



Como eu manejo a neoplasia intraepitelial vaginal

How do I manage vaginal intraepithelial neoplasia?

Rita Maira Zanine¹ 

RESUMO

A neoplasia intraepitelial de vagina é uma lesão precursora do carcinoma vaginal. Trata-se de um achado raro e tem como principal fator etiológico a infecção pelo papiloma vírus humano. Seu diagnóstico é feito por meio da citologia, do exame colposcópico e tem como padrão-ouro a histopatologia. Tem potencial de invasão e requer tratamento. Não existe uma abordagem terapêutica de escolha para todas as apresentações, mas várias modalidades para o tratamento dessas lesões. O arsenal terapêutico é constituído por alternativas cirúrgicas excisionais, tratamentos destrutivos e abordagem clínica. O seguimento dessas lesões deve ser realizado, como preconizado para doenças intraepiteliais de colo uterino.

Palavras-chave: neoplasias vaginais; resultado do tratamento; recidiva local de neoplasia.

ABSTRACT

Vaginal intraepithelial neoplasia is a precursor lesion of vaginal carcinoma. It is a rare finding, with human papillomavirus infection as its main aetiological factor. Diagnosis is made by cytology, colposcopic examination, and histopathology, considered the gold standard. The disease has invasive potential and requires treatment. No single therapeutic approach is suitable for all presentations, but several treatment modalities are available. The therapeutic arsenal consists of excisional surgical alternatives, destructive treatments, and clinical approach. Follow-up of these lesions should be conducted according to the guidelines established for cervical intraepithelial diseases.

Keywords: vaginal neoplasms; treatment outcome; local neoplasm recurrence.

O carcinoma de vagina é uma doença rara, responsável por 1 a 4% dos cânceres genitais da mulher. Apesar de a neoplasia invasora estar estável, as lesões precursoras, conhecidas como neoplasias intraepiteliais vaginais, (NIVAs) têm aumentado. Sua incidência é de 0,2 a 0,3 casos por 100 mil mulheres/ano, o que faz com que ela seja 100 vezes menos frequente que o seu correspondente no colo uterino¹⁻⁵.

O principal agente etiológico é o papiloma vírus humano (HPV). Outros fatores de risco são: baixo nível socioeconômico, histerectomia prévia, história de procedimentos anteriores para tratamento de neoplasia intraepitelial cervical NIC, imunossupressão e passado de radioterapia para carcinoma de colo de útero¹. Evidências acumuladas

recentemente sugerem o papel de vários tipos de HPV tanto no desenvolvimento como no risco de recorrência ou progressão das NIVAs, sendo a presença do HPV 31 um fator independente para a recorrência da lesão de alto grau vaginal¹.

A coexistência da doença precursora da vagina com a neoplasia intraepitelial de colo uterino ocorre em 65% dos casos, dos quais 10% encontram-se associados com a doença precursora da vulva, o que vem a confirmar o efeito oncogênico de campo no trato genital inferior².

A classificação histológica da patologia pré-invasiva da vagina é a mesma utilizada para o colo uterino, ou seja, lesão de baixo grau, correspondendo a NIVA I, e lesão de alto grau, que abrange as NIVAs II e III. A história natural

¹Universidade Federal do Paraná – Curitiba (PR), Brasil.

*Autora correspondente: Email: ritazanine@yahoo.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar. Fonte de Financiamento: não há.

Recebido em: 29/11/2024. Aprovado em: 02/12/2024.

da doença vaginal é pouco conhecida e é reflexo da que ocorre na cérvix uterina, levando a concluir a respeito do potencial invasor da neoplasia intraepitelial vaginal³.

DIAGNÓSTICO

O principal método diagnóstico é a citologia seguida pela colposcopia, que tem um papel preponderante na demarcação da topografia da lesão e também colabora na escolha da opção terapêutica. Sua presença é mais comum no terço superior da vagina e, frequentemente, tem caráter multifocal, o que dificulta ainda mais a abordagem terapêutica^{4,5}.

O exame colposcópico da vagina pode ser tecnicamente mais difícil, principalmente em mulheres histerectomizadas, pois o acesso à cúpula vaginal é dificultado pela presença da linha de sutura que fica sepultada nos ângulos do fundo vaginal. Outra situação que impede uma boa *performance* da colposcopia é o estado hipoestrógeno. Vale salientar que, em mulheres em pós-menopausa, está indicado o uso do estrogênio tópico para a melhora do trofismo epitelial⁴.

A abordagem da vagina pelo colposcópico deverá ser feita após a aplicação do ácido acético a 3 ou 5% e, muitas vezes, será necessário o uso de uma haste plástica flexível para melhor exposição dos fôrnices vaginais em mulheres com a presença de colo uterino. O espéculo deverá ser rodado para permitir a inspeção das paredes anterior e posterior do órgão. A embrocação com a solução de lugol é imprescindível para a melhor demarcação das lesões que, muitas vezes, passam despercebidas pelo ácido acético, principalmente em pacientes com pregueamento pronunciado da mucosa¹⁻⁶.

O diagnóstico padrão-ouro é a histopatologia das peças de biópsia. As alterações colposcópicas presentes na vagina não são tão específicas como as de colo do útero, tornando a análise histopatológica obrigatória. O terço superior e o médio da vagina não têm sensibilidade dolorosa, e a tomada de biópsia nessas áreas não requer infiltração anestésica, a qual é reservada para as lesões situadas no terço inferior do canal vaginal⁶.

Um teste de sensibilidade pode ser feito por meio da tração do local a ser biopsiado com um gancho ou mesmo uma pinça de Pozzi. Uma pinça de bordos cortantes e delicada deve ter preferência, pensando na qualidade do material retirado e no conforto da paciente. Uma boa opção é a pinça de Tischler. O sangramento poderá ser controlado com a solução de percloro férrico em uma haste flexível ou *swab* aplicado no local de origem¹⁻⁶.

OPÇÕES TERAPÊUTICAS

Não existem na literatura médica protocolos para o tratamento da NIVA, que tendem a ser individualizados, pois nenhuma abordagem representa uma modalidade-padrão. Isso acontece por causa da precariedade de informações advindas de estudos constituídos de pequenas amostras de pacientes e, dada a raridade da doença, os relatos são de trabalhos retrospectivos sujeitos a diversos vieses⁷. A taxa de recorrência na literatura varia de 10 a 42%, então devem ser levados em consideração vários fatores antes de escolher a modalidade terapêutica mais adequada para cada tipo de paciente, ou seja, história prévia de histerectomia e radioterapia, idade, se é sexualmente ativa, comorbidades, características anatômicas da vagina e se houve tratamentos anteriores⁷.

Todos os métodos terapêuticos têm uma taxa razoável de sucesso, de acordo com o tempo de seguimento, e os resultados são influenciados pelo tamanho, localização e número de lesões, bem como pelo estado de saúde da paciente, principalmente no que tange à imunidade, e por sua disponibilidade para fazer o seguimento⁷.

Os métodos de tratamento podem ser: cirúrgico, ablativo, radioterápico, clínico e expectante⁷⁻¹⁸.

TRATAMENTO CIRÚRGICO⁹

O tratamento excisional é o de escolha quando existe suspeita de doença invasora ou a paciente seja considerada de risco⁸. Essa opção terapêutica fornece peça para análise histopatológica, permitindo o estudo das margens e a exclusão da doença invasiva, além de ter as melhores taxas de sucesso, que oscilam de 66 a 83%⁹.

BIÓPSIA EXCISIONAL⁹

É a opção de primeira linha, principalmente na lesão unifocal e bem delimitada. A reação inflamatória, que acontece após o tratamento, e a exfoliação do epitélio auxiliam na remissão da lesão. Esse método tem a vantagem de ser realizado em ambiente ambulatorial e, nas lesões situadas no terço superior e médio da vagina, requer apenas infiltração anestésica local com lidocaína a 1%, com ou sem vasoconstritor, cujo objetivo principal é elevar a porção do epitélio onde a lesão está localizada, tornando a região de fácil acesso para a pinça de biópsia.

Vários fragmentos poderão ser retirados até a totalidade da lesão, e a hemostasia deverá ser feita utilizando-se a solução de percloro férrico aplicada diretamente na lesão com o auxílio de um *swab* ou por meio da pasta

de Monsel, que será veiculada juntamente com um tampão vaginal, devendo permanecer entre 4 a 12 horas no local. O uso do termocautério está contraindicado pela possibilidade de causar retrações no canal vaginal, com consequências danosas para a vida sexual da paciente. De acordo com alguns estudos, esse procedimento tem taxa de cura de 64 a 67%⁹.

CIRURGIA DE ALTA FREQUÊNCIA¹⁰

A utilização da cirurgia de alta frequência no colo do útero, bem como suas altas taxas de sucesso no tratamento da doença pré-invasiva, já estão bem estabelecidas, porém existem poucos estudos a respeito da sua utilização na NIVA, e ela requer muita experiência por parte do cirurgião em razão da proximidade da vagina com órgãos, como a bexiga urinária e o reto. Deve-se ainda ter em conta a demora do tempo cirúrgico e a possibilidade de provocar perda sanguínea severa.

É preconizado fazer o procedimento em centro cirúrgico ambulatorial com narcose, por meio de infiltração local anestésica com lidocaína a 1% com epinefrina, que será injetada abaixo da lesão para deslocá-la do tecido subjacente e, dessa maneira, evitar danos à bexiga e ao reto¹⁰.

Esse procedimento resulta em mínimo dano termal aos tecidos adjacentes. Com efeito semelhante ao do *laser*, essa excisão consiste na retirada da mucosa e de parte da submucosa, tem a vantagem de oferecer peça para o estudo histopatológico, não é feita a cauterização do leito e o epitélio é fechado com pontos separados para evitar hemorragia no pós-operatório.

Em estudo com 23 mulheres portadoras de NIVAs histologicamente confirmadas, a taxa de sucesso em 12 meses foi de 86,96% e a de recorrência, de 13,04%. Quando o seguimento foi estendido para 24 meses, a resposta completa foi de 75%, e 25% das pacientes tiveram recorrência da doença. Os autores concluíram ser a cirurgia de alta frequência um método valioso de tratamento, pois produziu peças interpretáveis de toda a lesão, por meio de um procedimento que tem um baixo custo financeiro¹⁰.

VAGINECTOMIA PARCIAL¹¹

A vaginectomia parcial consiste na remoção do ápice vaginal e sua principal indicação é o tratamento das lesões de alto grau de cúpula, principalmente quando envolvem a escara após a histerectomia. A taxa de cura é de 80%¹¹. Existem poucos estudos comparando a vaginectomia com outras formas de tratamento. Ela pode ser realizada

usando-se bisturi, corte a *laser* ou também por meio da cirurgia de alta frequência, e só se remove a mucosa da vagina. Deve haver muita cautela com a profundidade da incisão para não danificar órgãos nobres, como a bexiga e o reto, dada a proximidade da lesão.

Essa modalidade é muito indicada nas lesões unifocais de cúpula, e deve-se ter em conta que focos de carcinoma oculto poderão estar presentes dentro da linha de sutura da histerectomia, podendo-se chegar à conclusão de que mulheres portadoras de NIVA em cúpula pós-histerectomia são análogas às mulheres com NIC em colos cuja zona de transformação não é totalmente visualizada¹¹. A linha de sutura e os ângulos deverão ser excisados totalmente após um exame colposcópico prévio minucioso, e o encurtamento da vagina não é a regra, principalmente quando se tem o cuidado de não fazer a sutura dos bordos da mucosa. Em lesões maiores, pode-se optar pela retirada da escara por cirurgia, e o restante da lesão ser abordado por outros métodos. O *status* das margens é um preditor da doença recorrente^{10,11}.

A taxa de cura pela vaginectomia parcial varia, de acordo com os trabalhos, entre 68 e 88%, o que vem a ser a mais alta taxa entre os estudos¹¹.

As principais críticas contra a vaginectomia são a elevada perda sanguínea durante o procedimento e as complicações intra e pós-operatórias, como danos a estruturas da bexiga e também do reto. Dessa maneira, foi aventada a hipótese desse procedimento por via laparoscópica^{10,11}.

Apesar de a vaginectomia parcial ser um método com as mais altas taxas de cura, ele não é garantia da não recorrência da doença¹².

VAGINECTOMIA TOTAL¹³

É um procedimento cirúrgico de última escolha, que deverá ser indicado por critérios rigorosos, em que o custo/benefício deverá ser muito bem avaliado. Está associado a várias complicações, como fístulas vesico ou retovaginais, sendo, em muitas ocasiões, necessário usar enxertos cutâneos, o que aumenta o tempo cirúrgico. Além disso, as alterações anatômicas decorrentes desse procedimento dificultarão ou mesmo impedirão o intercursos sexual. Apesar de ser uma intervenção radical, pode haver recorrência da doença mesmo nos enxertos¹³.

TRATAMENTO ABLATIVO¹⁰

A ablação tem sua indicação nos casos em que a suspeita de invasão foi afastada por meio de uma biópsia prévia.

É a modalidade de eleição nas mulheres jovens sexualmente ativas, sendo de capital importância a total visualização das lesões para evitar a doença residual¹⁰.

VAPORIZAÇÃO PELO LASER¹⁶

Vem a ser um método muito útil, principalmente em pacientes portadoras de lesões multifocais, as quais são bem visualizadas, especialmente quando se pretende preservar a função sexual. Este método não proporciona peça para análise, portanto, deverá ser utilizado em casos em que a invasão já foi excluída por meio de biópsia prévia. Dessa maneira, é contraindicado em lesões de cúpula após histerectomia, pela dificuldade de acesso e também pelo risco de causar danos às estruturas adjacentes. Em estudos com séries pequenas de casos, a taxa de sucesso ficou entre 69 e 87%, com nenhum caso de carcinoma invasor documentado^{10,13}. As taxas de recorrência ficaram entre 32 e 33%¹³. A destruição epitelial a uma profundidade média de 1,5 mm, incluindo a zona de necrose termal, parece ser suficiente para destruir a lesão sem causar danos às estruturas subjacentes.

A ablação com o *laser* é o método de escolha na doença recorrente quando se faz necessária a preservação da função sexual. É uma boa opção em caso de doença multifocal, lesões presentes em fôrnices vaginais, pois, tracionando-se o colo, facilita-se o acesso à lesão, em mulheres que não desejam as modalidades cirúrgicas.

TRATAMENTO RADIOTERÁPICO¹⁴

O uso da radiação no tratamento das neoplasias ginecológicas aprimorou-se desde as primeiras descrições na literatura. O tratamento radioterápico tem taxa de sucesso entre 86 e 100%, porém a taxa de complicações é perto de 36%, que incluem estenose de vagina, sangramento retal, falência ovariana precoce e o aparecimento de neoplasia.

É um método contraindicado para pacientes jovens e aquelas em que as neoplasias ginecológicas já foram irradiadas previamente em decorrência da alta taxa de morbidade. Tem sua indicação em pacientes para as quais outros métodos estão contraindicados¹⁴.

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

Estudo publicado recentemente, em que foi utilizada baixa dose (60 Gy) para o tratamento de NIVA III,

durante 25 anos, em uma mesma instituição, observou 25 mulheres e demonstrou a taxa de 93% de cura e apenas um caso de recorrência¹⁴.

TRATAMENTO CLÍNICO¹⁵

Pela sua praticidade, o tratamento feito com os agentes tópicos ganhou espaço dentre o arsenal terapêutico para a NIVA¹⁵.

IMIQUIMODE¹⁵

O imiquimode é um composto químico que teve como sua principal indicação o tratamento das verrugas genitais causadas pelo HPV. Ele é um modificador da resposta imune, que mimetiza o que ocorre na resposta imune normal, quando o HPV é reconhecido pelo sistema imune, portanto, age diretamente no fator etiológico da NIVA. Esse mimetismo resulta na produção de citocinas, que estimulam a indução das células *natural killers*, as quais exibem toxicidade para as células infectadas pelo HPV. Essas citocinas são detectadas de uma a duas horas após a aplicação de creme e sua produção máxima se faz oito horas mais tarde. Não se sabe por quanto tempo as citocinas se mantêm em alta concentração. Alguns autores relatam ser o pico da droga até 16 semanas¹⁵.

Em um ensaio clínico randomizado realizado por Tainio, no qual foram avaliadas 30 mulheres portadoras de diagnóstico histológico de NIV 2/3, distribuídas em três braços, ou seja, um com *laser*, outro com uso do imiquimode e o terceiro, com conduta expectante, os autores verificaram regressão histológica de 80% dos casos no grupo do imiquimode, 100% no *laser* e cerca de 67% no braço expectante. Os autores concluíram ser o imiquimode vaginal tão efetivo quanto o *laser* no tratamento de lesões de alto grau de vagina¹⁶.

Em metanálise feita por Tranoulis et al.¹⁵ em 2017, ficou demonstrado ser o imiquimode uma alternativa segura e eficaz para o tratamento da NIVA, principalmente em mulheres jovens portadoras de lesões multifocais e naquelas que estejam na pós-menopausa que necessitem de abordagens menos agressivas, dada a sua condição atrofica^{10,16}.

A posologia preconizada corresponde a três aplicações semanais diretamente na lesão, pelo profissional de saúde, durante oito semanas. Um seguimento rigoroso deve ser feito nesse período em razão dos efeitos colaterais, como úlceras, queimação, corrimento, febre e artralgia, que podem ocorrer em até 16% das mulheres¹⁵.

5-FLUOROURACIL PARA SITUAÇÕES ESPECIAIS¹⁷

A morbidade dos procedimentos excisionais somada à probabilidade das recorrências nas lesões de alto grau de vagina tornaram o uso do fluorouracil uma opção viável no arsenal terapêutico para essas lesões¹⁷.

O fluorouracil (5-FU) é um antimetabólito de DNA frequentemente utilizado em uma variedade de patologias malignas epiteliais. O seu sucesso no tratamento das lesões associadas à infecção pelo HPV no trato genital inferior advém da sua habilidade de penetrar nas superfícies epiteliais sem causar efeitos colaterais tóxicos sistêmicos.

O tratamento tópico com o 5-FU tem sua indicação maior nas lesões multifocais e nas recorrentes, e existem bons resultados com esse tipo de tratamento na literatura. Os efeitos colaterais dessa droga fazem com que ela não tenha boa aceitação por parte das mulheres. Os mais comuns são queimação, prurido e ulcerações, especialmente em mulheres na pós-menopausa, em decorrência do epitélio atrofico.

Em um estudo realizado no México com 28 mulheres portadoras de NIVA, foi utilizado o 5-FU, uma vez por semana, 1,5 grama em um aplicador vaginal, durante dez semanas. Foi feito seguimento com citologia, colposcopia e biópsia, quando necessário, por um ano, e 23 mulheres entraram em remissão (77%) com uma série de tratamento, três (10%) tiveram NIVA III recorrente e uma (3%) carcinoma invasor¹⁷.

Os autores concluíram ser uma boa opção terapêutica, pois os efeitos colaterais foram mínimos. Sua melhor indicação se deu na doença multifocal extensa e nas lesões de alto grau de vagina. Alguns estudos enfatizam a presença de ulcerações nas paredes vaginais, o que pode melhorar quando a medicação tem descontinuidade e também quando for evitada sua prescrição por mais de dez semanas contínuas¹⁸.

O uso de pomada de óxido de zinco na região vulvar apresenta efeito protetor em relação às queixas de irritação e ardor¹⁸.

SITUAÇÕES ESPECIAIS

LESÃO INTRAEPITELIAL VAGINAL DE BAIXO GRAU

A conduta expectante pode ser adotada na lesão de baixo grau, principalmente em mulheres jovens, para evitar a morbidade inerente às várias formas de tratamento, além do mais, existe uma grande possibilidade de regressão espontânea da lesão. Em estudo em que foram avaliadas

23 mulheres portadoras de NIVA I, 21 (91%) tiveram remissão completa, não havendo nenhum caso que tenha progredido para carcinoma invasor durante o seguimento de cinco anos, assim se pode concluir que um seguimento rigoroso deve ser feito até que a remissão completa ocorra⁸.

NIVA APÓS TRATAMENTO RADIOTERÁPICO

Algumas mulheres portadoras de NIVA têm história de tratamento radioterápico prévio para carcinoma de colo uterino, sendo o local mais comum o terço superior da vagina, onde os efeitos da radiação são mais proeminentes. O diagnóstico é difícil nessa condição, já por ocasião da interpretação do exame citológico, e a abordagem colposcópica também é conflitante em decorrência da coloração pálida da mucosa, acompanhada de telangiectasias.

A escolha de áreas para biopsiar é difícil, além do procedimento em si tornar-se trabalhoso em consequência da fibrose e da obliteração da luz vaginal. No caso de citologia anormal e ausência de lesão colposcópica, deve-se pedir revisão de lâmina e, no caso de confirmação do laudo, fazer uma estrogenização da vagina com estrogênio tópico e repetir a citologia e também a colposcopia após seu uso. Se o exame citológico sugerir uma anormalidade severa, deve-se pensar em carcinoma oculto com foco na linha de sutura de cúpula.

O tratamento das lesões de alto grau confirmadas em uma vagina que sofreu radiação deve ser muito cauteloso, quando de sua indicação, ou seja, é preciso levar em conta a alteração da arquitetura vaginal, o afinamento do epitélio, a localização da lesão na cúpula vaginal com possibilidade de formação de fistulas decorrentes da terapêutica mais agressiva, então as modalidades clínicas e ablativas terão preferência, como o 5-FU e a vaporização pelo *laser* nos casos em que a lesão for visualizada. A excisão da cúpula vaginal está indicada em casos muito bem selecionados, dadas as dificuldades técnicas que serão encontradas, e alguns pontos deverão ser levados em consideração, como a grande possibilidade de se tratar de uma lesão realmente severa que justifique o risco e a localização anatômica que possa permitir acesso cirúrgico eficaz¹⁰.

NIVA NAS PACIENTES IMUNOCOMPROMETIDAS

As mulheres portadoras do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e de doenças autoimunes, bem como as transplantadas têm maior prevalência de infecções pelo

HPV e, conseqüentemente, doença multicêntrica do trato genital inferior¹⁰. Essas pacientes são de alto risco para o carcinoma invasivo e têm risco maior de recorrência, o que torna a abordagem terapêutica um verdadeiro desafio. Muitas delas estão severamente debilitadas, com expectativa de vida curta, fazendo então com que as abordagens menos agressivas tenham a preferência, juntamente com um seguimento mais frequente e rigoroso, isto é, em caráter semestral. As drogas preconizadas são o imiquimode e o 5-FU em uso intermitente, deixando as modalidades excisionais para um segundo plano, no caso de haver forte suspeita de invasão¹⁰.

SEGUIMENTO APÓS O TRATAMENTO

Não existe evidência científica que dê suporte ao que seria a melhor forma e o tempo ideal de seguimento das mulheres portadoras de NIVA¹⁰. Como as lesões de vagina se encontram muitas vezes associadas com as de colo uterino, o seguimento tem sido realizado de forma semelhante. A multifocalidade é considerada o maior fator de risco para a recorrência. Então, o seguimento preconizado por alguns autores será por meio do exame citológico e colposcópico semestral, durante dois anos e, a partir daí, anualmente. Não há consenso de quando se devem parar os controles anuais, pois essas mulheres fazem parte do grupo de risco para desenvolver outro tumor de vagina ou em qualquer outro local do trato genital inferior. Especial atenção deve ser dada às pacientes imunossuprimidas, às portadoras de lesão de cúpula vaginal não excisionada, às submetidas à braquiterapia e àquelas com lesão irradiada previamente¹⁰.

REFERÊNCIAS

1. Bogani G, Martinelli F, Ditto A, Taverna F, Lombardo C, Signorelli M, et al. Human papillomavirus persistence and HPV 31 predict the risk of recurrence in high-grade vaginal intraepithelial neoplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;210:157-65. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.12.020>
2. Vinokurova S, Wentzensen N, Einenkel J, Klaes R, Ziegert C, Melsheimer P, et al. Clonal history of papillomavirus-induced dysplasia in the female lower genital tract. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(24):1816-21. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji428>
3. Brinton LA, Nasca PC, Mallin K, Schairer C, Rosenthal J, Rothenberg R, et al. Case-control study of in situ and invasive carcinoma of the vagina. *Gynecol Oncol.* 1990;38(1):49-54. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(90\)90010-i](https://doi.org/10.1016/0090-8258(90)90010-i)
4. Indraccolo U, Baldoni A. A simplified classification for describing colposcopic vaginal patterns. *J Low Gen Tract Dis.* 2012;16(2):75-9. <https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e318237ec82>
5. Sopracordevole F, Manciola F, Clemente N, De Piero G, Buttignol M, Giorda G, et al. Abnormal pap smear and diagnosis of high- grade vaginal intraepithelial neoplasia: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(42):e1827. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001827>
6. Gagné HM. Colposcopy of the vagina and vulva. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2008;35(4):659-69; x. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2008.10.002>
7. Gurumurthy M, Cruickshank M. Management of vaginal intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis.* 2012;16(3):306-12. <https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e31823da7fb>
8. Sopracordevole F, Moriconi L, Di Giuseppe J, Alessandrini L, Del Piero E, Giorda G, et al. Laser excisional treatment for vaginal intraepithelial neoplasia to exclude invasion: what is the risk of complications? *J Low Genit Tract Dis.* 2017;21(4):311-4. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000326>
9. Zanine RM. Neoplasia intraepitelial vaginal. In: Primo W, Valença J, orgs. *Doenças do trato genital inferior.* São Paulo: Elsevier; 2016. p. 137-46.
10. Kelsic V, Carcopino X, Preti M, Vieira-Batista P, Bevilacqua F, Bornstein J, et al. The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), The International Society for the Study of Vulvo vaginal Disease (ISSVD), the European College for the Study of Vulval Disease (ECSUD), and the European Federation for Colposcopy (EFC) consensus statement on the management of vaginal intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer.* 2023;33(4):446-61. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2022-004213>
11. Hoffman M. Vaginal intraepithelial neoplasia: risky and underrecognized. *OBG Management.* 2004;16(6):29-41.
12. Atay V, Muhcu M, Çaliskan AC. Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Cancer Therapy.* 2007;5(1):19-27.
13. Dodge JA, Eltabbakh GH, Mount SL, Walker RP, Morgan A. Clinical features and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2001;83(2):363-9. <https://doi.org/10.1006/gyno.2001.6401>
14. Blanchard P, Monnier L, Dumas I, Morice P, Pautier P, Duvillard P, et al. Low-dose definitive brachytherapy for high-grade vaginal intraepithelial neoplasia. *Oncologist.* 2011;16(2):182-8. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0326>
15. Tranoulis A, Laios A, Mitsopoulos V, Lutchman-Singh K, Thomakos N. Efficacy of 5% imiquimod for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia-a systematic review of the literature and a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;218:129-36. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.09.020>
16. Tainio K, Jakobsson M, Louvanto K, Kalliala I, Paavonen J, Nieminen P, et al. Randomised trial on treatment of vaginal intraepithelial neoplasia- imiquimode, laser vaporization and expectant management. *Int J Cancer.* 2016;139(10): 2353-8. <https://doi.org/10.1002/ijc.30275>
17. Gonzalez-Sanchez JL, Flores-Murrieta G, Deolarte-Melgarejo JM, Rios-Montiel FA, Hernandez-Manzano A. Effectiveness of 5-Fluorouracil in the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia in a mexican population. *J Low Genit Tract Dis.* 1998;2(4):221-4. <https://doi.org/10.1097/00128360-199810000-00007>
18. Fiascone S, Vitonis A, Feldman S. Topical 5-Fluorouracil for women with high-grade vaginal intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2017;130(6):1237-43. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002311>