANTE RENAL

Em 23 de Dezembro de 1954, o cirurgião Joseph Edward Murray realizou o primeiro transplante de rim, entre gêmeos idênticos. O paciente viveu mais oito anos com o rim do seu irmão e cirurgião ganhou o Prêmio Nobel da Medicina em 1990, pelas suas conquistas na técnica de transplante de órgãos.<sup>6</sup>

Após 5 anos, foi realizado o primeiro transplante renal com sucesso entre não gemelares<sup>3</sup>. A partir disso, os transplantes de órgãos sólidos foram ganhando espaço como tratamento efetivo e com possibilidade de sucesso. Hoje, o transplante renal é o tipo de transplante mais realizado no mundo. O Brasil é o segundo país no *ranking*, atrás dos Estados Unidos. Entre o período de 1997 e março de 2015, foram realizados 71.602 transplantes renais no Brasil. Desde 2012, mantém-se uma média superior a 5 mil transplantes renais por ano, sendo que 10% (n=500) são realizados no Rio Grande do Sul (RS).<sup>5</sup>

O transplante renal está indicado quando houver insuficiência renal crônica em fase terminal, estando o paciente em diálise ou mesmo fase pré-dialítica. Pacientes devem ser transplantados quando a depuração de creatinina estiver abaixo de 10mL/min.<sup>7</sup>

São poucas as contraindicações ao transplante renal. Pacientes com neoplasia maligna são contraindicados ao transplante devido ao risco de indução de metástases pela imunossupressão. Pacientes com graves doenças de base também têm contraindicação, como doença cardíaca sem possibilidade de tratamento cirúrgico ou intervencionista, doença pulmonar crônica avançada, vasculopatia periférica grave e cirrose. Algumas condições impedem o transplante temporariamente, como infecções agudas, tratamento incompleto de infecções crônicas (tuberculose, por exemplo), glomerulonefrites ou vasculites em atividade.<sup>8</sup>

O aspecto social e psicológico é fundamental no sucesso do transplante, já que a não aderência ao esquema imunossupressor é uma das principais causas de perda do enxerto.

Logo, pacientes com doenças neurológicas e psiquiátricas, história de abuso de álcool e drogas, ausência de suporte familiar e perfil pessoal não aderente a tratamentos e com dificuldade de formação de vínculos devem ser minuciosamente avaliados.<sup>8</sup>

No transplante renal, o enxerto pode ser proveniente de doador vivo (com parentesco ou não) ou de doador cadáver. O transplante com doador vivo se justifica por melhor sobrevida do paciente e do enxerto. O doador vivo deve ser adulto, com idade em geral acima de 30 anos e a idade máxima de 70 anos.<sup>9</sup>

O doador cadáver deve satisfazer os critérios para morte encefálica, conforme resolução do Conselho Federal de Medicina n. 1.480/97. Para se efetivar a doação, é necessária autorização de cônjuge ou parente de até segundo grau, na presença de duas testemunhas.<sup>5</sup> O doador deve ser mantido em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) visando suporte renal, cardíaco e pulmonar, visto que os resultados são melhores com suporte adequado e curto tempo de isquemia.<sup>7</sup>

Em relação à cirurgia, objetiva-se preservar a função do órgão, sem causar danos ao doador, se vivo. A nefrectomia no cadáver é precedida de antibioticoterapia de amplo espectro, hidratação copiosa e uso de drogas vasoativas. A abordagem é por laparotomia xifopúbica com inspeção cuidadosa da cavidade abdominal em busca de focos infecciosos, neoplasias ou lesões traumáticas que comprometam o transplante. No doador vivo, a nefrectomia pode ser realizada por lombotomia, incisão anterior extraperitoneal / intraperitoneal ou por laparoscopia. O rim esquerdo é preferível por possuir veia renal mais longa, entretanto, a escolha é baseada em estudo radiológico da anatomia renal e função do órgão, uma vez que o melhor rim deve permanecer com o doador. O enxerto é preferencialmente implantado na fossa ilíaca direita do receptor, com adequada exposição dos vasos ilíacos. Quando a evolução é favorável, a creatinina sérica deve cair 50% no primeiro dia de pós-operatório e atingir níveis normais no segundo dia.<sup>10</sup>

As principais complicações decorrentes do transplante renal são as infecciosas e se relacionam diretamente com as doses e esquemas imunossupressores. No primeiro mês após a cirurgia, as infecções hospitalares predominam, especialmente de trato urinário e parede abdominal. O período entre segundo ao sexto mês de pós-operatório, é marcado por infecções oportunistas fúngicas e virais (citomegalovírus) e, a partir do sexto mês, infecções comunitárias. Além da imunossupressão, tempo de isquemia fria prolongada durante o transplante, transplante proveniente de doador cadáver, cuidados pós-operatórios e de higiene também são fatores associados às complicações infecciosas.<sup>12</sup>

Dentre as complicações e barreiras para o sucesso do transplante renal, certamente a rejeição é a principal delas. A rejeição pode ser hiperaguda, aguda ou crônica e a rejeição aguda constitui o principal indicador para a ocorrência de rejeição crônica. Devido ao grande desenvolvimento dos agentes imunossupressores, a incidência da rejeição diminuiu consideravelmente e sobrevida do aloenxerto teve um aumento significativo.<sup>8</sup>

A rejeição pode ser desencadeada tanto pela resposta humoral quanto pela celular. Na primeira, anticorpos pré-formados, provenientes da sensibilização contra antígenos do doador, reagem com células endoteliais do enxerto, ativando o sistema do complemento e coagulação, com migração de polimorfonucleares, destruição endotelial e obstrução vascular. Na segunda, o reconhecimento dos antígenos do sistema complemento do doador ativa as células T, que originarão a resposta celular e culminarão em apoptose celular do enxerto por meio da proteína perforina, formação de canais transmembrana e ativação de proteínas.<sup>12</sup>

A rejeição hiperaguda ocorre em minutos ou horas pós-transplante, geralmente devido a incompatibilidade ABO, anti-HLA e anti endotélio. O enxerto apresenta infiltrado neutrofílico em capilares peritubulares e glomerulares com agregação plaquetária, depósito de fibrina, trombose da microvasculatura, lesão tubular e consequente necrose cortical. Ocorre diminuição ou perda da função renal e alteração do balanço hidroeletrolítico. Não há

tratamento para esse tipo de rejeição; porém, há formas efetivas de prevenção com testes imunológicos no pré-transplante, o que tem tornado essa condição cada vez mais rara.<sup>12</sup>

A rejeição é um processo semelhante à rejeição hiperaguda, que ocorre dias ou meses após o transplante do rim. O diagnóstico deve ser feito por achados morfológicos, pesquisa de CD4d (produto de clivagem do componente C4 do complemento) no tecido renal e evidência sorológica de anticorpos anti-HLA ou outro anticorpo específico do doador.<sup>13</sup> Histologicamente, pode-se evidenciar necrose tubular aguda, glomerulonefrite e capilarite, inflamação vascular com arterite transmural e necrose fibrinóide. O tratamento é baseado na remoção e neutralização dos anticorpos circulantes, por meio da plasmaférese e imunoglobulinas, além do bloqueio da proliferação e da diferenciação das células B.<sup>12</sup>

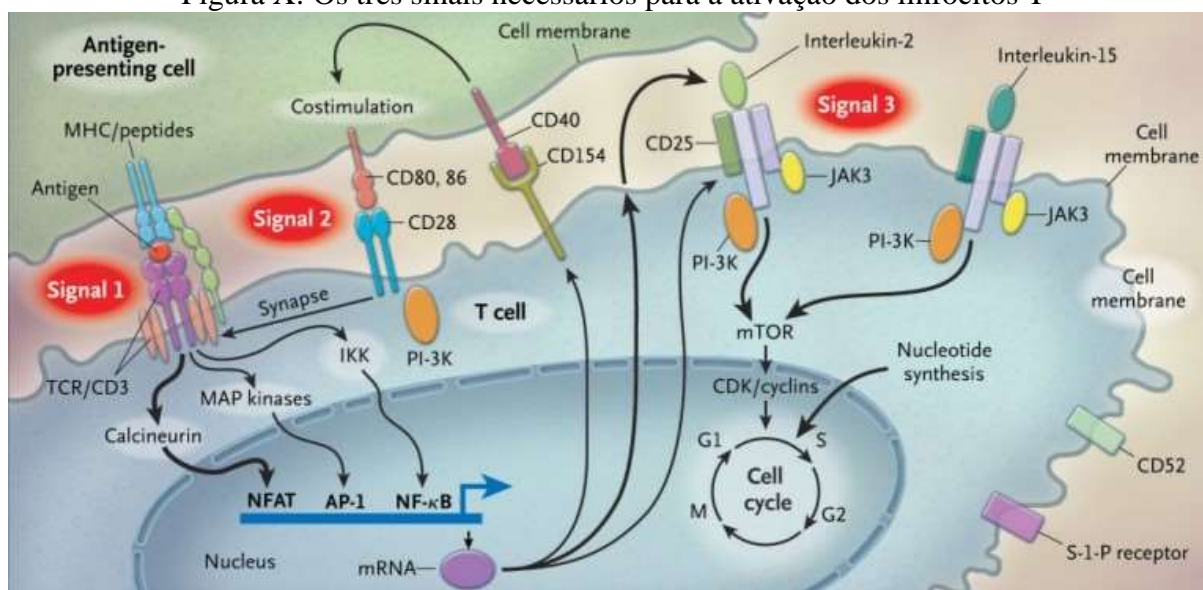
A rejeição crônica é a principal causa de perda do enxerto e insucesso do transplante renal. Dentre os fatores de risco, destacam-se a condição do órgão doado (idade do doador, causa de morte encefálica, condições hemodinâmicas, tempo de isquemia e comorbidades), condições imunológicas (esquema imunossupressor em uso e baixa compatibilidade HLA) e a presença e intensidade dos episódios de rejeição aguda. O quadro clínico cursa com piora progressiva da função renal, proteinúria e hipertensão arterial pelo menos 6 meses após o transplante.<sup>14</sup> O diagnóstico se baseia na associação de um quadro clínico compatível com os achados histológicos da biópsia renal. Como o quadro clínico é pouco específico, deve-se atentar para possíveis diagnósticos diferenciais como toxicidade de imunossupressores, nova doença renal, doença renal recorrente, infecção ou obstrução do trato urinário, nefrosclerose hipertensiva e estenose de artéria renal. O tratamento se baseia na adequação do esquema imunossupressor, controle rigoroso da pressão arterial e dislipidemia assim como consumo de dieta hipoprotéica.<sup>15</sup>

## 2.4. IMUNOSSUPRESSÃO

O desenvolvimento de agentes imunossupressores é questão central para o sucesso do transplante de órgãos. Esses medicamentos diminuem todas as respostas imunes, com o objetivo de impedir a rejeição do aloenxerto. São utilizados tanto para a indução (imunossupressão intensa nos primeiros dias após o transplante) como para a manutenção e reversão da rejeição já estabelecida.<sup>16</sup>

A resposta imunológica de rejeição ao enxerto é dependente dos linfócitos T e a ativação desta célula requer necessariamente três sinais externos em receptores de membrana celular, conforme representado na figura X:

Figura X: Os três sinais necessários para a ativação dos linfócitos T

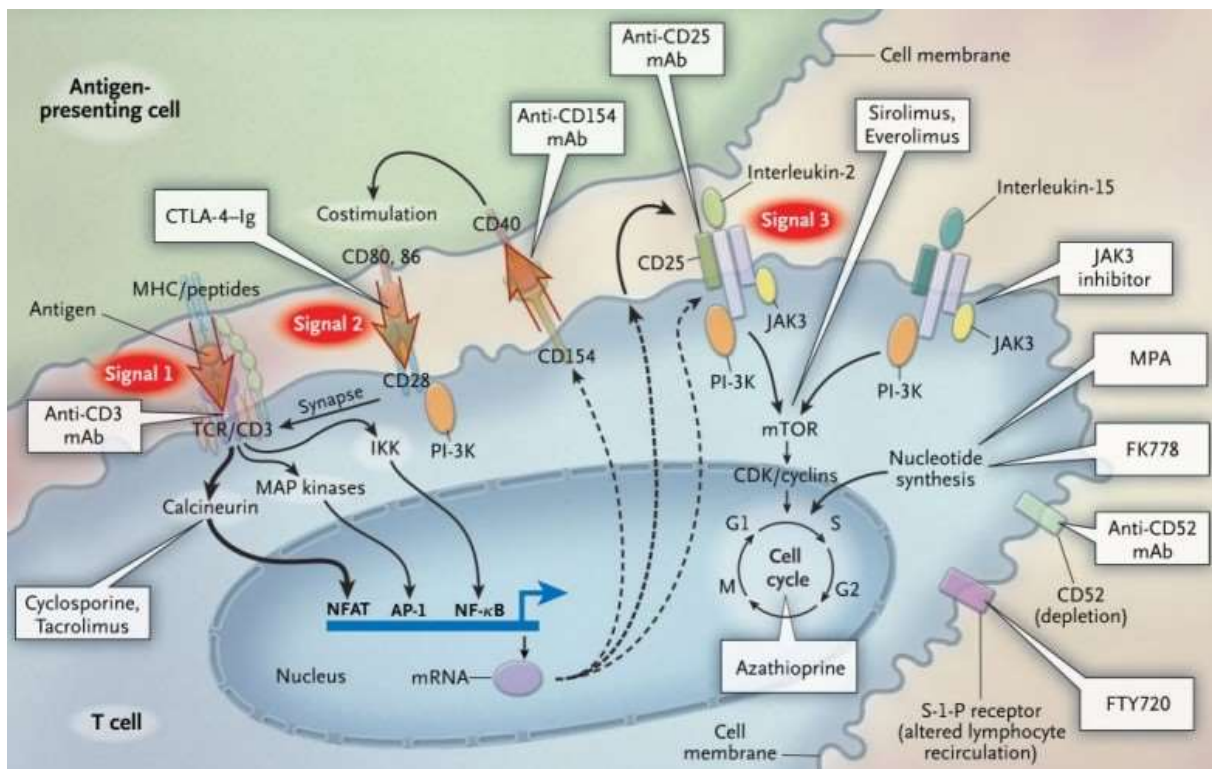


1. Reconhecimento de moléculas HLA com ativação de proteínas tirosina cinases e vias bioquímicas efetoras - via da fosfolipase C, via do inositol trifosfato calcineurina e diacilglicerol proteína cinase C;
2. Ligação do CD4 e CD8 à célula T e interação de moléculas de adesão aos seus “encaixes”. Transmissão dos eventos da membrana citoplasmática ao núcleo, ativação dos genes e produção de IL-2, com passagem da célula T da fase G0 para a fase G1 do ciclo celular;

3. Ligação das citocinas aos receptores e emissão de sinais de transdução ao núcleo celular por meio da proteína mTOR (*mammalian target of Rapamycin*), com ativação enzimática e passagem das células T da fase G1 para a fase S da síntese de DNA.

Com base no conhecimento dos três sinais para o processo de proliferação das células T, foi possível elaborar estratégias específicas de imunossupressão. As drogas imunossupressoras atuam nos pontos de expansão clonal dos linfócitos conforme descrito abaixo e ilustrado na figura Y.

Figura Y: Drogas imunossupressoras e seu local de ação no modelo dos três sinais para proliferação dos linfócitos T.



De modo geral, as drogas podem agir em estruturas da membrana celular (anticorpos policlonais e monoclonais, anticorpos anti-receptor da IL-2, CTLA4 Ig); no citoplasma

(glicocorticóides, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus); e no núcleo (azatioprina, micofenolato mofetil).<sup>17</sup>

As drogas via oral de uso corrente após o transplante renal são os glicocorticóides, azatioprina, micofenolato de mofetila, ciclosporina, tacrolimo, sirolimo e seus derivados. A combinação entre os agentes e a dose necessária são individuais, devendo-se considerar a história clínica do paciente, assim como o tipo de doador (vivo relacionado ou não, ou cadáver) e o estado de imunidade. Anticorpos policlonais ou monoclonais, preparados a partir do soro de animais imunizados contra linfócitos ou timócitos humanos, são capazes de suprimir a imunidade celular aos enxertos. Ambos podem ser utilizados em casos de rejeição aguda resistente a esteróides, com poucos efeitos colaterais.<sup>17</sup>

Os glicocorticóides são usados na indução e manutenção da imunossupressão e nos episódios de rejeição, em pulsos intravenosos ou por via oral, na dependência da dose e quadro clínico do paciente. Possuem atividade imunossupressora e anti inflamatória e atuam inibindo a síntese de citocinas e moléculas de superfície necessárias à função imune. Bloqueiam a transcrição de IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, FTN- $\alpha$  e INT- $\gamma$ . Devido aos efeitos colaterais já bem conhecidos, tais como infecção, hipertensão, intolerância à glicose, dislipidemia, retardo no crescimento em crianças, osteoporose, hemorragias digestivas e fácies cushingóide, muitos protocolos visam à descontinuação precoce do uso dos corticóides. Porém, grande parte das tentativas foi associada a aumento das taxas de rejeição aguda, o que mantém essa classe de drogas como ponto importante na terapia imunossupressora, mesmo que utilizados cada vez em regimes de menor dose.<sup>18</sup>

A Azatioprina, análogo da 6-mercaptopurina, capaz de inibir a síntese de DNA e RNA foi o primeiro agente imunossupressor de uso em grande escala. Sua dose não precisa ser ajustada de acordo com a função renal, porém deve ser reduzida se leucopenia ou

trombocitopenia. Hoje, após a introdução de novas drogas, não é considerada o agente de uso preferencial, em esquema de primeira linha.<sup>19</sup>

A ciclosporina é um peptídeo fúngico lipossolúvel com atividade imunossupressora potente. Atua na via da calcineurina e é mais eficaz quando combinado com corticóides e micofenolato de mofetila. Os seus efeitos adversos estão relacionados com a concentração da droga e incluem nefrotoxicidade, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, hiperplasia gengival, hirsutismo e tremores. A ciclosporina também pode induzir a síndrome hemolítico-urêmica e diabetes mellitus no pós-transplante.<sup>17</sup> O uso clínico da ciclosporina no início dos anos 1980 permitiu o reinício dos transplantes de fígado, pâncreas, coração e pulmão, já que a terapia anterior com azatioprina e prednisona mostrava resultados satisfatórios apenas em transplantes renais e era incapaz de evitar a rejeição em transplantes de outros órgãos.<sup>20</sup>

O tacrolimo é um macrolídeo fúngico, de boa absorção sistêmica e perfil de efeitos adversos semelhante à ciclosporina, tem maior propensão a causar diabetes mellitus e ~~em~~ menos efeitos cosméticos (hirsutismo).<sup>20</sup> Há controvérsia na literatura se o tacrolimo é mais potente e eficaz na prevenção da rejeição em relação à ciclosporina. Entretanto, há estudos que sugerem eficácia semelhante de ambos os agentes. Em linhas gerais, quando há hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e alto risco de rejeição, tende-se a preferir o tacrolimo; quando há alto risco de diabetes ou obesidade, prefere-se a ciclosporina.<sup>17</sup>

O micofenolato de mofetila é uma pró-droga que libera ácido micofenólico, inibidor da inosina monofosfato desidrogenase, enzima chave na síntese de purinas. Seu mecanismo de ação é semelhante à azatioprina. No entanto, tende a ser mais potente e a induzir menor supressão medular, sendo, por isso, o agente preferencial. É uma droga fácil de usar combinada com outros agentes, pois não requer monitoramento de nível sérico e é livre de toxicidade e risco cardiovascular. Seus principais efeitos tóxicos não imunes são gastrointestinais (diarréia) e hematológicos (anemia, leucopenia).<sup>17</sup>



O sirolimo e o everolimo (inibidores mTOR) são macrolídeos fúngicos, que se ligam na mesma imunofilina que o tacrolimo (FK506-binding protein 12). Porém, não agem na via da calcineurina, como o tacrolimo, e sim inibindo as vias de sinalização dos fatores de crescimento dos linfócitos T, impedindo a resposta à IL-2 e às outras citocinas. Seus principais efeitos colaterais incluem dislipidemia, trombocitopenia, retardo na recuperação da necrose tubular aguda pós-transplante, redução nas concentrações de testosterona, agravamento da proteinúria, úlceras orais, lesões cutâneas e pneumonia. Entretanto, além de mostrarem significativa redução nos episódios de rejeição celular aguda, foi observada redução da taxa de infecção por citomegalovírus e HPV, efeito antineoplásico e efeito protetor do sistema cardiovascular.<sup>17</sup>

Estudos demonstraram modesto efeito antineoplásico com o uso de inibidores mTOR em neoplasias malignas avançadas, exceto para sarcoma de Kaposi e linfoma de células do manto. Ensaios clínicos randomizados e metanálises que analisaram a prevenção secundária em câncer de pele não melanoma, observaram redução da taxa de doença, sugerindo efeito benéfico do uso da droga. No entanto, não há evidências suficientes para uso de inibidores mTor como agente de proteção para outros tipos de câncer que não Sarcoma de Kaposi, linfoma de células do manto e câncer de pele não melanoma.<sup>21</sup>

## 2.5. TRANSPLANTE RENAL E RISCO DE CÂNCER

Com o advento da imunossupressão e um ganho em tempo de vida no pós-transplante, há cada vez menos complicações em decorrência de rejeição do enxerto e maior frequência de neoplasias malignas. Sabe-se que há um aumento na incidência de câncer nos pacientes transplantados em 3 a 5 vezes, sendo que o tipo mais comum é o câncer de pele não melanoma (CPNM). Sarcoma de Kaposi, doenças linfoproliferativas e neoplasias ligadas ao HPV, como as anogenitais e câncer de colo uterino, também são muito frequentes. Câncer colorretal, de pulmão, rim e mieloma múltiplo têm frequências moderadamente aumentadas; enquanto melanoma, câncer de mama e de próstata mantém incidências semelhantes às da população em geral, sugerindo outro mecanismo de vigilância celular em relação a esses tumores.<sup>22,23</sup>

A etiologia do câncer no pós-transplante está diretamente atrelada à imunossupressão, consequente supressão de células T e alterações de reparo no DNA. Após 10 anos de imunossupressão crônica, estima-se que o risco cumulativo de câncer seja de 20%, excluindo-se o CPNM, ainda mais alto.<sup>23</sup> Agentes como vírus (HPV, Epstein-Barr, vírus da hepatite B e C) e a luz ultravioleta estão associados ao surgimento de câncer e sugere-se que o HPV possa atuar como cofator facilitando a ocorrência de CPNM extragenital, por mecanismo ainda não totalmente entendido.<sup>24</sup>

O CPNM é o câncer mais frequente nos pacientes transplantados renais, ocorrendo em média 5-8 anos após o transplante e gerando grande morbidade. Sua localização preferencial em pescoço e face requer cirurgias complexas, com rotação de retalhos, enxerto cutâneo e plásticas reconstrutivas. A recorrência da lesão é comum e, aproximadamente 50% dos pacientes que tiveram um CPNM primário, terão um secundário ao longo de suas vidas. A

ocorrência de metástases é rara e o impacto da doença na mortalidade e sobrevida em relação ao transplante é incerta.<sup>22</sup>

Em relação ao prognóstico e mortalidade referente ao câncer nos pacientes transplantados renais, há controvérsias e debate na literatura. Há autores que relatam evidências de câncer em estágio avançado no momento do diagnóstico e com maior taxa de mortalidade nos transplantados.<sup>25</sup> E há quem relate mortalidade semelhante por câncer nos pacientes transplantados renais e na população geral, exceção feita aos linfomas, que tendem à maior agressividade e a pior prognóstico nos transplantados.<sup>26</sup>

Estudo italiano com 3537 pacientes, sendo 1228 mulheres, identificou maiores taxas de Sarcoma de Kaposi, CPNM, linfoma não-Hodgkin, câncer de colo uterino e outras neoplasias malignas mais raras como as de glândulas salivares, intestino delgado e tireóide em comparação com dados da população geral com mesma faixa etária e sexo. O tipo de câncer mais comum foi o de CPNM, presente em 263 pacientes (7,5%), uma média de 6,5 anos (0,3-24,2 anos) após o transplante. Outros tipos de câncer, excluindo-se os de pele (melanoma ou não melanoma), foram observados em 253 pacientes (8,4%) com diagnóstico em média 9 anos (1,1-27 anos) após o transplante<sup>26</sup>

No seguimento dos 263 pacientes que tiveram CPNM, observou-se que 120 (45,6%) deles apresentaram novo CPNM após 1,4 anos (0,3 - 10,2 anos) do primeiro diagnóstico e 17 (6,5%) tiveram outro tipo de câncer não cutâneo em 2,4 anos (0,5-11 anos). Dentre os cânceres, 4 eram de pulmão, 3 de rim nativo, 3 linfomas não-Hodgkin, 2 de bexiga e um de cada tipo subsequente - leucemia, mieloma, colo uterino, glândulas salivares e fígado. Na análise estatística, evidenciou-se risco aumentado de desenvolver um CPNM quando já se teve um CPNM primário [SIR 8.3 (95% CI 7.0–10.0)], porém, não se evidenciou risco aumentado para se desenvolver um segundo tipo câncer não cutâneo nessa população [SIR 0.9 (95% CI 0.5–1.5)].<sup>26</sup> Dentre os 253 pacientes com outros tipos de câncer, excluindo-se os de

pele , 21 (8.3%) pacientes apresentaram um segundo tipo de câncer não cutâneo após 2,3 anos do diagnóstico do primeiro (0.2–8.5 anos), e 15 (5.7%) tiveram CPNM após 2,2 anos (0.4–7.9). Os 253 pacientes com câncer primário não cutâneo tiveram risco aumentado de desenvolver um segundo câncer não cutâneo (SIR 1.8; 95% CI 1.2–2.8). Houve diminuição do risco para segundo tipo de câncer quando CPNM (SIR 0.5; 95% CI 0.3–0.8).<sup>26</sup>

Desse modo, considerando o alto risco de câncer no pós-transplante, na avaliação pré-transplante renal, sempre deve ser realizado amplo rastreamento para neoplasias, no intuito de identificar e eliminar fatores de risco, assim como tratar possíveis alterações precursoras.

## 2.6. PAPILOMAVÍRUS HUMANO

O HPV é um vírus com DNA de dupla hélice, conhecido por infectar tecidos epiteliais não só de humanos, mas também de anfíbios, répteis, pássaros e outros mamíferos. Ele pertence à família Papillomaviridae, dividida em 16 gêneros (alfa, beta, gama, delta, epsilon, zeta, eta, theta, iota, kappa, lambda, mu, nu, xi, omikron, pi). O HPV está distribuído em cinco gêneros: alfa (com 15 espécies), beta (5 espécies), gama (5 espécies), Mu (2 espécies) e Nu (1 espécie); sendo que cada espécie pode apresentar vários genótipos virais.<sup>27</sup> Mais de 100 subtipos distintos de HPV já foram descritos e provavelmente mais serão identificados. Os subtipos cutâneos são predominantemente encontrados nas verrugas genitais e os subtipos mucosos nas lesões anogenitais.<sup>3</sup>

Os subtipos virais podem ser divididos em de alto risco (subtipos 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 e 82) e baixo risco (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 e CP6108 e seus subtipos). A infecção persistente por HPVs de alto risco, em especial os dos subtipos 16 e 18, está associada ao câncer de colo uterino e lesões precursoras. A infecção pelos HPVs de baixo risco, em especial os subtipos 6 e 11, é responsável pelos condilomas e verrugas genitais, não considerados lesões precursoras de câncer.<sup>28</sup>

A ação carcinogênica associada aos HPVs de alto risco deve-se à presença das proteínas E6 e E7 no genoma do vírus. Com a infecção crônica pelos subtipos de alto risco, essas proteínas são incorporadas ao genoma humano e assim a E6 passa a inativar a proteína p53, agente supressor tumoral, resultando em proliferação celular viral após instabilidade cromossômica e inibição da apoptose. E a E7 passa a promover a degradação da proteína do retinoblastoma (pRB), permitindo a proliferação celular.<sup>29</sup>

Em relação à epidemiologia, a infecção genital pelo HPV é a doença sexualmente transmissível mais frequente no mundo. A prevalência varia de 2 a 44% na população

feminina, de acordo com a região. Metanálise com 78 estudos evidenciou prevalência global ajustada de 10,41% de infecção por HPV em mulheres com citologia cervical normal (95% intervalo de confiança [IC]10,2-10,7).<sup>30</sup> Em estudos realizados no Brasil, a positividade do HPV variou de 21 a 48% na população em geral, sendo o HPV de alto risco encontrado em 48 a 53%.<sup>31,32</sup>

As mulheres jovens são o grupo mais prevalente de infecção pelo HPV. A prevalência diminui na meia idade e apresenta segundo pico após os 45-50 anos, exceto na Ásia.<sup>30</sup> A razão para esse segundo pico e sua variação geográfica não está clara, mas pode estar associado à reativação de infecção prévia não detectada ou à aquisição da infecção por um novo contato sexual, tanto da mulher quanto do homem, principalmente em consequência das mudanças dos padrões de comportamento sexual nas últimas décadas. Fatores como comportamento sexual, crença religiosa, tabagismo, paridade, anticoncepção, entre outros, podem ser responsáveis pela diferença da prevalência nas diversas regiões do mundo.

A maioria das infecções pelo HPV são transitórias, não persistindo por mais de 1-2 anos. Sabe-se que as infecções pelos subtipos de alto risco persistem mais tempo do que as de baixo risco e essa persistência está relacionada ao desenvolvimento de neoplasia intraepitelial cervical e sua progressão para câncer.<sup>30</sup> Conceitualmente, a persistência viral é definida por 2 ou mais testes positivos com intervalo de tempo e longo tempo para curar a infecção (geralmente maior de 2 anos).<sup>3</sup>

Outro cenário possível na infecção pelo HPV é a latência do vírus. Nesse caso, o DNA viral não é detectado pelos testes moleculares, porém há pequenos focos de HPV que mantêm a infecção com baixo número de cópias.<sup>3</sup> Ou seja, o vírus está presente, mas sem sinais de doença. Sugere-se que a latência, na dependência da imunidade do indivíduo, possa levar a estados de reativação viral e recorrência da doença que presumivelmente estava curada. Esse fato foi observado em estudo com mulheres com Síndrome da Imunodeficiência Humana

(SIDA) e alta incidência de infecção por HPV, que sugeriu que essa frequência se devia por recorrência da doença e não por nova infecção, visto a pequena exposição sexual da população no período estudado.<sup>33</sup> Entretanto, não se sabe se essa teoria é aplicável a todos os casos de imunossupressão ou só à induzida pelo vírus HIV.

As pacientes transplantadas renais têm maior de risco de infecção pelo HPV quando comparadas a pacientes imunocompetentes, assim como maior taxa de doença multifocal. A incidência de infecções genitais mucosas varia de 22 a 63%; entretanto, não se sabe se esse risco se deve à maior exposição ao vírus (novas infecções) ou à reativação de uma infecção latente.<sup>3</sup>

Na população em geral, são comumente observadas lesões sincrônicas ou metacrônicas por HPV de alto risco em vulva, colo uterino e ânus, quando já há alteração precursora em algum desses sítios. Mais de 70% das pacientes com displasia vulvar ou câncer apresentou história pregressa de neoplasia intraepitelial cervical (NIC), câncer de colo uterino ou outras lesões precursoras em vagina. Essas lesões multifocais, mesmo ocorrendo em intervalos de tempo longos (10 anos), geralmente contém o mesmo subtipo de HPV.<sup>3</sup> Ao contrário, na população de transplantadas renais se observa que as lesões anogenitais multifocais contém subtipos diferentes de HPV, incluindo subtipos incomuns em lesões de alto grau em mulheres imunocompetentes.<sup>34</sup> Desse modo, supõe-se que as transplantadas renais estão sujeitas a infecções recorrentes por vários subtipos de HPV que não são curados, permanecem latentes e induzem diferentes lesões, assim como ocorre na população de mulheres com SIDA. Entretanto, apesar das semelhanças entre os grupos, não há evidência para afirmar que esses grupos se comportam do mesmo modo, devido a escassez de estudos com o grupo de transplantadas renais.

## **2.7. TRANSPLANTE RENAL E RISCO DE LESÕES PRECURSORAS E CÂNCER DE COLO UTERINO**

Os dados publicados na literatura sobre transplante renal e lesões precursoras e câncer de colo uterino são controversos. Grande parte dos estudos demonstram risco aumentado para lesões precursoras e câncer do colo uterino<sup>35,36</sup>; enquanto outros não demonstram aumento ou apenas evidenciam aumento das infecções por HPV de baixo risco.<sup>37</sup>

Estudo retrospectivo realizado na Holanda,<sup>35</sup> que revisou dados de transplantadas renais de 1991 a 1995 e seguiu dados de rastreamento dessas pacientes até 2008, demonstrou risco 2 a 6 vezes maior para lesões precursoras do trato genital inferior. Das 224 pacientes selecionadas para o estudo, 202 foram incluídas na análise referente ao rastreamento genital. Em 8 pacientes (3,6%) foram detectadas lesões intraepiteliais cervicais e em uma paciente (0,4%), câncer de colo uterino. O intervalo médio de tempo entre o transplante e o diagnóstico de NIC foi de 12,3 anos e entre o transplante e o câncer, de 5 anos. Esses dados foram comparados com as prevalências de NIC na população geral da Holanda, Estados Unidos e Canadá, 1,28%, 2% e 0,6%; caracterizando o risco aumentado. Os autores não excluíram do estudo as pacientes que perderam função renal e retornaram à diálise no período, o que geralmente implica em redução da dose ou cessação do uso de imunossuppressores, fato que poderia melhorar a imunidade celular e reparo do DNA, diminuindo a taxa de infecção por HPV, considerando apenas a imunossupressão como fator de risco para a doença.

Estudo realizado em Viena,<sup>38</sup> que incluiu 262 pacientes transplantadas renais, evidenciou risco aumentado de displasia genital nessa população. No total, 15 (5,7%) pacientes apresentaram NIC, sendo 9 (3,43%) pacientes com NIC 1 e 6 (2,29%) com NIC 2/3, representando risco aumentado de 5 a 10 vezes em comparação a dados da população geral de Israel e Estados Unidos (o estudo não usou dados locais para comparação por não haver dado



disponível na literatura). A incidência proporcional de NIC ao longo do primeiro, terceiro, quinto e décimo ano foi de 1,3%, 2,7%, 4,2% e 12%, respectivamente. O intervalo médio entre o transplante renal e o diagnóstico de displasia foi de 59,5 meses (20,0 - 153,9 meses). Três pacientes apresentaram regressão completa do NIC 1, não sendo necessário tratamento. Não foram excluídas as pacientes que retornaram à diálise por rejeição ou falha do transplante.

Coorte holandesa, que seguiu<sup>39</sup> 218 pacientes transplantadas renais também evidenciou risco aumentado de infecção por HPV e de lesões precursoras em colo uterino. As pacientes transplantadas que participaram do estudo coletaram captura híbrida para HPV (HPV-DNA) em seu domicílio (auto-coleta) e as que tiveram resultado positivo foram convidadas para rastreamento com exame ginecológico e coleta de CP, assim como para manter seguimento. Infecção por HPV foi detectado em 71 pacientes (27,1%, sendo 17,4% HPV de alto risco). Das 71 pacientes com HPV-DNA positivo, 67 compareceram para rastreamento e seguimento de até 20 meses. Dessas, 6 pacientes foram diagnosticadas com LIEAG e 4 com LIEBG na avaliação inicial. No seguimento, 7 pacientes foram diagnosticadas com LIEAG e 5 com LIEBG. Os autores ressaltam que as pacientes incluídas no estudo tinham conhecimento limitado sobre o risco aumentado de lesões precursoras de câncer associado ao HPV e da necessidade de rastreamento anual, ressaltando a importância da conscientização dessa população para maior aderência ao exame ginecológico anual.

Coorte prospectiva realizada em Milão, com 48 transplantadas renais (24 transplantadas de rim e 24 transplantadas de rim e pâncreas) em esquema de imunossupressão com Ciclosporina ou Tacrolimus, Azatioprina ou Micofenolato e Prednisona, foi avaliada com coleta de CP e HPV-DNA antes do transplante e anualmente após, por 10 anos e comparada com grupo controle de 200 mulheres imunocompetentes.<sup>37</sup> Não se observou diferença estatisticamente significativa entre as frequências de citologias normais, ASCUS, NIC 2, NIC

3 e câncer entre os grupos. As pacientes transplantadas renais apresentaram maiores frequências de LIEBG em relação aos controles (variação de 2,1 a 6,4% ao longo dos 10 anos nos casos vs 1 a 4% nos controles,  $p = 0.010$ ), em especial do 3º ao 6º ano de seguimento pós-transplante. Em relação ao teste HPV-DNA, não houve diferença estatisticamente significativa entre as incidências de infecção nas transplantadas e nos controles e não houve aumento na incidência de infecção ao longo do tempo de imunossupressão ou conforme a dose de indução ou manutenção. Assim, o efeito da imunossupressão sobre o comportamento da infecção pelo HPV e lesões precursoras parece limitado a curto espaço de tempo (3 anos) e à predisposição a lesões de baixo grau, sem maior relevância clínica, uma vez que não evoluem para neoplasia invasora. Portanto, ao contrário dos estudos demonstrados anteriormente, sugere-se que as pacientes transplantadas renais possam ter comportamento similar em relação a infecção viral pelo HPV, latência e regressão em relação aos controles imunocompetentes.

Estudo realizado na Arábia Saudita<sup>40</sup> comparou os resultados de coleta de CP e teste de HPV-DNA em 58 transplantadas renais antes do transplante renal e 1 ano após o transplante. Todas as pacientes tiveram CP normal e teste de HPV-DNA negativo antes do transplante renal. O CP manteve-se normal na avaliação pós-transplante em todas as pacientes, enquanto o teste para HPV passou a ser positivo em 4 pacientes (6,9%). Observa-se que a avaliação pós-transplante foi realizada em curto período de imunossupressão, talvez muito breve para que se observe aumento na taxa das lesões precursoras do colo do útero, apesar do aumento na frequência de infecção pelo HPV.

Estudo realizado no Norte da Índia<sup>41</sup> que avaliou os resultados de coleta de CP e HPV-DNA em 40 pacientes transplantadas renais há pelo menos 6 meses (média de  $53 \pm 42.6$  meses de imunossupressão) e comparou com 80 mulheres imunocompetentes, não evidenciou

nenhum caso de displasia cervical entre os grupos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as taxas de infecção por HPV entre os grupos.

### **3. JUSTIFICATIVA**

Com o advento do uso dos imunossupressores aliado ao transplante, houve aumento considerável da função renal após a cirurgia, assim como da sobrevida dos pacientes. Com isso, a rejeição do enxerto e os problemas cardiovasculares deixaram de ser os maiores “vilões”, abrindo espaço para outros problemas crônicos de saúde, que se instalam a médio / longo prazo de tempo, como as infecções crônicas e neoplasias, muitas delas induzidas por vírus.

O Brasil é o segundo país que mais realiza transplantes renais no mundo. Há grande centro de transplantes no nosso estado, Rio Grande do Sul, responsável por uma média de 500 transplantes renais por ano. Boa parcela dessa população de transplantados renais são mulheres jovens e de meia idade, com vida sexualmente ativa e, agora, também com expectativa de vida aumentada. Junto a isso, a infecção genital pelo HPV torna-se cada vez mais frequente, expondo essas mulheres à DST mais frequente do mundo, agregando risco de lesões precursoras e câncer de colo uterino.

Não há dados sobre a epidemiologia das lesões precursoras e câncer de colo uterino nas pacientes transplantadas renais em nosso meio. Há estudos publicados sobre o tema em diversas partes do mundo; no entanto, sabe-se que, se tratando de doença infectocontagiosa, a incidência, morbidade, mortalidade e espectro cronológico de distribuição são eventos dependentes da região geográfica e constantemente modificados ao longo do tempo.

As diretrizes nacionais do Instituto Nacional do Câncer (INCA) não fazem menção específica ao rastreamento da população de transplantadas renais em relação à prevenção do câncer

de colo de útero. Essas pacientes são incluídas no grupo designado “imunossuprimidas”, em conjunto com pacientes com SIDA, Lúpus e outras doenças autoimunes, seguindo orientação de exame ginecológico e coleta de CP anual. Mas será essa frequência de reasteamento adequada para as pacientes transplantadas renais? Não estão elas sujeitas a maior risco ou menor risco?

Assim, evidencia-se a importância do conhecimento da epidemiologia das lesões precursoras de câncer de colo uterino nas pacientes transplantadas renais em nosso meio, a fim de trazer dados para debate racional de quando e como rastrear essas pacientes, visando a detecção precoce e tratamento efetivo das lesões precursoras do câncer de colo uterino, reduzindo morbidade e mortalidade nessa população.

## **4. HIPÓTESES**

### **4.1. HIPÓTESE NULA**

A prevalência de alterações no exame citopatológico do colo do útero em pacientes transplantadas renais é igual à prevalência de alterações no exame citopatológico do colo do útero em pacientes imunocompetentes.

### **4.2. HIPÓTESE ALTERNATIVA**

A prevalência de alterações no exame citopatológico do colo do útero em pacientes transplantadas renais é maior do que a prevalência de alterações no exame citopatológico do colo do útero em pacientes imunocompetentes.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1. OBJETIVO GERAL**

Avaliar a prevalência de alterações no CP em pacientes transplantadas renais e compará-la à prevalência de alterações no exame citopatológico de pacientes imunocompetentes.

### **5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

Avaliar as alterações do CP em relação ao tempo decorrido desde o transplante renal e caracterizar o perfil ginecológico e obstétrico da população de transplantadas.

## 6. REFERÊNCIAS

1. Brasileira de Nefrologia S. Censo de diálise SBN 2012. 2014. Disponível em: [http://www.sbn.org.br/pdf/censo\\_2013-14-05.pdf](http://www.sbn.org.br/pdf/censo_2013-14-05.pdf). Acesso em Sep 20, 2016.
2. Silva SB, Caulliraux HM, Araújo CA, Rocha. Cost comparison of kidney transplant versus dialysis in Brazil. *Cad Saude Publica*, jun, 2016.
3. Hinten et al. HPV-related (pre) malignancies of the female anogenital tract in renal transplant recipients. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2012; 84:161-180.
4. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. INCA, Rio de Janeiro: 2015. 122 p.: il. color. ISBN 978-85-7318-283-5 (versão eletrônica).
5. Brasil. Sistema Nacional de Transplantes. resolução do Conselho Federal de Medicina n1.480 de 08 de agosto de 1997. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/transplantes/legislacao.htm>. Acesso em 16/09/16.
6. Council of Europe European Comitee on Organ Transplantation. International figures on donation and transplantation 2009. *Newslett Transp* 2010;15:26-8).
7. Wolfe RA, Ashby VB, Milford El, et al. Comparison of mortality in all patientes on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplantation. *N Eng J Med*. 1999; 314:1725-30.
8. Abramowicz D, Cochat P, Claas FH. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Nov;30(11):1790-7. doi: 10.1093/ndt/gfu216. Epub 2014 Jul 9.
9. Tarantino A. Why should we implement living donation in renal transplantation. *Clin Nephrol*. 2000 Apr;53(4):suppl 55-63.

10. Fuller, TF. Laparoscopic living donor nephrectomy: making optimal use of donors without doing harm. Transplantation. 2014. Dec 15;98(11):1144. doi: 10.1097/TP.0000000000000324.
11. Fishman J. Infection in renal transplant recipients. *Semin Nephrol* 2007; 27:445-61.
12. Lemos FBC, David DSR, Neto ED. Diagnóstico e manejo da rejeição mediada por anticorpos no transplante renal. In: Cruz J, Cruz HNM, Kirsztajan GM. et al., coordenadores. *Atualidades em nefrologia 10*. São Paulo: sarvier; 2008. p. 433-40.
13. Racusen LC, Colvin RB, Solez K, et al. Antibody-mediated rejection criteria - an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection.
14. Paul LC. Chronic allograft nephropathy: an update. *Kidney Int*. 1999;56:783-93.
15. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, et al. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med*. 2002; 346:580-90.
16. Ahsan N, Johnson C, Gonwa T, et al. Randomized trial of tacrolimus plus mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine oral solution (modified) plus mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at 2 years. *Transplantation* 2001;72:245-50.
17. Halloran PF. Immunossuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 2004 Dec 23;351(26):2715-29.
18. Tönshoff B, Höcker B, Weber LT. Steroid Withdrawal in pediatric and adult renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20:409-17.
19. Ahsan N, Johnson C, Gonwa T, et al. Randomized trial of tacrolimus plus mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine oral solution (modified) plus mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at 2 years. *Transplantation* 2001;72:245-50.



20. Carpenter CB. Imunosuppression in organ transplantation. *N Engl J Med.* 1990;322:1224-6.
21. de Fijter JW. Cancer and mTOR inhibitors in Transplant Recipients. *Transplantation.* 2016 Aug 10.
22. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilberston DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004;4:905-13.
23. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005; 80:S254-64.
24. Nordin P, Hansson BG, Blohme I, Larko O, Anderson K. Human papillomavirus in skin, mouth and uterine cervix in female renal transplant recipients with or without a history of cutaneous squamous cell carcinoma. *Acta Derm Venereol* 2007;87:219-22.
25. Miao Y, Everly JJ, Gross TG, Tevar AD, First MR, Alloway RR, et al. De novo cancers arising in organ transplant recipients are associated with adverse outcomes compared with the general population. *Transplantation* 2009; 87: 1347–1359.
26. Tessari et al. Incidence of Primary and Second Cancers in Renal Transplant Recipients: A Multicenter Cohort Study. *American Journal of Transplantation* 2013; 13:214-221.
27. Lima MAP, Silva CGL, Rabenhorst SHB. Role of the Human Papillomavirus Early Proteins in the Carcinogenesis El papel de las Proteínas Tempranas del Virus del Papiloma Humano en la Carcinogénesis. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2013; 59(4): 565-573.
28. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518–27.
29. Lima MAP, Silva CGL, Rabenhorst SHB. Role of the Human Papillomavirus Early Proteins in the Carcinogenesis El papel de las Proteínas Tempranas del Virus del

- Papiloma Humano en la Carcinogénesis. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2013; 59(4): 565-573.
30. Burchell NA, Winer RL, Sanjosé S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*. 2006;24(S3):52-61.
  31. Fedrizzi EN, Schlup CG, Menezes ME, Ocampos M. Infecção pelo papilomavírus humano (HPV) em mulheres de Florianópolis, Santa Catarina. *J Bras Doenças Sex Transm*.2008;20(2):73-9.
  32. Fernandes JV, Meissner RV, Carvalho MGF, Fernandes TAAM, Azevedo PRM, Villa LL. Prevalence of HPV infection by cervical cytologic status in Brazil. *Int J Gynecol Obstet*.2009;105:21-4.
  33. Theiler RN, Farr SL, Karon JM, et al. High-risk human papillomavirus reactivation in human immunodeficiency virus-infected women: risk factors for cervical viral shedding. *Obstet Gynecol* 2010;115:1150–8.
  34. Meeuwis KAP, Melchers WJG, Bouten H, et al. Anogenital malignancies in women after renal transplantation over 40 years in a single center. *Transplantation* 2012. Feb 28 [epub ahead of print].
  35. Meeuwis KA, van Rossum MM, van de Kerkhof PC, Hoitsma AJ, Massuger LF, de Hullu JA. Skin cancer and (pre)malignancies of the female genital tract in renal transplant recipients. *Transpl Int* 2010; 23: 191–199
  36. Adami J, Gabel H, Lindelof B, et al. Cancer risk following organ transplantation: A nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 2003; 89: 1221–1227.
  37. Origoni M, et al. Cervical Human Papillomavirus in transplanted Italian women: A long-term prospective follow-up study. *Journal of clinical virology* yr:2011 vol:51 iss:4 [1386-6532].

38. Marschalek J et al. Prevalence of genital dysplasia after kidney transplantation--a retrospective, non-interventional study from two centers. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015 Aug;94(8):891-7. doi: 10.1111/aogs.12663. Epub 2015 May 23.)
39. Meeuwis KAP et al. Cervicovaginal HPV Infection in Female Renal Transplant Recipients: An Observational, Self-Sampling Based, Cohort Study. *American Journal of Transplantation* 2015; 15: 723–733 Wiley Periodicals Inc.
40. Ghazizadeh, Shirin, et al. Human papilloma virus infection in female kidney transplant recipients. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, vol. 22, no. 3, 2011, p. 433.
41. Aggarwal R et al. Prevalence and Genotypes of HPV in Female Renal Transplant Recipients in North India *International Journal of Gynecological Pathology*: September 2014 - Volume 33 - Issue 5 - p 537–542 doi:10.1097/PGP.0b013e3182a54ada.

## 7. ARTIGO

### **Artigo: Cervical Pre-malignancies after kidney transplantation: High prevalence in a Reference Center in Brazil.**

O presente artigo foi elaborado conforme as normas da revista *Journal of Lower Genital Tract Disease*.

### **Cervical Pre-malignancies after kidney transplantation: High prevalence in a Reference Center in Brazil.**

Sibele Klitzke, Mila Pontremoli Salcedo, Suzana Arenhart Pessini.

1. Graduate Program in Health Sciences: Gynecology and Obstetrics, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

Correspondence to:

Sibele Klitzke

Av. Osvaldo Aranha, 540/902, 90035190. Bom Fim. Porto Alegre, RS, Brazil.

Phone: +5505198284-8590

Email: [sibeleklitzke@gmail.com](mailto:sibeleklitzke@gmail.com)

## ABSTRACT

**Introduction:** Renal transplant recipients (RTR) evolved to greater survival and improved renal function with the advent of immunosuppressants. Graft rejection is no longer the leading cause of morbidity and mortality, and other chronic problems have arisen, such as virus-induced infections and neoplasms, such as HPV-induced precursor lesions of cervical cancer.

**Objective:** To evaluate the prevalence of cervical pre-malignancies in the Pap smear (PS) in female RTR and compare to the prevalence of cervical pre-malignancies in the immunocompetent patients.

**Methods:** Cross-sectional study with control group performed with 165 female RTR and 372 immunocompetent patients from May 2015 to August 2016.

**Results:** This study observed a frequency 3 times higher of HSIL (CIN 2) and LSIL in the RTR group (20.6% of RTR vs. 6.8% in the control group) considering the PS collected after the renal transplant. There was no difference between the groups regarding the "normal" and "altered" result from the PS in the outpatient gynecological evaluation (during the study). The exam had normal results in 152 RTR (92.1%) vs. 326 patients (93.9%) in the control group. However, when the altered results were broken down, a higher frequency of LSIL could be seen in RTR (3.6% vs 0.0%,  $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** RTR had a significantly higher rate of PS alterations in comparison with the control group and most of it was composed of LSIL.

**Keywords:** Kidney Transplantation, Cervix Uteri, Cervical Intraepithelial Neoplasia; Papanicolaou Test.

## **Introduction**

The improvement of immunosuppressive protocols in kidney transplantation has led to an increase in renal function and survival after the surgery.<sup>1,2</sup> Thus, graft rejection and cardiovascular disease are no longer the main causes of morbidity and mortality, making room for other chronic health problems that arise in the medium to long term, such as chronic infections and neoplasia, many of them induced by viruses.<sup>3</sup>

Brazil is the second country that most performs kidney transplants in the world.<sup>4</sup> A good part of this transplant recipients population are young and middle-aged women, sexually active, and now also with a higher life expectancy. Along with this, genital infection with Human Papillomavirus (HPV) becomes increasingly common, exposing these women to the most common sexually transmitted disease in the world,<sup>5</sup> adding risk of precursor lesions and cervical cancer.

There is no data on the epidemiology of precursor lesions and cervical cancer after kidney transplant in our country. There are studies published on the subject in different parts of the world.<sup>6-10</sup> However, in infectious disease, the incidence, morbidity, mortality, and chronological distribution spectrum are events dependent on the geographic region and constantly modified over time.

The primary objective of this study is to evaluate the prevalence of cervical pre-malignancies in the PS in female renal transplant recipients (RTR) and compare to the prevalence of cervical pre-malignancies in the immunocompetent patients. The secondary objectives are to evaluate cytological abnormalities of the cervix in relation to the time elapsed since the transplant and characterize the gynecological and obstetric profile of the transplant population.

## Methods

This cross-sectional study with a control group, carried out at the Gynecology Clinic of the Irmandade Santa Casa de Misericórdia (ISCMPA) in Porto Alegre, RS, Brazil, from May/2015 to August/2016 (15 months). The population consisted of RTR in gynecological screening at the Lower Genital Tract Pathology and Pelvic Oncology Clinic (cases) and patients admitted for gynecological screening in clinics of general gynecology, infertility, chronic pelvic pain, and climacteric (controls). The controls were chosen at random considering the proximity of the date of the visit in relation to the cases.

Women were eligible to participate in the study if they had a kidney transplant using immunosuppressive therapy for at least 6 months, were older than 18 and less than 65 years old, had not been submitted to hysterectomy due to a benign disease, had already been sexually active, had not been HIV-positive tests or AIDS and not be performing dialysis (which indicates transplant failure or rejection and implies in the cessation of the use or reduction of the usual dose of immunosuppressants). For the female controls, the criteria were the same, except for the subjects related to transplantation.

At enrollment, study participants completed a questionnaire with their demographic characteristics, smoking habits, reproductive history and information about the kidney transplant. Cervical smears were collected. All participants signed a consent form before entering the study.

The history of cancer and changes in the Pap smear in the RTR were not considered if they occurred before the kidney transplant. These data were compared with the personal history of cancer and altered results in previous PS over the life of the control group patients.

All patients with altered Pap smear results were submitted a Colposcopy and cervical biopsy, when indicated. They received treatment and outpatient follow-up. The Pap smear was analyzed in the ISCMPA's pathology laboratory. Pap smear was classified according to Bethesda (2002) into atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US), atypical squamous of undetermined significance that cannot exclude high-grade lesion (ASC-H), atypical glandular cells of undetermined significance (AGC), low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL: CIN 1), squamous high-grade intraepithelial lesion (HSIL: CIN 2 and 3), carcinoma (CA) in situ, epidermoid carcinoma and adenocarcinoma.

The study was approved by the Research Ethics Committee of the ISCMPA under protocol number: 078.827/2014 and was conducted according to the STROBE Statement.<sup>6</sup>

For the statistical analysis, quantitative variables were described as mean and standard deviation or median and interquartile range. The categorical variables were described by absolute and relative frequencies. Student's *t* tests for independent samples were used to compare means between groups. The Mann-Whitney *U* test was used in the case of data asymmetry. Pearson's chi-square or Fisher's exact tests were applied to compare the proportions. The significance level adopted was 5% ( $p \leq 0.05$ ) and the analyses were performed in the program SPSS version 21.0.

## **Results**

Of the 197 RTR evaluated in the period, 32 were excluded from the study (1 for not having initiated sexual life, 3 for having performed a hysterectomy due to a benign disease, 6 due to age below 18 or above 64 years old, 8 due to kidney transplant performed less than 6 months ago, and 14 for being on dialysis). Thus, 165 RTR were included in the study, which



made up the group of cases. The control group consisted of 372 immunocompetent patients as described in the methodology. In this group, 48 patients were excluded: four for not having initiated sexual life, 6 for having performed a hysterectomy due to a benign disease, and 38 due to age below 18 or above 64 years old. See chart diagram - Figure 1.

With regard to the demographic data and gynecological-obstetric history (Table 1), the mean age was similar between the groups, as well as the smoking rate. There was no difference in parity and abortion rate, while the second was high in both groups (23.6% in the cases and 23.3% in controls). There was a higher number of RTR in the post-menopausal compared to controls (41.2% vs. 20.2%,  $p < 0.001$ ), and age of transition to menopause occurred on average four years before the transplant group ( $44.3 \pm 5.6$  years vs.  $48.2 \pm 3.7$  years,  $p < 0.001$ ).

There was no difference between personal history of cancer: for cases, after performing the renal transplant (period exposed to immunosuppressants) and for the controls, throughout life. However, when the neoplasia was analyzed according to site, higher rates of non-melanoma skin cancer were observed in the cases (N=7) and breast cancer in controls (N = 4). The median time for diagnosing the cancer in the kidney transplant patients in relation to the transplant was 48 (35-84) months.

Regarding the group of RTR (Table 2), the mean age at the moment of transplantation was  $34.7 \pm 11.7$  years and the time between transplantation and gynecological evaluation was 84 (41-134) months. Twelve (7.3%) patients required a second kidney transplant due to graft rejection in the past, and 6 (10.7%) patients were submitted to pancreas transplantation in conjunction with kidney due to Diabetes Mellitus type 1. The immunosuppressive drugs most used during the evaluation were the association of Tacrolimus or Cyclosporine, Mycophenolate Sodium or of Mofetil and Prednisone (N=38 patients, 67.9%).

As for PS collected previously (Table 3), since the realization of the transplantation for cases and lifelong for the controls, a higher rate of altered results was seen in the cases N=41 (24.8%) compared to controls N=22 (6.3%), and the changes were more frequent ( $p<0.001$ ) for LSIL (N=23, 13.9%) and HSIL (CIN 2, N=9, 5.5%).

There was no difference between the groups regarding the "normal" and "altered" result from the PS in the outpatient gynecological evaluation (during the study). The exam had normal results in 152 RTR (92.1%) vs. 326 patients (93.9%) in the control group. However, when the altered results were broken down, a higher frequency of LSIL could be seen in RTR (3.6% vs 0.0%,  $P<0.001$ ). The PS (both current and previous) showed altered results at an average of 45 (22-93) months after the transplantation and the use of immunosuppressants.

## **Discussion**

The data published on kidney transplantation, cervical pre-malignancies and cervical cancer are controversial. Most studies showed an increased risk for pre-malignancies and cervical cancer,<sup>7,8,10,11</sup> while others showed no increase<sup>12,13</sup> or just showed an increase in LSIL associated with low-risk HPV infection.<sup>9</sup>

This study observed a frequency 3 times higher of HSIL (CIN 2) and LSIL in the RTR group (20.6% of RTR vs. 6.8% in the control group) considering the PS collected after the renal transplant. This finding is consistent with previous publications that also showed an increased risk.<sup>7,8,10,11</sup> However, it is noteworthy that there was a higher frequency of changes in the PSs in our environment, both in RTR as in immunocompetent ones. A retrospective study conducted in the Netherlands observed CIN in 8 (3.6%) of the 224 RTR, characterizing

a risk 2-6 times higher for CIN in this population.<sup>7</sup> A study carried out in Vienna observed CIN in 15 (5.7%) of 262 patients, characterizing a risk 5 to 10 times greater.<sup>10</sup>

In contrast, two studies in Saudi Arabia and India, showed no difference in the outcome of the PS among RTR and immunocompetent patients, although an increased frequency of HPV infection was observed.<sup>11,12</sup> The sample size of these studies was small and the PS was performed in a short period after transplantation (<6 months), perhaps too brief to notice an increase in cervical pre-malignancies.

There was no difference between the groups regarding the "normal" and "altered" result of the PS in the evaluation carried out in the study. A possible explanation for this is an insufficient sample size for this outcome, since the results of the previous PS (collected 1 time per year from the RTR, according to the screening for cervical cancer prevention) represent the larger number of the sample. We do not have the absolute number of PSs collected in the group of cases after transplantation and in the control group throughout life.

LSIL and HSIL (CIN 2) were the most frequent cytological changes from the previous history of PS and LSIL the most frequent in relation to the PS performed during the study. These data corroborate the prospective cohort of Origoni et al,<sup>9</sup> in which the evaluation of PS in RTR in a follow-up of 10 years presented as the most prevalent finding LSIL seen in 18.75% of the altered PSs. These data suggest that the effect of immunosuppression on the behavior of HPV infection and pre-malignancies may predispose to LSIL without further clinical relevance since these lesions do not tend to develop into cervical cancer and do not denote an increase in morbidity and mortality.

The period of greatest risk for diagnosis of cervical dysplasia was between the 3rd and 4th years after transplantation. This is in concordance with previous epidemiological data showing an increased risk between the 4th and 5th years<sup>10</sup> and between the 3rd and 6th years,

with no pre-malignancies or HPV infection incidence increase over immunosuppression time or according to induction dose or maintenance of the drugs.<sup>9</sup> This suggests a tendency to stabilize after this period. Divergent data was noted by Meeuwis et al.,<sup>7</sup> who observed a mean time of 12.3 years between the altered PS and transplantation.

Regarding cancer history, a higher frequency of non-melanoma skin cancer was found in RTR, which is very well known in the literature.<sup>14</sup> Interestingly, a higher prevalence of breast cancer was recorded in the control group. Studies have shown that breast cancer, prostate cancer, and melanoma have frequencies similar to those of the general population in RTR, suggesting other cellular surveillance mechanism that do not suffer interference by the action of the immunosuppressive drugs.<sup>14,15</sup>

The immunosuppressive therapy most used were Tacrolimus or Cyclosporine, Mycophenolate Sodium, or Mofetil and Prednisone (N=107 patients, 64.8%). However, it was observed that immunosuppressive regimens often have been modified over time after transplantation, due to changes in renal function and due to urological, vascular and infectious complications. Thus, it was not possible to establish a reliable relationship between the type of immunosuppressive therapy and cervical cytology change.

There was no difference observed in parity between the patients, however, a high frequency of abortions was seen in both groups (N=39 transplanted, 23.6% vs. N=81 patients in the control group, 23.3%). This may partly be explained by the inclusion of patients from the infertility clinic in the control group, involving patients under investigation for recurrent miscarriages, generating a selection bias and comparing data to mask the differences between the groups.

The RTR had they menopause transition an average of 4 years before the control group, but in a normal age for the transition (above 40 years old). No specific data about

menopause and kidney transplantation was found for comparison. In spite of, studies have suggested that end-stage renal disease gonadal dysfunction is reversed after a successful transplant, with the restoration of the reproductive function during menopause.<sup>16</sup> This finding is interesting to question the full restoration of the gonadal and reproductive function in the RTR, as well as to draw attention to the gynecological routine of these patients with regard to the post menopausal morbidities.

## **Conclusion**

Female RTR had a significantly higher rate of PS alterations in comparison with the control group and most of it was composed of LSIL. The results allow us to observe a high prevalence of cytologic changes, mostly due to HPV infection both in the RTR and in the control group.

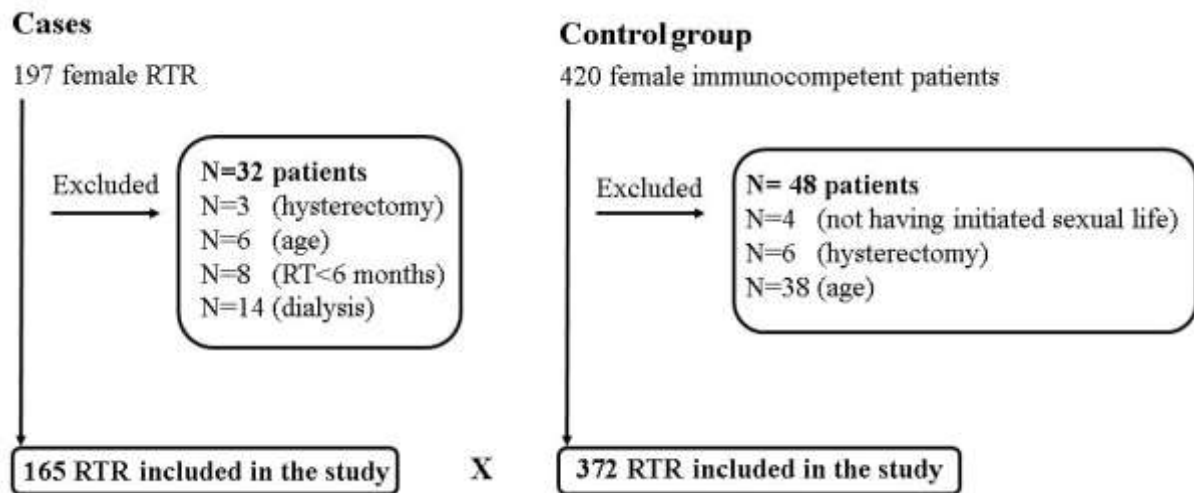
This highlights the importance of routine evaluation of the cervix for screening, especially the kidney transplant ones. However, there is a question regarding the increased risk for HSIL and cervical cancer, which was not observed in this study.

The study should proceed with a more accurate delineation, a higher sample size, and statistical power in order to seek factors related to diseases of the genital tract and implement improvements in screening and preventing pre-malignancies and cervical cancer in RTR, aiming at quality of life and reduced morbidity and mortality in this population.

## References

1. Abramowicz D, Cochat P, Claas FH. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Nov;30(11):1790-7. doi: 10.1093/ndt/gfu216. Epub 2014 Jul 9.
2. Halloran PF. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 2004 Dec 23;351(26):2715-29.
3. Hinten et al. HPV-related (pre) malignancies of the female anogenital tract in renal transplant recipients. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2012; 84:161-180.
4. Brasil. Sistema Nacional de Transplantes. resolução do Conselho Federal de Medicina n1.480 de 08 de agosto de 1997. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/transplantes/legislacao.htm>. Acesso em 16/09/16.
5. Burchell NA, Winer RL, Sanjosé S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*. 2006;24(S3):52-61.
6. White RG, Hakim AJ, Salganik MJ, Spiller MW, Johnston LG, Kerr, LR, Kendall C, Drake A, Wilson D, Orroth K, Egger M, Hladik WW. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology for Respondent-Driven Sampling Studies: ‘STROBE-RDS’ Statement. *Journal of Clinical Epidemiology* (2015).
7. Meeuwis KA, van Rossum MM, van de Kerkhof PC, Hoitsma AJ, Massuger LF, de Hullu JA. Skin cancer and (pre)malignancies of the female genital tract in renal transplant recipients. *Transpl Int* 2010; 23: 191–199.
8. Adami J, Gabel H, Lindelof B, et al. Cancer risk following organ transplantation: A nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer* 2003; 89: 1221–1227.

9. Origoni M, et al. Cervical Human Papillomavirus in transplanted Italian women: A long-term prospective follow-up study. *Journal of clinical virology* yr:2011 vol:51 iss:4 [1386-6532].
10. Marschalek J et al. Prevalence of genital dysplasia after kidney transplantation--a retrospective, non-interventional study from two centers. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015 Aug;94(8):891-7. doi: 10.1111/aogs.12663. Epub 2015 May 23.
11. Meeuwis KAP et al. Cervicovaginal HPV Infection in Female Renal Transplant Recipients: An Observational, Self-Sampling Based, Cohort Study. *American Journal of Transplantation* 2015; 15: 723–733 Wiley Periodicals Inc.
12. Ghazizadeh, Shirin, et al. Human papilloma virus infection in female kidney transplant recipients. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, vol. 22, no. 3, 2011, p. 433. *Academic OneFile*, go.galegroup.com/ps/i.do?p=AONE&sw=w&u=capes&v=2.1&id=GALE%7CA256443480&it=r&asid=6a9c8af794457fac6280a26ad192a28a. Accessed 1 Nov. 2016.
13. Aggarwal R et al. Prevalence and Genotypes of HPV in Female Renal Transplant Recipients in North India *International Journal of Gynecological Pathology*: September 2014 - Volume 33 - Issue 5 - p 537–542 doi: 10.1097/PGP.0b013e3182a54ada).
14. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilberston DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004;4:905-13.
15. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation* 2005; 80:S254-64.
16. Kennedy C, Hussein W, Spencer S, et al. Reproductive health in Irish female renal transplant recipients. *Ir J Med Sci* 2012; 181: 59-63.



**Figure 1: Overview of study procedures.** N, number.



**Table 1:** Baseline data of participants

	Female RTR		Control Group		<i>p</i>
	(N=165)		(N=347)		
	N	Descriptive statistics	N	Descriptive statistics	
Age at study (years)	165	42,6 ± 11,4	347	41,8 ± 11,1	0,447
Smoking – n(%)	165		347		0,120
Current		7 (4,2)		31 (8,9)	
No		136 (82,4)		263 (75,8)	
Past		22 (13,3)		53 (15,3)	
Comorbidities* – n(%)	165		347		
No		141 (85,5)		340 (98,0)	<0,001
Hepatitis B		0 (0,0)		2 (0,6)	1,000
Hepatitis C		18 (10,9)		5 (1,4)	<0,001
Lupus		7 (4,2)		0 (0,0)	<0,001
Number of pregnancies – md (P25 – P75)	165	1 (0 – 2)	347	1 (0 – 2)	0,268
Number of deliveries – md (P25 – P75)	165	0 (0 – 1)	347	0 (0 – 2)	0,282
Number of cesarian sections – md (P25 – P75)	165	0 (0 – 1)	347	0 (0 – 1)	0,353
Abortions – n(%)	165	39 (23,6)	347	81 (23,3)	1,000
Age at first intercourse (years)	162	17,5 ± 2,6	298	17,2 ± 3,0	0,201
Sexual partners in life – md (P25 –	165	2 (1 – 4)	167	3 (1 – 5)	0,093

P75)					
Menopause – n(%)	165		347		<0,001
Yes		68 (41,2)		70 (20,2)	
No		97 (58,8)		277 (79,8)	
Age of menopause	64/68	44,3 ± 5,6	70/70	48,2 ± 3,7	<0,001
Câncer history – n(%)	165		347		0,020
Yes		13 (7,9)		10 (2,9)	
No		152 (92,1)		337 (97,1)	
Câncer site – n(%)	12		8		0,002
Non-melanoma skin cancer		7 (58,3)**		0 (0,0)	
Breast		1 (8,3)		4 (50,0)**	
Endometrium		1 (8,3)		0 (0,0)	
Colon		1 (8,3)		0 (0,0)	
Kidney		1 (8,3)		2 (25,0)	
Cervix		1 (8,3)		1 (12,5)	
Cornea		0 (0,0)		1 (12,5)	

---

Data are reflected as means ( $\pm$  SD) or medians (range). N, number;\* multiple response question;  
 \*\* statistically significant association by residue test adjusted to 5% of significance.

**Tabela 2.** : Overview of female RTR

	N=165
Age at transplantation (years)	34,7 ± 11,7
Time on immunosuppression (months) – md (P25 – P75)	84 (41 – 134)
Need for a new kidney transplant – n(%)	
Yes	12 (7,3)
No	153 (92,7)
Transplant of another organ – n(%)	
No	152 (92,1)
Pancreas	10 (6,1)
Liver	1 (0,6)
Cornea	2 (1,2)
Current immunosuppressive therapy– n(%)	
Tac + MMF + Ste	107 (64,8)
Aza + Tac + Ste	16 (9,7)
Sir + Ste	8 (4,8)
Tac + MMF	8 (4,8)
Sir + MMF + Ste	6 (3,6)
Aza + Ste	5 (3,0)
MMF + Ste	5 (3,0)
Sir + Tac + Ste	4 (2,4)
Aza + Tac	3 (1,8)
Tac + Ste	2 (1,2)
Ste	1 (0,6)

Time elapsed between RT and PS alteration (months)– md 45 (22 – 93)  
(P25 – P75)

Time elapsed between RT and câncer diagnoses (meses) – 48 (35 – 84)  
md (P25 – P75)

---

Data are reflected as means ( $\pm$  SD) or medians (range). N, number; \* multiple response question; \*\* statistically significant association by residue test adjusted to 5% of significance. N, number; Tx; Ste, corticosteroids; MMF, mycophenolate mofetil; Tac, tacrolimus; Aza, azathioprine; Sir, sirolimus; RT, renal transplant; PS, pap smear.

**Tabela 3.** Screening Pap smears results

	Female RTR (n=165)	Control Group (n=347)	<i>p</i>
Past PS – n(%)			<0,001
Normal	124 (75,2)	325 (93,7)*	
ASC-US	6 (3,6)	5 (1,4)	
AGC	0 (0,0)	1 (0,3)	
LSIL	23 (13,9)*	8 (2,3)	
HSIL (CIN2)	9 (5,5)*	3 (0,9)	
HSIL (CIN3)	2 (1,2)	5 (1,4)	
CA	1 (0,6)	1 (0,3)	
Current PS – n(%)			0,008
Normal	152 (92,1)	326 (93,9)	
ASC-US	6 (3,6)	18 (5,2)	
ASC-H	1 (0,6)	2 (0,6)	
LSIL	6 (3,6)*	0 (0,0)	
HSIL (CIN2)	0 (0,0)	1 (0,3)	

\* statistically significant association by residue test adjusted to 5% of significance. N, number.

## Considerações Finais

O estudo do tema ganha relevância ao caracterizar a alta prevalência de alterações pré-malignas no resultado do CP nas pacientes transplantadas renais, sendo 3x maior em relação aos controles imunocompetentes. Destaca-se que a prevalência de alterações no CP das pacientes imunocompetentes também foi alta, de acordo com dados mundiais que relacionam a taxa de infecção por HPV e as alterações pré-malignas e câncer de colo uterino aos países com situação social e financeira de risco.

Como o Brasil é um dos países que lideram o ranking de transplantes renais, há numerosa população de pacientes transplantadas expostas ao uso de imunossupressores por longo período de tempo. Na teoria, há conhecimento sobre o efeito que essas drogas causam na ação dos linfócitos T e sistema imune. Entretanto, não existem dados que comprovem com clareza o quanto essa diminuição da ação dos linfócitos T contribui para a infecção pelo HPV e consequente evolução para LIEAG e câncer de colo uterino.

As LIEBG foram as principais alterações evidenciadas no CP das pacientes transplantadas. Sabe-se que essas lesões raramente evoluem para LIEAG e câncer de colo uterino, com pouca morbidade às pacientes e baixos custos ao sistema de saúde. Desse modo, questiona-se o risco aumentado para LIEAG e câncer de colo uterino nessa população, assim como a necessidade de rastreio diferenciado para câncer de colo uterino.

## **Perspectivas**

Com base nos resultados encontrados, acredita-se que mais estudos relacionados às lesões pré-malignas e câncer de colo uterino devam ser realizados na população de pacientes transplantadas renais.

Destaca-se necessidade de delineamento mais apurado, maior número amostral e poder estatístico, a fim de buscar fatores relacionados às afecções do trato genital e risco de lesões pré-malignas e câncer de colo uterino nessa população. Isso poderia ser feito por meio de estudo de coorte prospectivo, idealmente com avaliação ginecológica minuciosa das pacientes antes da realização do transplante renal e seguimento anual ou semestral após.

## ANEXOS

### Anexo 01. Ficha de Coleta de Dados – Transplantadas renais.

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

NÚMERO
--------

---

Idade: \_\_\_\_ anos      Idade em que realizou o transplante: \_\_\_\_ anos

Tabagismo: 1.( ) sim    2.( ) não    3.( ) passado

Tempo decorrido desde o transplante renal (em meses): \_\_\_\_\_

Doença que levou ao transplante renal: \_\_\_\_\_

Necessidade de re-transplante? 1.( ) sim    2.( ) não    Se sim, quantas vezes? \_\_\_\_\_

Tempo que ficou em diálise (meses): \_\_\_\_\_

Esquema Imunossupressor em Uso: (escrito por extenso):

---

---

---

É transplantada de mais algum órgão além do rim?

1.( ) Não    2.( ) Pâncreas    3.( ) Pulmão    4.( ) Fígado    5.( ) Córnea

Tem alguma comorbidades que interfira na imunidade?

1.( ) Não    2.( ) Hep B    3.( ) Hep C    4.( ) Lupus

Já coletou o exame citopatológico do colo uterino alguma vez?

1. ( ) Sim      1. ( ) Não

Se já coletou, teve alguma alteração das citadas abaixo?

1. ( ) NÃO      2. ( ) ASCUS      3. ( ) ASC-H      4. ( ) AGUS



5.( ) NIC 1      6.( ) NIC 2      7.( ) NIC 3

8.( ) CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE COLO UTERINO

9. ( ) ADENOCARCINOMA DE COLO UTERINO

Se sim, há quanto tempo? (em meses) \_\_\_\_\_

Teve que realizar conização do colo uterino (a frio ou por CAF) como tratamento?

1. ( ) SIM 2. ( ) NÃO

Você vai à consulta ginecológica anualmente? 1.( )SIM 2.( )NÃO

Apresenta história de outro tipo de câncer?

1. ( ) Sim 2. ( ) Não

Se sim, qual o sítio primário do câncer (por escrito):

\_\_\_\_\_

Se sim, há quanto tempo (meses) foi feito o diagnóstico do câncer? \_\_\_\_\_

Paridade: Gesta \_\_ Para \_\_ Cesáreas \_\_ Abortos \_\_

Menopausa: 1. ( )sim 2. ( ) não.

Idade da Menopausa (em anos): \_\_\_\_\_

Realizou vacina para o HPV? 1. ( )sim 2. ( )não.

Se sim, qual o tipo? 1.( )não realizou 2.( )bivalente 3.( )tetraivalente

Relacionamento: 1.( )solteira 2.( )casada 3.( )mora junto 4.( )namora 5.( )viúva

Idade do início das relações sexuais (em anos): \_\_\_\_\_

Número de parceiros sexuais ao longo da vida: \_\_\_\_\_

Com quantos parceiros teve relações sexuais no último ano? \_\_\_\_\_

Gênero dos parceiros sexuais: 1.( )masculino 2.( )feminino 3.( )ambos

Já foi alguma vez diagnosticada com DST? 1.( )SIM 2.( )NÃO

Resultado CP coletado no momento presente:

1. ( ) NPCN
2. ( ) ASCUS
3. ( ) ASC-H

4. ( ) AGUS
5. ( ) NIC 1
6. ( ) NIC 2
7. ( ) NIC 3
8. ( ) CÂNCER EPIDERMOIDE DE COLO UTERINO
9. ( ) ADENOCARCINOMA DE COLO UTERINO

Se CP alterado → Colposcopia:

1. ( ) NÃO REALIZADA (CP NORMAL)
2. ( ) ZTT
3. ( ) ZTA MENORES
4. ( ) ZTA MAIORES
5. ( ) ZTA MAIORES COM SINAIS DE INVASÃO
6. ( ) INSATISFATÓRIA

Biópsia Colo:

1. ( ) NÃO REALIZADA (CP NORMAL)
2. ( ) CERVICITE CRÔNICA
3. ( ) NIC 1
4. ( ) NIC 2
5. ( ) NIC 3
6. ( ) CA EPIDERMOIDE DE COLO UTERINO
7. ( ) ADENOCARCINOMA DE COLO UTERINO

Tratamento / Diagnóstico:

1. ( ) NÃO REALIZADO – CP NORMAL
2. ( ) Conização colo uterino
3. ( ) CAF colo uterino
4. ( ) Histerectomia simples
5. ( ) Wertheim-Meigs
6. ( ) Radioterapia isolada
7. ( ) Histerectomia + Radioterapia
8. ( ) Linfadenectomia VLPC + Radioterapia
9. ( ) Wertheim-Meigs + Radioterapia
10. ( ) Linfadenectomia VLPC + Wertheim-Meigs
11. ( ) Linfadenectomia VLPC + HAT

**Anexo 02.** Ficha de Coleta de Dados – Grupo Controle.

FICHA DE COLETA DE DADOS – TRANSPLANTADAS RENAIIS  
---- CONTROLE ----

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

NÚMERO

---

Idade: \_\_\_\_ anos

Tabagismo: 1.( ) sim 2.( ) não 3.( ) passado

Tem alguma comorbidades que interfira na imunidade?

1.( ) Não 2.( ) Hep B 3.( ) Hep C 4.( ) Lupus 5.( ) Diabetes

Já coletou o exame citopatológico do colo uterino alguma vez?

2. ( ) Sim 1. ( ) Não

Se já coletou, teve alguma alteração das citadas abaixo?

10. ( ) NÃO 2. ( ) ASCUS 3. ( ) ASC-H 4. ( ) AGUS

5. ( ) NIC 1 6. ( ) NIC 2 7. ( ) NIC 3

8. ( ) CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE COLO UTERINO

8. ( ) ADENOCARCINOMA DE COLO UTERINO

Se sim, há quanto tempo? (em meses) \_\_\_\_\_

Teve que realizar conização do colo uterino (a frio ou por CAF) como tratamento?

2. ( ) SIM 2. ( ) NÃO

Você vai à consulta ginecológica anualmente? 1.( )SIM 2.( )NÃO

Apresenta história de outro tipo de câncer?

2. ( ) Sim 2. ( ) Não

Se sim, qual o sítio primário do câncer (por escrito):

---

Se sim, há quanto tempo (meses) foi feito o diagnóstico do câncer? \_\_\_\_\_

Paridade: Gesta \_\_ Para \_\_ Cesáreas \_\_ Abortos \_\_

Menopausa: 1. ( ) sim 2. ( ) não.

Idade da Menopausa (em anos): \_\_\_\_\_

Realizou vacina para o HPV? 1. ( ) sim 2. ( ) não.

Se sim, qual o tipo? 1.( ) não realizou 2.( ) bivalente 3.( ) tetravalente

Relacionamento: 1.( ) solteira 2.( ) casada 3.( ) mora junto 4.( ) namora 5.( ) viúva

Idade do início das relações sexuais (em anos): \_\_\_\_\_

Número de parceiros sexuais ao longo da vida: \_\_\_\_\_

Com quantos parceiros teve relações sexuais no último ano? \_\_\_\_\_

Gênero dos parceiros sexuais: 1.( ) masculino 2.( ) feminino 3.( ) ambos

Já foi alguma vez diagnosticada com DST? 1.( ) SIM 2.( ) NÃO

Resultado CP coletado no momento presente:

- 10. ( ) NPCN
- 11. ( ) ASCUS
- 12. ( ) ASC-H
- 13. ( ) AGUS
- 14. ( ) NIC 1
- 15. ( ) NIC 2
- 16. ( ) NIC 3
- 17. ( ) CÂNCER EPIDERMÓIDE DE COLO UTERINO
- 18. ( ) ADENOCARCINOMA DE COLO UTERINO

Se CP alterado → Colposcopia:

- 7. ( ) NÃO REALIZADA (CP NORMAL)
- 8. ( ) ZTT
- 9. ( ) ZTA MENORES
- 10. ( ) ZTA MAIORES
- 11. ( ) ZTA MAIORES COM SINAIS DE INVASÃO
- 12. ( ) INSATISFATÓRIA

Biópsia Colo:

- 8. ( ) NÃO REALIZADA (CP NORMAL)
- 9. ( ) CERVICITE CRÔNICA
- 10. ( ) NIC 1
- 11. ( ) NIC 2
- 12. ( ) NIC 3

- 13. ( ) CA EPIDERMOIDE DE COLO UTERINO
- 14. ( ) ADENOCARCINOMA DE COLO UTERINO

Tratamento / Diagnóstico:

- 12. ( ) NÃO REALIZADO – CP NORMAL
- 13. ( ) Conização colo uterino
- 14. ( ) CAF colo uterino
- 15. ( ) Histerectomia simples
- 16. ( ) Wertheim-Meigs
- 17. ( ) Radioterapia isolada
- 18. ( ) Histerectomia + Radioterapia
- 19. ( ) Linfadenectomia VLPC + Radioterapia
- 20. ( ) Wertheim-Meigs + Radioterapia
- 21. ( ) Linfadenectomia VLPC + Wertheim-Meigs
- 22. ( ) Linfadenectomia VLPC + HAT

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**PROJETO:** Avaliação Ginecológica e Manejo das Alterações Genitais em Pacientes Imunossuprimidas

**Versão:** 12/08/2013

Pacientes com defeitos no sistema imunológico têm maior prevalência de infecção pelo vírus HPV e risco aumentado de desenvolver neoplasia do trato genital inferior (vulva, vagina e colo do útero). A possibilidade dessas doenças afetarem essa população exige que o rastreamento e o tratamento sejam mais rigorosos. Mais estudos são necessários a fim de estabelecer uma melhor rotina de exame ginecológico e avaliação da resposta clínica e laboratorial após os tratamentos propostos nessa população de pacientes imunossuprimidas.

Sendo assim, você está sendo convidada a participar da pesquisa intitulada “Avaliação Ginecológica e Manejo das Alterações Genitais em Pacientes Imunossuprimidas”.

O objetivo geral do estudo é caracterizar o perfil ginecológico e identificar as queixas e doenças ginecológicas em pacientes transplantadas e HIV-positivas.

O atendimento ginecológico será realizado às segundas-feiras pela manhã, em agenda própria já existente, pelos residentes e internos, orientados pelas pesquisadoras. Na primeira consulta, será preenchido um protocolo com as seguintes informações: nome, motivo da consulta, momento em relação ao transplante, causa da imunossupressão, história gineco-obstétrica, medicações em uso, exame físico ginecológico completo. Serão realizados exames de rotina ginecológica e outros adicionais conforme sintomas. O exame citopatológico de canal anal será coletado de todas as pacientes. Havendo lesão no trato genital inferior (colo, vagina ou vulva), você será tratada conforme a rotina e será acompanhada por, no mínimo, dois anos. Se o exame citopatológico do canal anal apresentar alteração, você será avaliada no serviço de colo-proctologia. A frequência das revisões será determinada na dependência dos resultados do exame físico e dos exames adicionais.

A sua opção em participar ou não da pesquisa não alterará a sua rotina ou seus exames durante o acompanhamento com a equipe da ginecologia. O estudo da investigação detalhada, possível com essa pesquisa, ajudará a entendermos melhor a evolução das doenças ginecológicas na população feminina com alterações na imunidade e aprimorar seu acompanhamento.

Não existem riscos físicos identificáveis com a participação no trabalho. Cirurgias que porventura sejam necessárias, serão realizadas (conforme indicação médica) mesmo não havendo participação do indivíduo na pesquisa.

Os pesquisadores do presente projeto comprometem-se a preservar a privacidade das pacientes cujos dados sejam coletados. As informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. O registro de dados e análise dos mesmos será de responsabilidade dos investigadores principais. Apesar dos cuidados e do compromisso dos investigadores, algum dado pode, inadvertidamente, ser divulgado. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos do estudo (nexo casual comprovado), o participante tem direito às indenizações legalmente estabelecidas.

Você apenas deverá comparecer a consulta agendada para acompanhamento, não havendo custos financeiros pela participação na pesquisa.

A sua participação é voluntária e, caso não deseje fazer parte do projeto ou opte por retirar-se da pesquisa após o início, não haverá prejuízo no seu atendimento.

Conforme já mencionado, os dados colhidos para a pesquisa são mantidos em sigilo e

sua identidade em segredo. Apenas os pesquisadores do presente projeto e a Comissão de Ética da Instituição terão acesso aos dados coletados.

Caso julgue necessário um contato com a equipe de ginecologia, procure o ambulatório H, de Ginecologia, fone 3214 8153, do Hospital Santa Clara nas segundas-feiras pela manhã (Dra Suzana).

Para questões sobre a pesquisa e sobre os direitos dos pacientes envolvidos ou sobre problemas decorrentes da pesquisa, contatar o **Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre** – sob coordenação do **Dr. Cláudio Telöken**, telefone **3214.8571**.

Ao assinar abaixo, confirmo que li e entendi as informações recebidas neste termo de consentimento, que me foram explicados os procedimentos do estudo, que tive a oportunidade de fazer perguntas e que estou satisfeito com as explicações fornecidas. Decido, assim, participar voluntariamente deste estudo (assinatura em duas vias: uma via me será entregue e outra será arquivada pelo investigador principal).

---

Nome do Sujeito de Pesquisa (letra de forma)  
Data

---

Assinatura do Sujeito de Pesquisa

---

Nome do Representante Legal (letra de forma)  
Data

---

Assinatura do Representante Legal

---

Nome do Pesquisador (letra de forma)  
Data

---

Assinatura e Carimbo do Pesquisador

## Anexo 04. Parecer Consubstanciado do CEP

IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO GINECOLÓGICA E MANEJO DAS ALTERAÇÕES GENITAIS EM PACIENTES IMUNOSSUPRIMIDAS

**Pesquisador:** Suzana Arenhart Pessini

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 35862014.5.0000.5335

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.301.697

#### **Apresentação do Projeto:**

Conforme descrito no parecer substanciado do CEP nº 1.268.332.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Conforme descrito no parecer substanciado do CEP nº 1.268.332.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Conforme descrito no parecer substanciado do CEP nº 1.268.332.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Conforme descrito no parecer substanciado do CEP nº 1.268.332.

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

Conforme descrito no parecer substanciado do CEP nº 1.268.332.

#### **Recomendações:**

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

Pendencia adequada conforme solicitado.

#### **Considerações Finais a critério do CEP:**

Após avaliação das alterações efetuadas no estudo acima descrito, o presente Comitê não encontrou óbices quanto à implementação das mesmas.

Endereço: R. Profº Annes Dias, 285 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.lche.br



IRMANDADE DA SANTA CASA  
DE MISERICORDIA DE PORTO  
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 1.301.697

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_528130E1.pdf	28/10/2015 14:52:37		Aceito
Outros	CARTA_AO_CEP2.doc	28/10/2015 14:52:04	Suzana Arenhart Pessini	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMAV2.odt	28/10/2015 14:51:34	Suzana Arenhart Pessini	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	CARTA_AO_CEP.pdf	09/09/2015 09:46:36	Suzana Arenhart Pessini	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DE_PESQUISA_MODIFICA DO_EM_EMENDA.docx	02/09/2015 23:40:30	Suzana Arenhart Pessini	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	CARTA AO COMITÊ DE ÉTICA.docx	26/05/2015 00:18:08		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	RELATÓRIO SEMESTRAL DE NOTIFICAÇÃO.docx	26/05/2015 00:16:58		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa_transpl.doc	24/10/2014 11:55:05		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Carta ao CEP.pdf	24/10/2014 11:50:42		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaração de isenção de onus a instituição.pdf	24/10/2014 11:50:30		Aceito
Outros	termo de compromisso para utilização de dados e prontuários V1.pdf	24/10/2014 11:48:36		Aceito
Orçamento	orçamento V1.pdf	24/10/2014 11:48:24		Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaração de uso e publicação de dados V1.pdf	24/10/2014 11:48:13		Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaração de uso de dados e materiais V1.pdf	24/10/2014 11:48:00		Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaração de riscos e benefícios V1.pdf	24/10/2014 11:47:42		Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaração de confidencialidade do sujeito V1.pdf	24/10/2014 11:47:19		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaração de autorização da chefia responsável V1.pdf	24/10/2014 11:46:49		Aceito
Declaração de Pesquisadores	formulario tcc gabi 1.jpg	08/09/2014 15:58:06		Aceito
Declaração de Pesquisadores	formulario tcc gabi.jpg	08/09/2014 15:57:49		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	tcle gabi.doc	14/07/2014 12:22:19		Aceito

Endereço: R. Profª Annes Dias, 285 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: 1.301.697

Justificativa de Ausência	tcle gabi.doc	14/07/2014 12:22:19		Aceito
Folha de Rosto	DIGI 1.PDF	14/07/2014 07:38:59		Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 29 de Outubro de 2015

---

**Assinado por:**  
**Carlos Henrique Munhoz Olea**  
(Coordenador)

Endereço: R. Prof Annes Dias,285 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: oep@santacasa.tche.br

## The Bethesda System

---

### Specimen Type: Conventional Smear (Pap Smear) vs Liquid-Based Preparations vs Other

---

#### Specimen adequacy

- Satisfactory for evaluation
- Unsatisfactory for evaluation

#### General categorization (optional)

- Negative for intra-epithelial lesion or malignancy
- Epithelial cell abnormality
- Other: *see* interpretation/result  
(e.g., endometrial cells in a woman  $\geq 40$  years)

#### Automated review

#### Ancillary testing

#### Interpretation/result

##### Negative for intra-epithelial lesion or malignancy

##### Other

##### Epithelial cell abnormalities

###### Squamous cell

- Atypical squamous cells
  - Of undetermined significance
  - Cannot exclude high-grade squamous intra-epithelial lesion (HSIL)
- Low-grade squamous intra-epithelial lesion HSIL
- Squamous-cell carcinoma

###### Glandular cell

###### Atypical

- Endocervical cells (not otherwise specified [NOS] or specify in comments)
- Endometrial cells (NOS or specify in comments)
- Glandular cells (NOS or specify in comments)

###### Atypical

- Endocervical cells, favor neoplastic
- Glandular cells, favor neoplastic
- Endocervical adenocarcinoma *in situ*

###### Adenocarcinoma

- Endocervical
- Endometrial
- Extrauterine
- NOS

#### Other malignant neoplasms: (*specify*)

#### Educational notes and suggestions (*optional*)

---

From: *Fundamentals of Pap Test Cytology*  
By: R. S. Hoda and S. A. Hoda © Humana Press Inc., Totowa, NJ