

Expediente	2	
Normas para publicação	3	
Editorial	4	
Artigo Original	5	Avaliação citológica na pós-menopausa: efeitos da estrogenerioterapia tópica Ana Carolina Silva Chuery, Neila Maria de Góis Speck, Kátia Franco Q de Moura, Patrícia Napoli Belfort, Célia Sakano, Julisa Chamorro Lascasas Ribalta
	9	Infecção assintomática pelo papilomavírus humano (HPV) no Sul do Brasil: acompanhamento de dois anos Paulo Naud, Luciano Hammes, Janete Vettorazzi, Jean Carlos de Mattos, Valentino Magno, Adriani Oliveira Galão, Kari Syrjänen
	14	Aspectos histoquímicos do coilócito Naira Maria Codá dos Santos, José Focchi, Maria Angélica Maia Goiatto
Artigo de Revisão	20	Tumor de Büschke-Löwenstein Cíntia Irene Parellada
Relato de Caso	24	Líquen escleroso vulvar com fusão labial total e retenção urinária Eduardo Cunha da Fonseca, Adriana Coelho da Silveira Rezende, Ana Paula Reiss de Araújo Dias Gomes, Wanessa Camara de Rezende Zech Coelho, João Oscar de Almeida Falcão Junior, Flávio Santos Vasconcelos Barros, Romeu Morato de Oliveira Batista
Selo de Qualidade em Genitoscopia	28	
I Curso de Educação Continuada a distância em Genitoscopia	29	

REVISTA BRASILEIRA DE GENITOSCOPIA

Órgão Oficial de Divulgação Científica da Associação Brasileira de Genitoscopia (ABG)

A Revista da **ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE GENITOSCOPIA**

é uma publicação trimestral dirigida aos associados da

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE GENITOSCOPIA e tem como objetivo ser o elemento de comunicação entre os profissionais que, direta ou indiretamente, prestam seus serviços à comunidade médica nesta área de atuação, contribuindo para o aprimoramento profissional e desenvolvimento da colposcopia.

A Revista da ABG, respeitando a liberdade intelectual dos autores, publica, integralmente, os originais que lhe são entregues.

Não é permitida a reprodução de textos, total ou parcial, sem permissão expressa da **ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE GENITOSCOPIA**.

EDITORES

Rita Maria Zanine
Nelson Valente Martins

CO-EDITORES

Ana Katherine da S. Gonçalves (RN)
Sophie Françoise Mauricette Derchain (SP)
Angelina Farias Maia (PE)
Claudia Márcia de Azevedo Jacyntho (RJ)

Endereço:

Alameda Santos, 1.343,
cj. 612 - São Paulo (SP)
CEP 01419-001
Tel: (11) 3283-4121
www.colposcopia.org.br

PRODUÇÃO EDITORIAL

Zeppelini Editorial Ltda.
Rua Dr. César, 530, cj. 1.308
CEP 02013-002 - São Paulo - SP
Telefax: (11) 6978-6686
www.zeppelini.com.br
zeppelini@zeppelini.com.br

Tiragem: 10.000 Exemplares

CONSELHO EDITORIAL

Adriana Bittencourt Campaner (SP)
Ana Carolina Silva Chuery (SP)
Carmen Regina Nogueira de Carvalho (SP)
Cecília Maria Roteli Martins (SP)
Cíntia Irene Parellada (SP)
Elisabeth Rautmann Cesarino Linhares (SP)
Elsa A. Gay Pereyra (SP)
Enísia Maria R. de Queiroz Fernandes (CE)
Fabio Bastos Russumano (RJ)
Felipe Rinald Barbosa Lorenzatto (PE)
Filomena Marino Carvalho (SP)
Gerson Botacini das Dores (SP)

Gutemberg Leão de Almeida Filho (RJ)
Iara Moreno Linhares (SP)
Ildete Soares Caldas (SE)
Isa Maria Mello (DF)
Isabel Cristina C. do Val Guimarães (RJ)
José Humberto Belmino Chaves (AL)
Julisa Chamorro Lascasas Ribalta (SP)
Jupira Mesquita (SP)
Jurandyr Moreira de Andrade (SP)
Luís Fernando Sommacal (SC)
Manoel A. Guimarães Gonçalves (RS)
Márcia Fuzaro Terra Cardial (SP)

Margarida Santos Matos (BA)
Maristela Vargas Peixoto (MS)
Marlene Ferreira Freitas (CE)
Neide Aparecida T. Boldrini (ES)
Neila Maria de Góis Speck (SP)
Newton Sergio de Carvalho (PR)
Nilma Antas Neves (BA)
Paulo César Giraldo (SP)
Paulo Sergio Viero Naud (RS)
Sílvia Lima Farias (PA)
Yoshiko Aihara Yoneda (SP)

CONSELHO EDITORIAL - INTERNET

Cíntia Irene Parellada (SP)
Dulcimar Dias Bittencourt (PR)

Isa Maria Mello (DF)
Nelson Vespa Jr. (SP)

Wanusia Miranda (PB)

CONSELHO CONSULTIVO NACIONAL

Edmund Chada Baracat (SP)
Edson Natal Fedrizzi (SC)
Fátima Edilza Xavier de Andrade (RN)
Fernando A. Soares (SP)
Francisco Eduardo Prota (SP)
Garibaldi Mortoza Jr. (MG)

Geraldo Duarte (SP)
Ismael Dale Cotrin Guerreiro Silva (SP)
José Focchi (SP)
Luciene Maria Oliveira Brito (MA)
Luiza Lina Villa (SP)
Marcelo Zugaib (SP)

Maria de Lourdes Gonçalves (RN)
Nilson Roberto Melo (SP)
Paula Ribeiro de Miranda Maldonado (RJ)
Petrus Augusto Dornela Câmara (PE)
Raimunda Antonia Pires Fontenele (PI)
Waldemar Riviere (RS)

CONSELHO CONSULTIVO INTERNACIONAL

C. Bergeron (França)
Carlos Perez Moreno (Colômbia)
E. Cappolillo (Argentina)
F. Schmitt (Portugal)
Howard Jones III (USA)
J. Dexeus (Espanha)

Jorge Ojeda Ortiz (México)
L. Montevocchio (Itália)
L. Pardal (Portugal)
M. Bibbo (USA)
M. Mckay (USA)
M. Pelisse (França)

M. V. Beurden (Holanda)
Patrick Walker (UK)
R. Testa (Argentina)
S. Witkins (USA)
V. Schneider (Dinamarca)

Associação Brasileira de Genitoscopia (ABG)

DIRETORIA 2006-2008

PRESIDENTE
Dr. Nelson Valente Martins
VICE-PRESIDENTE
Dra. Angelina Farias Maia
SECRETÁRIA GERAL
Dra. Cíntia Irene Parellada
SECRETÁRIA ADJUNTA
Dra. Sílvia Lima Farias

TESOUREIRA
Dra. Yoshiko Aihara Yoneda
TESOUREIRO ADJUNTO
Dr. Manoel Afonso Guimarães Gonçalves
COORDENADORA CIENTÍFICA
Dra. Cláudia Márcia de Azevedo Jacyntho

**COORDENADORA DE ÉTICA MÉDICA
E VALORIZAÇÃO PROFISSIONAL**
Dra. Nilma Antas Neves

CONSELHO FISCAL
Dra. Maria de Fátima S. de Cunha Araújo
Dra. Julisa Chamorro Lascasas Ribalta
Dr. Luís Fernando Sommacal

Normas para publicação

- 1 A Revista Brasileira de Genitoscopia é periódico trimestral de Divulgação Científica editado pela Associação Brasileira de Genitoscopia. Tem o propósito de publicar contribuições que versem sobre temas relevantes no campo da genitoscopia (doenças do trato genital inferior e coloscopia) e áreas correlatas, e é aberta a contribuições nacionais e internacionais.
- 2 Na seleção dos manuscritos para publicação, avaliam-se a originalidade, a relevância do tema e a qualidade da metodologia científica utilizada, além da adequação às normas editoriais adotadas pela revista. Todos os manuscritos submetidos à revista serão revisados por pareceristas anônimos, e o sigilo é garantido em todo o processo de revisão. O material referente a artigos recusados não será devolvido.
- 3 O manuscrito enviado para publicação deve ser redigido em português e se enquadrar em uma das diferentes categorias de artigos da revista: artigos originais, artigos de revisão e atualização e descrição de casos clínicos.
- 4 Os trabalhos podem ser encaminhados em formato eletrônico, via e-mail (e-mail: abgpresidencia@uol.com.br) ou pelo correio, em disquete/CD com duas vias impressas (Alameda Santos, 1.343 – 6 andar cj. 612. São Paulo-SP – CEP 01419-001). Devem ser digitados em espaço duplo em todas as seções, da página de rosto às referências, tabelas e legendas. O processador de texto utilizado deve ser qualquer programa compatível com Windows. O texto deve ser digitado com fonte *Times New Roman* ou *Arial* nº 12. O disquete/CD deve ser identificado com o nome do programa empregado e nome do arquivo. As cópias dos manuscritos devem vir acompanhadas de carta de encaminhamento assinada por todos os autores. Nesta, deve ficar explícita a concordância com as normas editoriais, com o processo de revisão e com a transferência de *copyright* para a Revista.
- 5 O conteúdo do material enviado para publicação não poderá ter sido publicado anteriormente, nem submetido à publicação simultânea em outras revistas. Os manuscritos aceitos e os aceitos condicionalmente serão enviados para os autores para que sejam efetuadas as modificações e para que os mesmos tomem conhecimento das alterações a serem introduzidas no processo de edição. Os autores deverão retornar o texto com as modificações solicitadas, sendo que o não retorno do trabalho após três meses se considerará que os mesmos não têm mais interesse na publicação.
- 6 O número de autores de cada manuscrito fica limitado a sete. Trabalhos de autoria coletiva (institucionais) deverão ter os responsáveis especificados. Trabalhos do tipo colaborativo e estudos multicêntricos deverão ter como autores os investigadores responsáveis pelos protocolos aplicados (no máximo cinco). Os demais colaboradores poderão ser citados na seção de agradecimentos ou como “Informações Adicionais sobre Autoria”, no fim do artigo. Todos os autores deverão aprovar a versão final a ser publicada.
- 7 O trabalho deverá ter aprovação do Comitê de Ética da Instituição onde foi realizado o mesmo, quando referente a pesquisas em seres humanos, sendo que esta aprovação deverá ser mencionada na metodologia.
- 8 O trabalho deverá conter obrigatoriamente **página de rosto**, a qual incluirá título (com tradução para o inglês), nome completo dos autores com respectivos títulos acadêmicos, local onde o trabalho foi desenvolvido e nome, endereço e e-mail do autor para o qual

a correspondência deverá ser enviada. **Resumo do trabalho** em português, sem exceder limite de 250 palavras; para Artigos Originais deve ser redigido resumo estruturado dividido em seções identificadas: Objetivos, Métodos, Resultados e Conclusões. O resumo de casos clínicos não deve ser estruturado e será limitado a 100 palavras. **Palavras-chave ou Unitermos** logo abaixo do Resumo, em número de 3 a 5 (deverão ser baseados no DeCS - Descritores em Ciências da Saúde - disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>). Em outra página incluir **Summary** consistente com versão do Resumo em português, seguido de **Keywords**.

- 9 Repetir no topo da primeira página da introdução o título completo em português e inglês. Seguem-se introdução, material ou casuística e métodos ou descrição do caso, resultados, discussão ou comentários e conclusões.
- 10 Iniciar cada uma das seções em uma nova página: página de rosto; Resumo e Palavras ou Expressões-chave; *Summary* *Keywords*; texto; agradecimentos; Referências bibliográficas; tabelas individuais e legendas das figuras não digitadas.
- 11 Tabelas, gráficos, figuras e fotografias deverão ser referidos em números arábicos (exemplos: Fig. 5, Gráfico 10), constando sempre o respectivo título. Somente serão aceitas ilustrações que permitam boa reprodução. Devem ser apresentados em anexo, tomando o cuidado de numerar cada ilustração no verso a mesma e indicar o correto lugar onde deve ser incluídas.
- 12 Não se devem ser utilizados nomes comerciais de drogas, apenas o nome genérico.
- 13 As Referências bibliográficas devem ser citadas no texto de acordo com o sistema numérico (números arábicos), de acordo com a ordem de aparecimento no texto, utilizando-se o padrão Vancouver (www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Apenas artigos publicados devem ser incluídos. Até 3 autores listar todos; para 4 ou mais autores, listar os primeiros 3 seguido de “*et al.*”. O número máximo de referências deve ser limitado a 30.

Exemplos de referências bibliográficas:

- Ostor AG, Duncan A, Quinn M, *et al.* Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an experience with 100 cases. *Gynecol Oncol* 2000;79:207-10.
- Brosens JJ, Pijnenborg R, Brosens IA. The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1416-23.
- Hay R. Atlas of human tumor cell lines. San Diego: Academic Press; 1994.
- DiSaia PJ, Creasman WT. The adnexal mass and early ovarian cancer. In: DiSaia PJ, Creasman WT, editors. *Clinical gynecologic oncology*. 5th ed. St. Louis: Mosby-Year Book; 1997. p. 253-61.
- Kim M. Amenorrhea: primary and secondary. In: Zuspan FP, Quilligan ED, editors. *Handbook of Obstetrics, Gynecology and Primary Care*. St. Louis: Mosby; 1998:3-10.
- Breast Cancer Information Core (BIC) databases (http://www.nhgri.nih.gov/Intramural_research/Lab_transfer/Bic/).

Os originais em desacordo com essas instruções serão devolvidos aos autores para as adaptações necessárias, antes da avaliação pelo Conselho Editorial.

Editorial



Dra. Nilma Antas Neves (presidente do Congresso) e Dr. Nelson Valente (presidente da ABG)

Caros colegas,

○ 14º Congresso Brasileiro de Genitoscopia – Patologia do Trato Genital Inferior, realizado de 26 a 29 de setembro de 2007, em Salvador (BA), foi um sucesso!!! A presidente do Congresso, Dra. Nilma Antas Neves, revela que foram cerca de 1.200 participantes e muitos professores convidados (9 professores de outros países e 101 brasileiros). A programação científica foi bastante abrangente e as discussões muito interessantes. Foram 4 dias de intensa participação nas aulas e na festa de confraternização, que foi no “estilo de festa de largo baiana”, com uma banda animadíssima e muita comida e bebida.

Durante o Congresso, foi realizada a Assembléia Geral da ABG, sob a presidência do Dr. Nelson Valente Martins, anunciando que a cidade do próximo Congresso Brasileiro da ABG em 2010 será Gramado (RS).

A Dra. Cláudia Jacyntho premiou a autora e ganhadora do Prêmio João Paulo Rieper, Dra. Carla Pinheiro (Vitória da Conquista – BA), com o valor de R\$ 2.000,00 concedidos pela ABG.

Após discursos emocionantes, Dr. José Focchi e Dr. Carlos Eugênio Nascimento homenagearam a presidente de honra do Congresso, Dra. Dalva Campelo Santana.

No final do Congresso, cerca de 130 candidatos realizaram a Prova para o Título de Qualificação em Genitoscopia, sob a coordenação da Dra. Neila Speck, com muita organização e seriedade.

Enfim, o Congresso foi um sucesso de organização, de qualidade científica, de harmonia e de muita alegria e descontração, afinal Salvador é a Terra da Felicidade!

Avaliação citológica na pós-menopausa: efeitos da estrogênio-terapia tópica

Cytologic evaluation after menopause: effects of topical estrogen therapy

Ana Carolina Silva Chuery¹
Neila Maria de Góis Speck²
Kátia Franco Q de Moura¹
Patrícia Napoli Belfort³
Célia Sakano⁴
Julisa Chamorro Lascasas Ribalta⁵

Resumo

Objetivo: Avaliar o efeito do estriol tópico vaginal nos parâmetros da colpocitologia oncológica. **Métodos:** Foram estudadas 31 mulheres na pós-menopausa, sem uso de terapia hormonal há pelo menos seis meses, as quais utilizaram estriol tópico vaginal na dose de 1 mg/dia durante o período de 21 dias. Foi realizada coleta de esfregaço cérvico-vaginal antes e após o tratamento. Os resultados da colpocitologia oncológica foram analisados por meio da avaliação hormonal com identificação do predomínio celular (células profundas, intermediárias e superficiais) e estabelecimento do índice de maturação celular, que foi descrito como baixo nível estrogênico (atrófico) e bom nível estrogênico. **Resultados:** Na visita 1, 45,2% das mulheres apresentaram predomínio de células profundas, 51,6% com predomínio de células intermediárias e 3,2% com predomínio de células superficiais. Na visita 2, essas taxas foram de 35,5%, 64,5% e 0%, respectivamente. A avaliação do índice de maturação mostrou que 83,9% das mulheres tinham esfregaços cérvico-vaginais atróficos, enquanto 16,1% exibiam bom nível estrogênico antes do tratamento. Na visita 2, esfregaços atróficos ocorreram em 12,9%, enquanto que 87,1% das mulheres apresentaram bom nível estrogênico ($\chi^2 = 20,045$; $p = 0,000$). **Conclusão:** O estriol tópico por via vaginal na dose de 1 mg por dia durante 21 dias foi eficaz em melhorar os parâmetros de avaliação citológica em mulheres na pós-menopausa.

Palavras-chave: Esfregaço vaginal. Pós-menopausa. Estriol. Administração tópica de medicamentos.

Summary

Objective: The objective of this study was to evaluate the effect of intravaginal estriol on parameters of Pap smear. **Methods:** Total of 31 postmenopausal women without hormone therapy in the previous six months were studied. All women used intravaginal estriol 1 mg/day during 21 days. Pap smear was obtained before and after treatment. The results of Pap smears were analyzed by hormone evaluation with identification of main cellular components (profound, intermediate and superficial cells) and establishment of maturation index, which was described as low estrogenic picture (atrophic) and good estrogenic picture. **Results:** At visit 1, 45.2% of women presented predominance of profound cells, 51.6% with

¹Médica estagiária do Núcleo de Prevenção de Doenças Ginecológicas (NUPREV) da Disciplina de Ginecologia Geral do Departamento de Ginecologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). Mestrado em Ciências pela FMUSP

²Médica-chefe, colaboradora, doutora do Núcleo de Prevenção de Doenças Ginecológicas da UNIFESP-EPM

³Pós-graduanda do Departamento de Ginecologia da UNIFESP-EPM

⁴Médica contratada do Setor de Citologia da Disciplina de Ginecologia Geral do Departamento de Ginecologia da UNIFESP-EPM

⁵Professora livre-docente do Departamento de Ginecologia da UNIFESP-EPM

predominance of intermediate cells, and 3.2% with predominance of superficial cells. At visit 2, these rates were 35.5%, 64.5%, and 0%, respectively. The evaluation of maturation index showed that 83.9% of women had atrophic Pap smears, and 16.1% showed good estrogenic level before treatment. At visit 2, atrophic smears occurred in 12.9%, and 87.1% of women exhibited good estrogenic level ($\chi^2 = 20.045$; $p = 0.000$). **Conclusion:** Intravaginal estriol 1 mg/day during 21 days was efficient in improving the parameters of Pap smear in postmenopausal women.

Keywords: Vaginal smears. Postmenopause. Estriol. Administration. Topical.

Introdução

A deficiência estrogênica decorrente da menopausa causa diminuição gradual do espessamento da mucosa vaginal, levando ao desenvolvimento dos sintomas de atrofia urogenital. Esses sintomas consistem principalmente de secura vaginal, prurido vulvar, irritação, dispareunia¹, disúria, urgência urinária e susceptibilidade para infecção². A aplicação local de preparações contendo estrogênios tem sido utilizada com sucesso no manejo desta síndrome²⁻⁴.

Forma comum de tratamento local da atrofia urogenital é a utilização de estrogênios conjugados; no entanto, esses compostos são rapidamente absorvidos pela vagina, levando a altos níveis circulantes de estrona e estradiol, podendo ocasionar proliferação endometrial e mesmo hiperplasia glandular cística, aumentando o risco de câncer de endométrio^{2,5}. Por outro lado, o estriol é um estrogênio fraco que tem meia-vida curta, combinada com tempo de retenção nuclear do complexo estriol-receptor pequeno (inferior a 6 h)⁶. Portanto, pela ausência de efeito proliferativo sobre o endométrio, mostra-se seguro no uso tópico pela via vaginal^{7,8}.

A atrofia urogenital também leva à dificuldade de interpretação do esfregaço cérvico-vaginal. O epitélio escamoso do trato genital inferior torna-se mais fino, perde sua estratificação e glicogenização; muitas vezes os resultados da colpocitologia oncológica mostram-se insatisfatórios para a avaliação ou com resultados inconclusivos, diminuindo a acuracidade diagnóstica.

Os efeitos positivos do estriol na atrofia vaginal são descritos por vários autores^{1,2,4,8,9}. No estudo de Barentsen et al.⁴, o tratamento com estriol tópico vaginal foi eficaz no restabelecimento da mucosa vaginal registrado com maiores valores de maturação e diminuição do pH vaginal. O seu uso na dose de 1 mg por dia mostra nítido efeito estimulante sobre a mucosa vaginal e melhora na realização da colposcopia e citologia cérvico-vaginal, aumentando a eficácia do diagnóstico citológico e colposcópico.

Como o estriol exerce potente ação positiva na atrofia vaginal, este estudo teve como objetivo avaliar o efeito do creme contendo estriol por via vaginal nos parâmetros de avaliação citológica.

Métodos

Este estudo prospectivo incluiu 31 mulheres na pós-menopausa, com média etária de 60 anos (variação de 47 a 75 anos).

Crterios de inclusão: mulheres com mais de três anos de menopausa instalada e que estavam há pelo menos seis meses sem utilizar terapia hormonal por qualquer via de administração.

Crterios de exclusão: síndrome de imunodeficiência adquirida ou imunodeficiência grave de qualquer etiologia; e mulheres hysterectomizadas.

O tempo médio de menopausa foi de 10 anos (variação de 3-26 anos) e 7 mulheres já haviam utilizado terapia hormonal previamente. O período sem uso de hormônio nessas mulheres variou de seis meses a 13 anos.

Na visita inicial (visita 1), todas as mulheres foram submetidas à anamnese com questões dirigidas sobre o estado menopáusico e sintomas de atrofia urogenital. A seguir, a paciente foi submetida ao exame ginecológico com coleta de material para colpocitologia oncológica e realização de colposcopia. Ao final, questionou-se a respeito do desconforto durante a sua realização. Os resultados referentes aos sintomas de atrofia urogenital, parâmetros de colposcopia e desconforto durante a realização do exame foram publicados previamente.

A coleta de material para esfregaço cérvico-vaginal foi realizada utilizando-se espátula de Ayre e escova endocervical. O material foi estendido em lâmina de vidro, fixado em álcool absoluto e encaminhado para análise citológica por meio da coloração de Papanicolaou. A análise e classificação dos achados citológicos foram feitas de acordo com os critérios do Sistema de Bethesda 2001, além da avaliação hormonal com análise do predomínio celular (células profundas, intermediárias e superficiais) e estabelecimento do índice de maturação celular. O índice de maturação foi descrito como baixo nível estrogênico (atrófico) e bom nível estrogênico.

Todas as mulheres receberam prescrição de estriol creme vaginal (Ovestrion®, Organon do Brasil) na dose de 1 mg por dia durante o período de 21 dias. Finalizado o tratamento, as pacientes fizeram um intervalo de três dias sem uso do medicamento. Após este período, elas retornaram para nova consulta (visita 2), na qual se repetiu a coleta de material para esfregaço cérvico-vaginal.

As mulheres foram objetivamente informadas sobre a natureza do estudo e assinaram termo de consentimento pós-informado para participação voluntária.

Análise estatística

Os dados das mulheres incluídas no estudo foram analisados, comparados e submetidos à análise estatística. Para avaliar se as discordâncias entre os resultados antes e após o tratamento foram significativas ou não, utilizou-se nas tabelas de associação o teste de mudanças

de McNemar¹⁰. Em todos os casos o nível de significância para rejeição da hipótese de nulidade foi fixado sempre em valor menor ou igual a 0,05.

Resultados

Todos os resultados da colpocitologia oncológica, de acordo com a classificação de Bethesda, foram negativos ou inflamatórios.

Quanto ao predomínio celular, na visita 1, 14 mulheres (45,2%) apresentaram esfregaços cérvico-vaginais com predomínio de células profundas, 16 (51,6%) com predomínio de células intermediárias e apenas uma (3,2%) com predomínio de células superficiais (Figuras 1 e 2). Após o tratamento (visita 2), 11 mulheres (35,5%) apresentaram esfregaços cérvico-vaginais com predomínio de células intermediárias e 20 (64,5%) com predomínio de células superficiais (Figuras 3 e 4). Nenhuma mulher apresentou predomínio de células profundas na visita 2. (Gráfico 1).

A avaliação do índice de maturação na visita 1 mostrou que 26 mulheres (83,9%) tinham esfregaços cérvico-vaginais atróficos enquanto 5 (16,1%) exibiam bom nível estrogênico. Na visita 2, esfregaços atróficos ocorreram em 4 mulheres (12,9%), enquanto que 27 (87,1%) apresentaram bom nível estrogênico. Esta diferença foi estatisticamente significativa ($\chi^2 = 20,045$; $p = 0,000$).

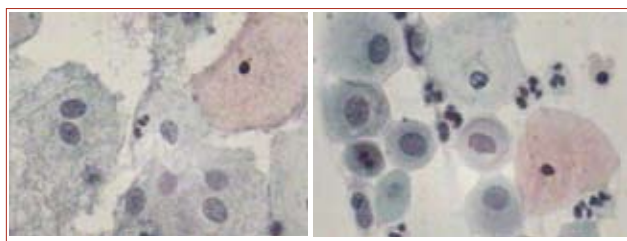
Discussão

Os sintomas menopáusicos urogenitais são comuns e tendem a piorar com o tempo de menopausa. Pelo fato de exercerem impacto significativo na sexualidade e qualidade de vida, a utilização de estrogênios tópicos é preconizada¹¹.

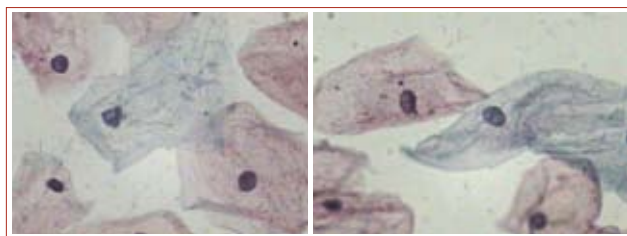
Metanálise com 77 estudos mostrou que estrogênios por via oral ou vaginal são eficazes no tratamento da atrofia urogenital. Em particular, a terapia local com baixa dose é tão efetiva quanto à terapia sistêmica no tratamento da atrofia urogenital em mulheres pós-menopausadas¹².

De todos os estrogênios naturais, o estriol é o que tem o tempo de ligação mais curto ao receptor estrogênico, não causando estímulo do endométrio⁷. Tem efeito diferencial no tecido vaginal pela presença de proteína de ligação do estrogênio na vagina a qual não está presente no endométrio, exercendo, assim, completa resposta vaginotrófica¹³.

Vários estudos mostram o efeito positivo do estriol sobre o crescimento e maturação do epitélio escamoso da mucosa vaginal e uretral. Dessole et al.¹⁴ estudaram 88 mulheres que utilizaram estriol por via vaginal na dose de 1 mg por dia durante 2 semanas ou placebo e encontraram diminuição significativa do pH vaginal (5,47 vs 4,12) e aumento significativo no índice cariopictórico no epitélio vaginal e uretral após o tratamento apenas nas mulheres que foram tratadas com estriol.



Figuras 1 e 2. Colpocitologia oncológica pré-tratamento: observa-se predomínio de células profundas e intermediárias, presença de leucócitos, caracterizando esfregaço atrófico



Figuras 3 e 4. Colpocitologia oncológica pós-tratamento: observa-se o predomínio de células intermediárias e superficiais, caracterizando esfregaço com bom nível estrogênico

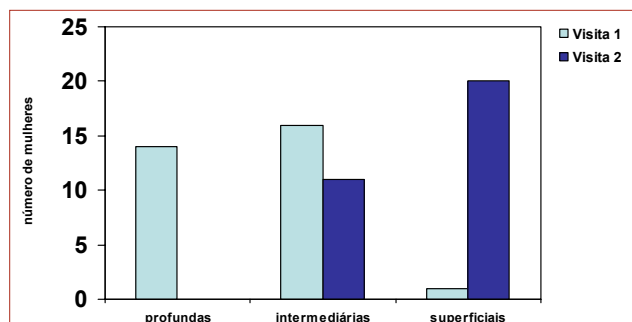


Gráfico 1. Colpocitologia oncológica antes e após 21 dias de estriol por via vaginal – predomínio celular (n = 31)

No estudo de Kicovic et al.¹, os esfregaços vaginais das 74 mulheres pós-menopáusicas que utilizaram estriol vaginal 0,5 mg ou 1 mg por dia na forma de creme ou 0,5 mg na forma de supositório vaginal durante 2 a 3 semanas mostraram desvio marcante do quadro atrófico para quadro semelhante ao que ocorre no meio do ciclo em mulheres durante o menacme.

No presente estudo, observou-se que antes do tratamento, a maioria das mulheres (> 90%) apresentava predomínio celular típico de hipoestrogenismo (maior quantidade de células profundas e intermediárias). No entanto, houve aumento pronunciado principalmente no número de células superficiais (64,5% das mulheres) após a utilização de estriol por via vaginal.

O efeito benéfico sobre a mucosa vaginal também foi confirmado pela avaliação do índice de maturação. Houve desvio para a direita estatisticamente significativo após o tratamento, ou seja, a taxa de esfregaços atróficos pré-tratamento foi de 83,9%, enquanto que após o tratamento, 87,1% dos esfregaços cérvico-vaginais apresentaram bom nível estrogênico.

Velden et al.², ao avaliarem 60 mulheres que utilizaram 0,5 a 1 mg por dia de estriol intravaginal durante 3 semanas, também observaram efeito pronunciado no índice de maturação médio, com aumento no número de células superficiais (índice de maturação médio 18,2/80,0/1,8 pré-tratamento vs 0/44,1/55,9 pós-tratamento).

A literatura também mostra que o efeito terapêutico do estriol sobre o epitélio vaginal nas mulheres pós-menopáusicas não causa proliferação endometrial e que a dose de manutenção de 1 mg duas vezes por semana é suficiente para manter este efeito benéfico inicial^{1,2,9}.

Conclusão

Estriol tópico vaginal na dose de 1 mg por dia durante 21 dias foi eficaz em melhorar os parâmetros de avaliação da colpocitologia oncológica em mulheres na pós-menopausa.

Endereço para correspondência

Ana Carolina Silva Chuery
Rua Vigário Albernaz, 845 apto. 53
CEP 04134-021 – São Paulo (SP)
E-mail: acchuery@uol.com.br

Referências bibliográficas

1. Kicovic PM, Cortes-Prieto J, Milojevic S, *et al.* The treatment of postmenopausal vaginal atrophy with ovestin vaginal cream or suppositories: clinical, endocrinological and safety aspects. *Maturitas* 1980;2:275-82.
2. Velden WHM van der, Trevoux R, Popovic D. Cream containing oestriol for the treatment of menopausal vaginal atrophy. In: *Serono Symposium N° 39, The Menopause: Clinical, Endocrinological and Pathophysiological Aspects*. Academic Press, London and New York, 1982.
3. Dugal R, Hesla K, Sordal T, *et al.* Comparison of usefulness of estradiol vaginal tablets and estriol vagitories for treatment of vaginal atrophy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:293-7.
4. Barentsen R, van de Weijer PHM, Schram JHN. Continuous low dose estradiol released from a vaginal ring versus estriol vaginal cream for urogenital atrophy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;71:73-80.
5. Haaften M van, Donker GH, Haspel AA, *et al.* Oestrogen concentrations in plasma, endometrium, myometrium and vagina of postmenopausal women, and effects of vaginal oestriol (E3) and oestradiol (E2) applications. *J Steroid Biochem* 1989;33:647-53.
6. Anderson JN, Peck EJ Jr, Clark JH. Estrogen induced uterine responses and growth: relationship to receptor estrogen binding by uterine nuclei. *Endocrinology* 1975;96:160-7.
7. Vooijs GP; Geurts TBP. Review of the endometrial safety during intravaginal treatment with estriol. *Eur J Obstet Gynecol* 1995;62:101-6.
8. Bergink EW. Mode of action of oestriol at the cellular level. *Estriol Round Table Conference, Rome, October 15, 1980.*
9. Gitsch E; Golob E. On the problem of the ideal concentration of estriol in ointments for genital use. *Zentralbl Gynakol* 1962;24:454-8.
10. Siegel S. *Estatística não paramétrica (para as ciências do comportamento)*. Ed. McGraw-Hill Ltda. São Paulo, 1975. 350 p.
11. Ballagh AS. Vaginal hormone therapy for urogenital and menopausal symptoms. *Seminars in Reproductive Medicine* 2005;23:126-40.
12. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, *et al.* Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the hormones and urogenital therapy committee. *Obstet Gynecol* 1998;92:722-7.
13. Bergink EW, Kloosterboer HK, Vies J van der. Oestrogen binding proteins in the female genital tract. *J Steroid Biochem* 1984;20:1057-60.
14. Dessole S, Rubattu G, Ambrosini G, *et al.* Efficacy of low-dose intravaginal estriol on urogenital aging in postmenopausal women. *Menopause* 2004;11:49-56.

Infecção assintomática pelo papilomavírus humano (HPV) no Sul do Brasil: acompanhamento de dois anos

Outcome of asymptomatic Human papillomavirus (HPV) infections in South of Brazil during 2 years of follow-up

Paulo Naud¹
Luciano Hammes²
Janete Vettorazzi³
Jean Carlos de Mattos⁴
Valentino Magno⁵
Adriani Oliveira Galão⁶
Kari Syrjanen⁷

Resumo

Objetivos: Determinar o desfecho de infecções assintomáticas pelo papilomavírus humano (HPV). **Métodos:** Recrutaram-se, de maneira consecutiva, mulheres entre 15-60 anos em Porto Alegre, Brasil, para rastreamento de câncer de colo uterino. Na primeira consulta as pacientes realizaram citologia convencional, Captura Híbrida II para HPV de alto risco, inspeção com ácido acético e lugol. Qualquer exame alterado era indicativo de colposcopia e, se necessário, biópsia. Lesões cervicais de alto grau ou câncer foram tratadas prontamente. Pacientes com lesões de baixo grau, citologia alterada ou presença de HPV foram acompanhadas por dois anos em visitas semestrais. Deste grupo, selecionou-se uma sub-coorte de mulheres definidas como infectadas pelo HPV, mas sem lesões cervicais (infecção assintomática) para análise. **Resultados:** 147 pacientes foram definidas inicialmente como HPV assintomáticas e, destas, 140 completaram o acompanhamento de 2 anos. A idade média do grupo foi de $36,4 \pm 11$ anos e, após 24 meses de acompanhamento, os índices de eliminação, persistência e flutuação viral foram, respectivamente, 65,7%, 28,6% e 5,7%. Entre elas, 5,7 e 10,7%, respectivamente, evoluíram para neoplasia intra-epitelial cervical de alto e baixo grau. Houve associação significativa ($p < 0,001$) entre a persistência da infecção viral e evolução para lesão cervical. Nas pacientes com história prévia de doenças sexualmente transmissíveis, a taxa de persistência de HPV foi significativamente maior em relação as que não tinham (16,7% vs 5,4%; $p = 0,034$). **Conclusões:** A maioria das mulheres com infecção assintomática elimina espontaneamente o vírus do HPV em 2 anos. Na persistência do vírus, o controle de lesão cervical deve ser cuidadoso.

Palavras-chave: Infecções por papilomavírus. Displasia cervical. Doenças sexualmente transmissíveis. Sondas DNA HPV.

Summary

Objective: To define the outcome of Human papillomavirus (HPV) asymptomatic infections. **Methods:** women aged 15-60 years were invited to perform cervical cancer screening in the city of Porto Alegre, Brazil. At the first visit, women were submitted to conventional Pap smear, High-risk HPV Hybrid Capture II, visual inspection with acetic acid and lugol iodine. Abnormal exams were indicative of colposcopy and, if appropriate, biopsy. High-grade cervical intraepithelial neoplasia

¹Doutor pelo Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Professor-adjunto da Faculdade de Medicina, UFRGS. Chefe da Equipe de Doenças Sexualmente Transmissíveis do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

²Pós-doutor pela Universidade do Texas, EUA. Doutor pelo Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas da Faculdade de Medicina, UFRGS

³Doutora pelo Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas da Faculdade de Medicina, UFRGS. Médica contratada do Serviço de Ginecologia e Obstetria do HCPA

⁴Mestre pelo Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas da Faculdade de Medicina, UFRGS. Médico contratado do Serviço de Ginecologia e Obstetria do HCPA

⁵Mestre pelo Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

⁶Doutora em Clínica Médica e Ciência da Saúde pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC). Professora-adjunta da Faculdade de Medicina, UFRGS. Chefe da Equipe de Doenças Sexualmente Transmissíveis do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

⁷Doutor. Professor do Departamento de Oncologia e Radioterapia da Universidade de Turku, Finlândia

(CIN) or cervical carcinomas were promptly treated. Patient with low-CIN lesions, abnormal Pap smear or HPV infection were selected to be followed for 2 years, with 6-months intervals. From this group, a sub-cohort defined as asymptomatic HPV infection (HPV positive but no cervical lesions) was select for analysis. **Results:** 147 patients were initially defined as asymptomatic HPV infections and 140 completely the follow-up phase. Their age was 36.4 ± 11 years. After 24 months of follow-up, the indexes of viral clearance, persistence and fluctuation was 65.7%, 28.6% and 5.7%, respectively. From this group, 5.7 and 10.7% presented new high-grade CIN and low-grade CIN, respectively. There was a positive association ($p < 0.001$) between viral infection persistence and onset of lesions. Patients with previous sexually transmitted diseases (STD) presented higher HPV persistence than patients without previous STD (16.7% vs. 5.4%; $p = 0.034$). **Conclusions:** Most of the women with asymptomatic HPV infection spontaneously presented clearance of the virus in 2-years follow-up. However, when persistence of the virus is identified, patient must have a careful screening for cervical lesions.

Keywords: Papillomavirus infections. Uterine cervical dysplasia. Sexually transmitted diseases. HPV DNA Probes.

Introdução

A infecção genital pelo papilomavírus Humano (HPV) é uma das doenças sexualmente transmissíveis (DST) mais frequentes e também o principal fator etiológico do câncer cervical^{1,2}. No Brasil, o câncer de colo uterino ainda é um dos maiores problemas de saúde pública com morbimortalidade elevada que gera um custo anual importante e sérias implicações na vida de inúmeras mulheres. A incidência varia conforme a região, sendo, respectivamente, 26,7/100.000 e 43,5/100.000 no Sul e Norte do país¹.

Entre as pessoas sexualmente ativas, 70 a 80% irão infectar-se pelo HPV ao longo da vida³. Estima-se que até 44% da população mundial de mulheres tenham infecção pelo HPV. A maioria dos estudos indica que existem dois picos da infecção pelo HPV, sendo o primeiro abaixo dos 25 anos e o segundo após 55 anos de idade com variações importantes em diferentes populações^{4,5}. Em estudo realizado no Rio de Janeiro⁶, entre 788 mulheres com idade média de 29,6 anos, a prevalência do HPV foi de 50,1%, sendo que 25% das mulheres com citologia negativa eram portadoras do HPV. Também, em outros dois estudos da mesma cidade, em mulheres do sistema público de saúde, a prevalência do HPV foi de 75,6 e 77,3%.

A presença do HPV foi mais freqüente no grupo de mulheres do sistema público (média etária 38 anos) em relação ao privado (média etária 31,5 anos)^{7,8}. Entre 718 argentinas⁹, a prevalência geral da infecção pelo HPV foi de 75%. Neste mesmo estudo, o HPV estava presente em 45, 80 e 98%, respectivamente, entre as pacientes com citologia normal, lesões de baixo e lesões de alto grau.

A aquisição do HPV é freqüente após a iniciação sexual e a grande maioria destas mulheres não desenvolve lesões cervicais. Especialmente nas populações jovens, o índice de desaparecimento da infecção pelo HPV é alto, chegando a 80% após 18 meses da aquisição^{4,10}. Os fatores que determinam

a persistência da infecção pelo HPV e evolução para lesões cervicais ainda não estão completamente esclarecidos. Alguns co-fatores, como uso de anticoncepcionais orais, tabagismo e exposição prévia a DSTs, podem influenciar na persistência da infecção e na progressão das lesões cervicais^{11,12}.

A testagem para o vírus HPV no trato genital pode ser utilizada conjuntamente com a citologia e a inspeção do colo uterino no rastreamento das lesões cervicais. As mulheres portadoras dos subtipos virais de alto potencial oncogênico possuem um risco maior de desenvolverem neoplasia intraepitelial cervical (CIN) de alto grau e, conseqüentemente, câncer cervical^{6,13}.

O rastreamento do câncer de colo uterino pode ser realizado utilizando-se um ou mais métodos de rastreamento. O principal método utilizado nos programas de saúde pública é a citologia que pode ou não ser associada à inspeção do colo uterino com lugol e/ou ácido acético. A utilização isolada da citologia pode ter um índice de falso negativo de até 50%, sendo importante a associação de métodos¹³⁻¹⁶.

O acompanhamento de mulheres portadoras do HPV é importante e pode contribuir na escolha dos métodos de rastreamento do câncer cervical. Até o momento, não dispomos de estudos avaliando a evolução da infecção pelo HPV em mulheres assintomáticas^{10,17}.

O objetivo deste estudo é determinar os índices de persistência da infecção viral e o aparecimento de lesões cervicais em mulheres portadoras do HPV, previamente assintomáticas no período de 24 meses.

Material e métodos

Recrutaram-se de maneira consecutiva, por demanda espontânea, mulheres da região metropolitana de Porto Alegre para rastreamento de câncer de colo uterino e posterior acompanhamento dos casos considerados alterados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Esta pesquisa faz parte do Estudo LAMS – *Latin American Screening Study*, descrito previamente¹⁷.

As pacientes deveriam preencher os seguintes critérios: obtenção de consentimento informado antes de qualquer procedimento, idade entre 15-60 anos, ausência de diagnóstico de deficiência imunológica (por exemplo, infecção pelo HIV, diabetes mal controlada, neoplasias, corticoterapia, quimioterapia e uso de imunomoduladores) e desconhecimento de lesões cervicais, vaginais ou vulvares atuais.

Após o recrutamento, as pacientes respondiam a questionário sobre fatores de risco para câncer de colo uterino e realizavam coleta de exame citopatológico, testagem para HPV do grupo de alto risco e inspeção visual com ácido acético e lugol. Todas estavam orientadas a não manterem relações, não utilizarem cremes ou duchas vaginais e estarem sem menstruação há pelo menos três dias.

O exame citopatológico de colo uterino foi coletado através de espátula de Ayre, amostra ectocervical, e escova, amostra endocervical, sendo distendido em lâmina e fixado com gotejamento de solução de polietileno-glicol 50 g +

álcool 95%. A análise foi realizada pelo Laboratório Moogen, laboratório responsável pela interpretação de exames da Secretaria da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul, utilizando a classificação de Bethesda 2001. Resultados referidos como carcinoma, HSIL (lesão escamosa intra-epitelial de alto grau), LSIL (lesão escamosa intra-epitelial de baixo grau), atipias de células escamosas de significado indeterminado e atipias glandulares foram considerados como alterados. Amostras não representativas da junção escamo-colunar exigiram nova coleta.

A detecção de HPV de alto risco foi realizada pelo exame de Captura Híbrida II (HCII – *Digene Corporation; Gaithersburg, MD, EUA*) coletado logo após a citologia ou durante a colposcopia. As amostras foram analisadas pelo sistema automatizado de HCII para a presença dos subtipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68, de acordo com protocolo do fabricante. Para cada espécime, valores de RLU/CO foram calculados como a razão da luminescência da amostra em teste (ratio of specimen luminescence – RLU) pela luminescência padrão de 1.0 pg/mL de HPV16 (cutoff Standard – CO; 100.000 genomas/mL de HPV16) e valores iguais ou maiores que 1 RLU/CO foram considerados positivos.

A inspeção do colo uterino foi realizada sem magnificação, após a aplicação de ácido acético 5% e após a aplicação de solução de lugol, sob iluminação por lâmpada incandescente de 100 w. Áreas que se tornaram esbranquiçadas após a aplicação de ácido acético ou áreas que não se coraram com a aplicação de lugol foram consideradas alteradas. Alterações em coloração de ectopia não foram consideradas.

Na presença de alteração em qualquer um destes exames, a paciente era submetida à colposcopia em consulta posterior. Qualquer alteração visualizada era submetida à biópsia dirigida e achados colposcópicos extensos e diversos poderiam ser submetidos a mais de uma amostragem. A amostragem histológica tinha a intenção de ser diagnóstica, evitando-se biópsia excisional da lesão.

Após a avaliação inicial, as pacientes que apresentassem biópsia positiva para NIC 2 ou 3 e neoplasia invasora foram submetidas ao tratamento padrão (cirurgia, quimioterapia e/ou radioterapia) e posterior acompanhamento. As pacientes com biópsia mostrando NIC de baixo grau (NIC 1), exame citopatológico alterado ou HPV de alto risco positivo passaram a ser também acompanhadas, mas sem tratamento. Todas as outras pacientes receberam alta do estudo.

O acompanhamento destas pacientes foi baseado em consultas com intervalos de 6 meses (M0, M6, M12, M18 e M24), quando realizavam-se exame citopatológico, testagem para HPV (esta a cada 12 meses) e inspeção com ácido acético e lugol, por 2 anos. Novamente, na presença de algum exame positivo, a paciente era submetida à colposcopia e, se necessário, biópsia. Lesões que permanecessem inalteradas no acompanhamento foram biopsiadas com intervalos de 12 meses. Nesta etapa de acompanhamento, a técnica de colposcopia, os equipamentos e métodos de registro foram os mesmos anteriormente descritos.

A testagem para HPV de alto risco, então, foi realizada na visita inicial (M0), 12 meses (M12) e 24 meses (M24) após entrada no estudo.

Foram selecionadas para análise neste estudo pacientes definidas como HPV assintomática de acordo com os seguintes critérios:

- Testagem positiva para HPV;
- Inspeção visual normal ou inspeção visual alterada com colposcopia normal ou inspeção visual alterada com colposcopia alterada, mas com biópsia normal;
- Exame citopatológico normal.

Os desfechos quanto à infecção pelo HPV foram considerados de acordo com a descrição na Tabela 1.

Os dados foram compilados em banco de dados SPSS (SPSS for Windows, versão 11.5). As variáveis foram descritas em percentuais, ou média e desvio padrão. Os testes estatísticos *t* de Student, Mann-Whitney, teste de Fischer, qui-quadrado e correlação de Pearson foram utilizados conforme a adequação de cada variável. Em todos os testes, o valor de $p < 0,05$ foi considerado como significativo. Este estudo foi avaliado previamente pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e os devidos aspectos de confidencialidade foram mantidos durante o estudo.

Tabela 1. Critérios para determinar a evolução da infecção pelo HPV

Desfecho	Testagem para HPV de alto risco		
	M0	M12	M24
Eliminação	+	-	-
	+	NR	-
	+	-	NR
Persistência e eliminação	+	+	-
	+	-	+
Flutuação	+	+	+
	+	NR	+
Persistência	+	+	NR
	+	NR	NR
Sem seguimento	+	NR	NR

M0 = 1^o coleta; M6 = 6^o mês; M12 = 12^o mês

*NR = não realizou consulta

Resultados

Foi rastreado um total de 3.042 mulheres, das quais 147 foram classificadas como portadoras assintomáticas do vírus HPV. A média etária destas foi de $36,4 \pm 11$ anos, sendo o tempo de acompanhamento de $24,4 \pm 3,8$ meses. A grande maioria (80,3%) das pacientes completou as três visitas planejadas para testagem de HPV (mês 0, 12 e 24) e somente 4,8% não realizaram o acompanhamento.

Nas visitas do mês 12 e 24, respectivamente, 42,86% e 25,85% permaneciam com HPV positivo. Após 2 anos, os índices de eliminação, persistência e flutuação viral foram, respectivamente, 65,7%, 28,6% e 5,7% (Tabelas 2 e 3).

Em relação ao desfecho histopatológico, entre as 140 pacientes que completaram o acompanhamento,

Tabela 2. Resultados da Captura Híbrida 2 em mulheres assintomáticas e portadoras do HPV durante 24 meses de acompanhamento

	Mês 0		Mês 12		Mês 24	
	N	%	N	%	N	%
HPV positivo	147	100	63	42,86	38	25,85
HPV negativo	-	-	72	48,98	85	57,82
Não realizou exame	-	-	12	8,16	24	16,33
Total	147	100	147	100	147	100

Tabela 3. Desfechos relacionados à infecção pelo HPV em mulheres assintomáticas e portadoras do HPV ao fim de 24 meses de acompanhamento

Desfecho	N	%
Eliminação	67	45,58
Persistência e eliminação após	25	17,01
Flutuação	8	5,44
Persistência	40	27,21
Sem acompanhamento	7	4,76
Total	147	100,00

Tabela 4. Desfechos relacionados à lesão cervical em mulheres portadoras do HPV assintomáticas durante 24 meses de acompanhamento

Desfecho	N	%
Progressão para NIC de alto grau	8	5,7
Progressão para NIC de baixo grau	15	10,7
Sem lesão	117	83,6
Total	140*	100

NIC de alto grau = NIC 2 ou 3; NIC de baixo grau = NIC ou infecção pelo HPV

*7 pacientes não completaram acompanhamento

Tabela 5. Progressão para lesão cervical em mulheres portadoras do HPV assintomáticas durante 24 meses de acordo com o desfecho de infecção pelo HPV

Infecção pelo HPV	Progressão para NIC de alto grau		Progressão para NIC de baixo grau		Ausência de lesões		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
	Persistência	8	16,7	7	14,6	33	68,8	48
Eliminação	0	0	8	8,7	84	91,3	92	100
Total	8	5,7	15	10,7	117	83,6	140	100

NIC de alto grau = NIC 2 ou 3; NIC de baixo grau = NIC ou infecção pelo HPV

Pearson Chi-Square < 0,001

RR da persistência de infecção pelo HPV e progressão para NIC de baixo grau = 4,77 (CI 95%; 1,70-13,73)

RR da persistência infecção pelo HPV de e progressão para NIC de alto grau não foi calculada devido a um valor zero

5,7% evoluíram para NIC de alto grau e 10,7% para NIC de baixo grau (Tabela 4).

Houve correlação significativa ($p < 0,001$) entre a persistência da infecção pelo HPV e a evolução para lesão cervical. Entre aquelas que persistiram com a infecção viral o risco de progredir para lesão de baixo grau foi de 4,77 (IC 95%; 1,70-13,73) (Tabela 5).

Nas pacientes com história prévia de DSTs a taxa de persistência de HPV foi de 16,7% e diferiu de forma significativa ($p = 0,034$) daquelas que negavam contato prévio com DSTs, onde a persistência foi de 5,4%. O índice do teste de captura para HPV na visita inicial correlacionou-se com a persistência da infecção viral, sendo significativamente maior ($p = 0,006$) no grupo que persistiu com a infecção viral em relação as que eliminaram o vírus (Tabela 6). Entretanto, o índice de HPV na visita inicial foi semelhante ($p = 0,835$) entre os três grupos, a saber: não progrediram para lesão, progrediram para lesão de baixo grau e progrediram para lesão de alto grau.

O número de anos de escolaridade, idade da sexarca, número de parceiros sexuais na vida, tabagismo e número de citopatológicos já realizados não estiveram relacionados com a persistência do HPV (Tabela 6).

Discussão

Em 24 meses, somente 27,2% das mulheres assintomáticas tiveram persistência da infecção pelo HPV. Vários autores citam taxas de eliminação do viral de 80% após período de 12 a 24 meses, com variação em diferentes populações e faixa etária estudada. Entretanto, estes estudos não fazem referência à presença ou não de lesões no início do acompanhamento. Este estudo diferencia-se, uma vez que estabelecemos a evolução somente entre as pacientes assintomáticas e em faixa etária mais alta, onde foram realizados poucos estudos.

Tabela 6. Evolução da infecção pelo HPV em mulheres assintomáticas e portadoras do HPV durante 24 meses conforme diferentes fatores de risco

Fator de risco	Evolução da infecção pelo HPV		P
	Eliminação	Persistência	
Idade (anos)	36,55 ± 11,22	36,86 ± 11,11	0,877*
Anos de educação	10 (8-11)	9,5 (5-11)	0,554**
Sexarca (anos)	18 (16-20)	17 (16-18,75)	0,225**
Número de parceiros sexuais desde a sexarca	2 (1-4)	3 (1-5)	0,181**
Citologia prévia	82,60%	83,30%	1***
Número de citopatológicos na vida	4 (2-8)	5 (3-6)	0,257**
História Prévia de DSTs	5,40%	16,70%	0,034****
Tabagismo	47,80%	50,00%	0,947****
Índice de HPV (RLU/CO)	7,71 (1,6-62,04)	29,99 (7,65-125,93)	0,006**

*Teste t de Student / **Teste de Mann-Whitney

Correlação de Pearson / *Teste exato de Fischer

Chamamos atenção para necessidade de controle rigoroso, entre as pacientes com persistência da infecção, uma vez que em 24 meses, 10,7% e 5,7% das nossas pacientes desenvolveram, respectivamente, lesões cervicais de baixo e alto grau. Esta informação apresenta um grau maior de importância, uma vez que o método tradicional de rastreamento do câncer cervical pela citologia apresenta taxa de falso negativo de até 50%¹³. Portanto, nas mulheres com persistência da infecção pelo HPV sugerimos que os métodos de rastreamento de lesão devem ser associados, melhorando o desempenho dos testes.

Entre os fatores de risco para persistência da infecção viral destacamos o contato prévio com DSTs. Outros estudos¹⁸ também encontraram correlação entre infecção por clamídia ou outras DSTs e a persistência da infecção viral. Um estudo¹⁸ realizado entre adolescentes observou que o fato de não ter múltiplos parceiros durante a infecção pelo HPV estaria associada a eliminação mais precoce do vírus. Neste estudo as mulheres pertencem a uma faixa etária maior e não observamos que o número de parceiros sexuais na vida não esteve relacionado à persistência da infecção pelo HPV. Estes dados nos fazem reforçar a necessidade de campanhas públicas promovendo o uso regular de condom, rastreamento e tratamento precoce das DSTs. Estas medidas

podem ter impacto na persistência da infecção pelo HPV e conseqüentemente nas taxas de lesões cervicais.

O estudo do valor do índice de positividade para HPV também influencia na chance de eliminação viral. Portanto, este é mais um fator a ser considerado ao valorizarmos a presença da infecção pelo HPV e na decisão sobre os métodos de rastreamento das lesões cervicais. Até o momento não estão disponíveis outros estudos correlacionando o índice da Captura Híbrida do HPV em mulheres assintomáticas e a persistência do vírus ou a presença de lesões cervicais.

A partir dos resultados obtidos podemos concluir que a maioria das mulheres com cerca de 36 anos e infecção assintomática pelo HPV eliminam espontaneamente o vírus do HPV em 2 anos. Entretanto, na persistência do vírus, o controle de lesão cervical deve ser cuidadoso, pois 5,7% evoluem com lesão de alto grau.

Endereço para correspondência

Paulo Naud
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Ramiro Barcelos, 2.350, sala 2.201
CEP 90350-003 – Porto Alegre (RS)
Telefax.: (51) 3388-2264
E-mail: pnaud@hcpa.ufrgs.br

Referências bibliográficas

1. Brasil. Ministério da Saúde do Brasil. In: <http://tabnet.datasus.gov.br>.
2. Naud P, Matos J, Hammes L, *et al*. Factors predicting intermediate endpoints of cervical cancer and exposure to human papillomavirus (HPV) infections in young women screened as potential targets for prophylactic HPV vaccination in South of Brazil. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;1(124):110-8.
3. Hampl M. Prevention of human papillomavirus-induced preneoplasia and cancer by prophylactic HPV vaccines. *Minerva Med* 2007;98(2):121-130.
4. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005;32(1):16-24.
5. Dalstein V, Briolat J, Birembaut P, *et al*. The epidemiology of genital human papillomavirus infections. *Rev Prat* 2006;15(56):1877-81.
6. Carvalho MO, Carestiano F, Perdigão PH, *et al*. Human papillomavirus infection in Rio de Janeiro, Brazil: a retrospective study. *Braz J Infect Dis* 2005;9(5):398-404.
7. Pereira CR, Rosa ML, Vasconcelos GA, *et al*. Human papillomavirus prevalence and predictors for cervical cancer among high-risk women from Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(3):651-60.
8. Oliveira LH, Rosa ML, Pereira CR, *et al*. Human papillomavirus status and cervical abnormalities in women from public and private health care in Rio de Janeiro State, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2006;48(5):279-85.
9. Abba MC, Gomez M, Golijow CD. Human papillomavirus genotype distribution in cervical infections among women in La Plata, Argentina. *Rev Argent Microbiol* 2003;35(2):74-79.
10. Woodman CB, Collins S, Winter H, *et al*. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001;9(357(9271)):1831-6.
11. Bosch FX, de Sanjosé S. The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Dis Markers* 2007;23(4):213-27.
12. Denks K, Spaeth E, Jöers K, Randoja R, *et al*. Co-infection of chlamydia trachomatis, ureaplasma urealyticum and human papillomavirus among patients attending STD clinics in Estonia. *Scand J Infect Dis* 2007;39(8):714-18.
13. Naud P, Matos J, Hammes LS, *et al*. Avaliação dos programas de Screening para o câncer do colo do útero no Estado do Rio Grande do Sul. *Revista HCPA* 2000;20(2):108-113.
14. Naud P, Matos J, Hammes L, *et al*. Cervical cancer screening in Porto Alegre, Brazil: alternative methods for detecting cancer precursors in a developing country. *s. 2001; J Low Genit Tract Dis* 2001;5(1):24-28.
15. Sankaranarayanan R, Esmay PO, Rajkumar R, *et al*. Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster-randomised trial. *Lancet* 2007;4(370):398-406.
16. Sarian LO, Derchain S, Naud P, *et al*. Evaluation of visual inspection with acetic acid (VIA), lugol's iodine (VILI), cervical cytology and HPV testing as cervical screening tools in Latin America. This report refers to partial results from the LAMS (Latin American Screening) study. *J Med Screen* 2005;12(3):142-49.
17. K. Syrjänen, Naud P, Derchain S, *et al*. Comparing PAP smear cytology, aided visual inspection, screening colposcopy, cervicography and HPV testing as optional screening tools in Latin America. Study design and baseline data of the LAMS study. *Anticancer Res* 2005;25:3469-80.
18. Shew ML, Fortenberry J, Tu W, *et al*. Association of condom use, sexual behaviors and sexually transmitted infections with the duration of genital human papillomavirus infection among adolescent women. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160(2):151-6.

Aspectos histoquímicos do coilócito

Histochemical aspects of the koilocyte

Naira Maria Codá dos Santos¹
José Focchi²
Maria Angélica Maia Goiatto³

Resumo

Objetivos: Analisar do ponto de vista imunohistoquímico, os prováveis constituintes do halo perinuclear.

Métodos: Foram estudadas células coilocitóticas em cinco espécimes de biópsias de colo uterino, vagina, vulva e região perineal, cujo diagnóstico histológico variou entre condiloma acuminado e cervicite com HPV. O material foi dividido em quatro partes iguais para avaliação histológica e imunoistoquímica, valendo-se para esta última as reações de PAS, SUDAM e ADAMS, com o intuito de se detectar respectivamente glicose, lipídeos e proteínas.

Resultados: No estudo imunoistoquímico, avaliou-se a área clara perinuclear. Resultados negativos foram obtidos com todas estas reações. **Conclusões:** Podemos considerar a área clara perinuclear como um suposto espaço vazio que não contém glicose, gordura ou proteínas.

Palavras-chave: Infecções por papillomavírus. Estrutura da célula. Reações químicas.

Summary

Objectives: To evaluate by histochemical reactions, the constituents of the perinuclear area. **Methods:** Koilocytotic cells were studied in specimens collected for biopsies from the uterine cervix, vagina, vulva and perineal region, from five cases; the variable histopathologic diagnoses suggested the presence of condiloma acuminatum, cervicitis with human papilloma virus (HPV). The material was separated into four equal parts. The first one was submitted to histological evaluation and the others three to histochemical evaluation by the PAS, SUDAM, and ADAMS reactions in order to verify respectively the presence of glucose, lipids, and proteins. **Results:** In the histochemical study, the clear perinuclear area presented negative results **Conclusions:** The perinuclear area is a presumed empty space and not containing either glucose, fat, or proteins.

Keywords: Papillomavirus infections. Cell structure. Chemical reactions.

Introdução

As doenças sexualmente transmissíveis há muito tempo vêm sendo objeto de interesse para o esclarecimento da etiopatogenia do câncer cervical. Esta relação foi inicialmente sugerida por Rigoni-Stern, no século 19, ao observar que este tipo de neoplasia era

¹Mestre em Ginecologia pela UNIFESP

²Médico do Departamento de Ginecologia UNIFESP

³Médica-assistente da Universidade de Alfenas (MG) e doutora em Medicina

rara em freiras e comum nas prostitutas; haveria dessa maneira relação direta com a atividade sexual. Desde então, vários estudos foram realizados registrando-se sempre a maior incidência desta neoplasia nas mulheres com vida sexual ativa¹.

Depois de incontáveis pesquisas chegou-se ao consenso de que outros fatores coadjuvantes, tais como o início precoce da atividade sexual, a promiscuidade, a multiparidade, os contraceptivos orais, o tabagismo, a desnutrição, as doenças sexualmente transmissíveis, bem como o estado imunológico da paciente, são também relevantes^{2,3}.

Na década de 70, os estudos de Meisels e Ray⁴ e de Zur Hausen *et al.*⁵ demonstraram que a infecção pelo papilomavírus humano (HPV) poderia estar envolvida com a gênese de neoplasias. Nos anos seguintes, as pesquisas foram intensificadas e, de fato, incontáveis publicações concluíram ser este o principal agente na etiopatogenia do carcinoma cervical^{6,7}.

Seu genoma é circular, constituído por duas espirais de DNA, que estão subdivididas em três regiões: a *precoce* (*early*), cuja função é codificar as proteínas necessárias à montagem das partículas virais e controlar a replicação viral (E1 a E8); a *tardia* (*late*), que codifica as proteínas estruturais do capsídeo, formada por dois genes (L1 e L2) e a *viral long control region* (LCR), situada entre as duas anteriores, que contém elementos regulatórios do genoma. Classifica-se o HPV em subtipos, segundo a seqüência de polinucleotídeos homólogos de seu DNA. O sistema atual de tipagem dos HPVs é baseado em eventuais diferenças nas regiões de E6/E7 e L1 do genoma viral⁸.

Sabe-se atualmente que no interior da célula o ciclo deste vírus é complexo, estando na dependência dos co-fatores e das condições imunológicas do paciente. Após replicação episossomal, que ocorre nas células basais, o HPV permanece em estado latente por longo tempo, que em alguns casos pode ser para sempre. Logo depois, pode seguir dois caminhos: reproduzir novas partículas virais ou então se integrar ao DNA da célula hospedeira, alterando o seu genoma e favorecendo o aparecimento de neoplasias⁹.

Esta interação do HPV com o genoma da célula hospedeira promoveria, nas células intermediárias e superficiais do epitélio, efeito citopatogênico caracterizado por atipia coilocitótica, representada por zona clara perinuclear, a qual acreditava-se ser resultado da degeneração nuclear. Ao lado da vacuolização citoplasmática, outras alterações citológicas também foram encontradas, como pregas nucleares, irregularidades da cromatina, hiperromasia, disqueratose, discariose, bi e multinucleação¹⁰.

O termo coilocitose advém da palavra grega "koi-los", que significa buraco, cavidade, e foi primeiramente empregado por Koss e Durfee¹¹. Nessa época, foi caracterizado como sendo uma célula grande com núcleo pequeno, irregular, hiperromático, circundado

por halo citoplasmático claro. É a alteração citológica mais freqüente nos casos de infecção por HPV sendo, para alguns, considerada como patognomônica da presença do vírus.

Do ponto de vista cito-histológico, no entanto, esta alteração não é de fácil caracterização. Em estudos conduzidos por De Deus¹² e Miranda¹³, avaliaram-se áreas focais de células que continham avantajados vacúolos perinucleares, em fragmentos de vulva e de colo uterino, respectivamente. Considerados histologicamente como decorrentes da infecção viral, eles mostraram-se negativos para o DNA do papilomavírus, quando submetidos a teste de biologia molecular.

Tanto pela microscopia eletrônica quanto por técnicas imunoistoquímicas, a observação de partículas viróticas do HPV só é possível nas lesões mais diferenciadas. Naquelas mais indiferenciadas (carcinomas), a produção de vírus é baixa e sua verificação fica mais difícil com os métodos clássicos, necessitando-se assim de processos sofisticados como as reações de hibridização molecular⁸.

As pesquisas realizadas com microscopia eletrônica em casos de infecções por HPV se detiveram na avaliação dos aspectos do núcleo da célula, bem como dos componentes citoplasmáticos periféricos ao halo perinuclear que, para alguns autores, era considerado, do ponto de vista estrutural, um espaço livre de estruturas. Após exaustiva pesquisa bibliográfica, verifica-se que não existem estudos imunoistoquímicos visando esclarecer melhor o conteúdo dos halos perinucleares dos coilocitos. Dessa maneira, se propôs efetuar a presente investigação que objetiva analisar do ponto de vista histoquímico, os prováveis constituintes do halo perinuclear.

Casuística e métodos

Casuística

Foram avaliadas cinco mulheres com lesões HPV induzidas pela microscopia de luz. As pacientes, todas no menacme, eram provenientes do Setor de Patologia do Trato Genital Inferior (PTGI) da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM). As biópsias foram realizadas após o consentimento prévio das pacientes, em áreas onde havia lesões epiteliais sugestivas da infecção viral. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética Médica da instituição.

Os fragmentos foram retirados com pinça de Gaylor Medina. A biópsia efetuada na vulva foi antecedida por anestesia local com xilocaína a 2%, sem vasoconstrictor. As áreas biopsiadas foram para o estudo com microscopia de luz uma lesão cervical, uma lesão vulvar, duas lesões vaginais e uma lesão perineal.

Métodos

Os fragmentos de biópsia utilizados para a microscopia de luz foram divididos, com o auxílio de uma lâmina de bisturi, em quatro partes menores. A primeira delas foi submetida à técnica de coloração por hematoxilina-eosina

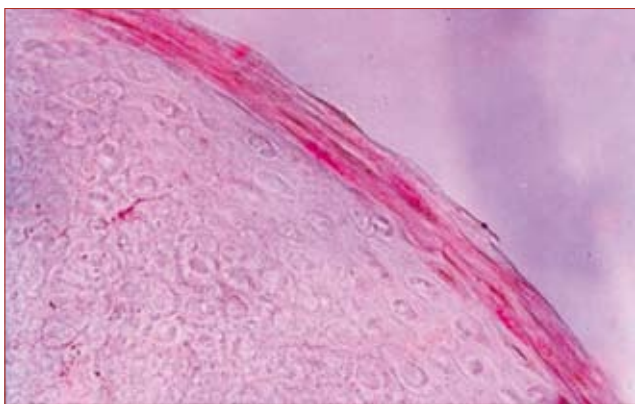


Figura 1. Fotomicrografia de corte histológico de pele (região vulvar) de mulher infectada pelo HPV, submetido à técnica do PAS, exibindo hiperqueratose focal e acantose à custa das camadas granulosa e superficial, onde se nota intensa coilocitose com reação de PAS negativa, na zona clara perinuclear das células coilocitóticas. PAS 250 X

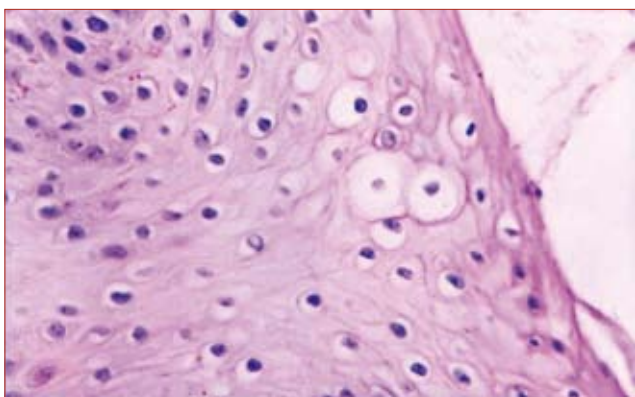


Figura 2. Fotomicrografia de corte histológico de pele (região vulvar) de mulher HPV positiva. Observar reação SUDAM IV negativa na zona clara perinuclear das células coilocitóticas. Aumento 250 X

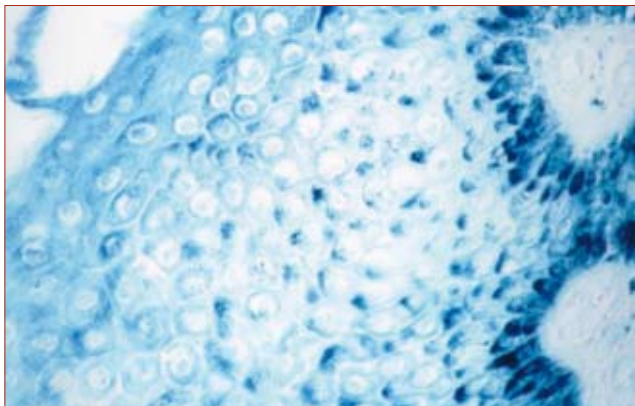


Figura 3. Fotomicrografia de corte histológico de pele (região vulvar) de mulher infectada por HPV, submetida à reação de ADAMS. Observar reação de ADAMS negativa na zona clara perinuclear das células coilocitóticas. Nota-se ainda, intensa positividade da reação de ADAMS nas células da camada basal. Reação de ADAMS, 250 X

para exame histológico e as outras três restantes, submetidas a reações histoquímicas pelos métodos do PAS, SUDAM e ADAMS, respectivamente.

O primeiro fragmento foi fixado em formol por 48 h, desidratado em etanol, em concentrações crescentes, diafanizado em xilol, impregnado e incluído em parafina. Deste bloco, obtiveram-se cortes de 5 µm, que foram corados pela hematoxilina-eosina para análise morfológica à microscopia de luz.

O segundo fragmento foi mergulhado em líquido de Gendre a 4°C, durante 24 h. Após este período, o material foi encaminhado para preparo histológico, seguindo processamento rotineiro de desidratação, diafanização, impregnação em parafina e microtomia, obtendo-se, no final, cortes de 7µm de espessura. Depois da desparafinização e reidratação, os cortes foram submetidos ao método do ácido periódico de Schiff (PAS), para identificação de glicogênio.

O terceiro fragmento foi submetido ao método de SUDAM, que evidencia a presença de lipídeos. Realizou-se o seguinte procedimento: os fragmentos foram fixados em formol a 10%, a 4°C, sendo, após 24 h, cortados em criostato, na espessura de 18 µm, e submetidos ao método de SUDAM IV. Quando positivo, a reação de SUDAM IV mostra gotículas lipídicas, evidenciadas em vermelho.

Para a detecção de proteínas (-SH), o quarto fragmento foi utilizado para reação de ADAMS, pelo método do ferricioneto férrico. Os tecidos com riqueza em grupos -SH (Sistéina) apresentam-se em tonalidade azulada. Nos casos positivos, pode-se realizar o controle de especificidade do método pelo bloqueio dos radicais -SH, pela iodoacetomida (oxidação a S-S).

As lâminas assim preparadas à microscopia de luz foram avaliadas, sem exceção, por dois pesquisadores.

Resultados

Pela reação do PAS foram observados, nas camadas superficiais e granulosa, células com núcleos arredondados, aparentemente não picnóticos. O nucléolo, por vezes, se mostrava evidente. A zona clara perinuclear era bastante acentuada. O resultado desta reação foi negativo para a presença de glicogênio na zona perinuclear. Como consequência, não houve a necessidade de se realizar reações de especificidade (Figura 1).

À reação de SUDAM IV, o corte histológico mostrou células das camadas superficiais e da granulosa com evidente hiperqueratose e coilocitose, sendo negativa nos espaços perinucleares das células coilocitóticas (Figura 2).

Por meio da reação de ADAMS, o corte histológico apresentou acantose nas cristas das camadas superficiais, evidenciando intensa coilocitose. O resultado foi negativo para a presença de proteínas na zona clara perinuclear. Notou-se ainda, positividade para esta reação nas células da camada basal, onde não se observava coilocitose (Figura 3).

Discussão

Atualmente, a infecção pelo HPV é um achado comum nos laudos histológicos. Visto que o vírus está diretamente relacionado à gênese das lesões cervicais pré-invasivas e invasivas, se faz necessário que os diversos aspectos sobre as alterações ocorridas nas células infectadas tornem-se claros para que não apareçam os usuais erros diagnósticos. Isto é importante para que as verdadeiras lesões precursoras (neoplasias intra-epiteliais, principalmente as de alto grau) sejam diagnosticadas com maior exatidão.

A coilocitose é manifestação clássica da infecção pelo HPV, comprometendo núcleo e citoplasma. Este último mostra-se condensado na periferia celular, pobre em organelas e repleto de tonofilamentos. O halo perinuclear é bem delimitado, dando aspecto de cratera ao redor do núcleo. Este estudo confirmou a presença dessas mesmas características.

Estudos realizados por Doorbar *et al.*¹⁴ e depois por Roberts *et al.*¹⁵, sugerem a possibilidade de que a interação entre a proteína E4 e as citoqueratinas resultaria na formação do coilócito.

Gupta¹⁶ mostrou que 60% das infecções cervicais e vaginais por HPV apresentam coilócitos típicos. Ao realizar novo rastreamento, agora mais cuidadoso, 20% de casos foram adicionados. Outros 20% não foram detectados pelo método citológico. O autor também indicou que alterações celulares causadas pelos processos inflamatórios, quando mal avaliadas, podem levar a um diagnóstico de infecção por HPV. A zona clara em volta do núcleo é o fator principal para este freqüente engano. O efeito citopático provocado pelo HPV constitui-se de uma cavidade perinuclear bem definida, ampla, clara, acompanhada de um citoplasma restrito à periferia celular, separado do halo por uma borda bastante demarcada. No núcleo, as alterações mais encontradas são bi e multinucleação, cromatina grosseira e nucléolo evidente.

Nos processos inflamatórios, o halo perinuclear é bem discreto, chegando a ser inexpressivo, quando comparado ao do coilócito. O citoplasma não fica restrito à periferia celular e as alterações nucleares observadas seriam o aumento nuclear mínimo, rara binucleação, cromatina hipocromática, contornos nucleares uniformes e núcleo único ou múltiplo¹⁷.

O tamanho do vacúolo poderia ser tomado como um marcador da fase em que a infecção se encontra, pois nas fases agudas das infecções, a presença do halo é um achado bem característico, apresentando maior tamanho. Ainda contribuindo para esta possibilidade, sabe-se que nos estágios mais avançados da infecção pelo HPV (ex.: NIC 3 e nos carcinomas) a presença do coilócito não é verificada.

Pelos relatos da literatura, na camada basal do epitélio estratificado escamoso, as células possuem pequena quantidade de DNA viral, parecendo funcionar como

reservatório de partículas virais. Estas últimas têm suas maiores evidências na camada espinhosa ou nos limites desta com a granulosa, onde geralmente, são encontradas em número maior. Nas camadas superficiais, o envoltório nuclear pode romper-se, promovendo a liberação dos aglomerados paracrystalinos, chegando alguns a se desfazerem, à medida que ocorre a descamação da lesão, o que ocasiona o surgimento de partículas isoladas. Nas camadas externas, os antígenos viróticos são facilmente identificáveis, mesmo com métodos menos sensíveis, como microscopia eletrônica e imunohistoquímica¹⁸.

Os núcleos encontrados em nossos estudos apresentavam-se com freqüência eucromática. Isto poderia decorrer do fato dos fragmentos pertencerem, na sua maioria, às camadas intermediárias do epitélio, posto que, as alterações provocadas pelo HPV tornam-se mais evidentes nas camadas superficiais.

A microscopia eletrônica deu grande contribuição para os estudos sobre o HPV, obtendo-se, através dela, muitas informações sobre a morfologia ultra-estrutural das células acometidas. Em 1974, Kovi *et al.*¹⁹, ao estudarem casos de condilomas acuminados típicos e outros com transformação maligna, relataram detalhes ultra-estruturais interessantes. Constataram a presença de partículas esféricas, sugestivas de papovavírus, no núcleo de algumas células de um condiloma típico. Partículas semelhantes não foram observadas nos condilomas com transformação maligna. Nos epitélios neoplásicos, era peculiar a presença de células sinciciais gigantes multinucleadas.

Verificaram que ultra-estruturalmente os núcleos mostravam, com freqüência, nucléolo com “formato de anel”, característica de células em repouso. Isto representava, no curso da transformação maligna do condiloma acuminado, uma forma inativa e que faz parte da população de células neoplásicas. Concluíram ainda que a ausência de partículas virais está de acordo com os achados encontrados em estudos experimentais (transformação carcinomatosa de papiloma de ratos), em que o desenvolvimento da malignidade se associa ao desaparecimento do vírus nos tecidos.

Okagaki *et al.*²⁰ realizaram estudos ultra-estruturais comparativos sobre a coilocitose na displasia e no epitélio escamoso cervical reativo, nos quais concluíram que a coilocitose era uma cariopicnose anormal, representada por núcleo irregular, acúmulo grosseiro de cromatina, zona perinuclear menos densa e pronunciado agrupamento de tonofilamentos na zona externa do citoplasma, acentuando a margem celular. O fato de a coilocitose poder ser encontrada tanto nas displasias, quanto nas atipias reativas, sugere que ela foi causada por uma dinâmica físico-química anormal, que acarreta redução na concentração de proteínas celulares e nucleares, ou ainda, aumento do conteúdo de água no citoplasma e no núcleo destas células.

Morin e Meisels²¹ realizaram pesquisas com microscopia eletrônica sobre a infecção da cérvix uterina pelo HPV, valendo-se de sete fragmentos de condilomas planos, obtidos por biópsias dirigidas pela colposcopia. Encontraram dois achados citológicos principais: coilocitose e disqueratose. Constataram particularidades comuns entre elas, considerando-as como marcas da infecção pelo HPV. Para estes autores, a coilocitose representava área clara perinuclear, livre de organelas, com tonofilamentos abundantes e grosseiramente acumulados na zona mais externa do citoplasma, ajudando na formação da estrutura celular externa. Já na disqueratose, o citoplasma continha grosseiros acúmulos de tonofilamentos, não individualizados. As organelas citoplasmáticas não foram observadas e, provavelmente, desapareceram no processo de queratinização. A cromatina se encontrava agrupada nas margens, podendo envolver partículas virais livremente dispersas por todo o núcleo. Em alguns núcleos, estas partículas achavam-se agrupadas na forma de cristais nos locais de ruptura da membrana nuclear. Quando isso ocorria, eram também encontradas no citoplasma.

Em 1981, Casas-Cordero *et al.*²², com o objetivo de definir a origem do coilócito em condilomas de cérvix humana, realizaram pesquisas por meio de estudo ultra-estrutural. Concluíram que as alterações ocorriam principalmente na área em volta do núcleo e, de início, nas células intermediárias, estendendo-se depois para as camadas mais superficiais. No começo do processo, as células envolvidas mostravam pequenas áreas perinucleares, com fino material granular, que pareciam resultar da lise da matriz citoplasmática, levando ao aparecimento de microvacúolos. Estes, gradualmente, aumentavam e se fundiam, terminando por formar uma grande zona clara. Com a evolução do processo, estas alterações atingiam até as células superficiais.

Esses mesmos autores apontaram que as organelas são deslocadas para o ectoplasma, onde se pode também encontrar grande quantidade de tonofilamentos, tornando-o mais eletrodense. Estas formações pareciam servir de sustentação para a célula. As alterações nucleares, por sua vez, eram mais tênues nas camadas profundas, encontrando-se geralmente, núcleos aumentados de tamanho, eucromáticos, com a possibilidade de binucleação. Ao se aproximar das camadas superficiais, as alterações tornavam-se bastante evidentes, podendo ocorrer picnose, condensação da cromatina em grânulos grosseiros, quase sempre fixados à membrana nuclear. A forma do núcleo com frequência era irregular.

Em 1981, Meisels *et al.*¹⁰ pesquisaram casos de infecção por HPV pela citologia, colposcopia, histologia, ultra-estrutura e teste de imunoperoxidase. Observaram que as alterações ocorridas nas células infectadas por este vírus podiam ser facilmente confundidas com o carcinoma escamoso invasivo, pelas semelhanças morfológicas

entre elas. O teste de imunoperoxidase foi positivo em 9,1% de casos, significando presença de antígeno HPV no núcleo. Estes dados sugeriram uma provável progressão para lesões cervicais mais avançadas. Concluíram que a presença de condiloma atípico determina um grupo especial de alto risco para evolução maligna, devendo imediatamente ser submetido a exames de colposcopia, biópsia e tratamento.

Além da microscopia eletrônica, as reações de PAS, SUDAM e ADAMS (imunohistoquímica) poderiam avaliar na prática diária a diferenciação dos pseudo-coilócitos que, como observaram De Deus¹² e Miranda¹³, são bastante confundidos com as alterações provocadas pelo HPV. Nos pseudo-coilócitos, estas reações provavelmente seriam positivas na região do halo perinuclear.

O halo perinuclear desaparece nos casos de transformação maligna, o que pode ocorrer pelo fato do vírus estar incorporado ao genoma celular. Este fato provoca grande desajuste nos mecanismos de controle do ciclo celular, que ocasiona várias alterações na estrutura da célula.

Nas análises dos coilócitos com o microscópio eletrônico, os resultados confirmaram as pesquisas de vários outros autores. Isto é, o halo claro em volta do núcleo das células coilocitóticas é, basicamente, uma região destituída de organelas o que, à luz da microscopia eletrônica, se trata de um espaço vazio. Na tentativa de se elucidar com maior precisão o que haveria neste espaço, utilizaram-se as reações de imunohistoquímica de PAS, SUDAM e ADAMS para detecção respectivamente de glicose, lipídeos e proteínas. Os resultados obtidos em todas as reações foram negativos, confirmando o que se havia suposto com os obtidos na microscopia eletrônica.

A literatura não dispõe de trabalhos relacionando o coilócito com reações de PAS, SUDAM e ADAMS, deixando-se limitados, sem se poder fazer comparações com as conclusões obtidas neste estudo. A pesquisa que fez alguma consideração sobre isto foi a de Girolami¹⁷, que comparou o halo perinuclear dos processos inflamatórios com a atipia coilocitótica do HPV, utilizando várias técnicas de coloração e reações de imunohistoquímica. Uma das reações empregadas foi a do PAS, cujos resultados foram negativos na zona clara perinuclear, tanto para atipia coilocitótica, quanto para os processos inflamatórios. Obteve-se resultado semelhante no que diz respeito ao coilócito.

No espaço em torno do núcleo, este estudo não observou organelas citoplasmáticas. As reações imunohistoquímicas de PAS, SUDAM e ADAMS tiveram resultados negativos, levando-se a supor ser este um espaço vazio. Há, no entanto, que se levar em consideração a possibilidade de estar preenchido por um elemento que não foi detectado pelas técnicas de microscopia eletrônica e nem pelas reações imunohistoquímicas.

As reações imunohistoquímicas poderiam facilitar a diferenciação entre os HPVs de baixo e de alto risco, uma vez que, sendo negativas na região do halo perinuclear e positivas nas demais regiões, estabeleceriam os nítidos limites do halo, podendo medir o seu tamanho o que, eventualmente, poderia servir como elemento diferencial entre os diversos tipos de HPV.

Este trabalho permitiu considerar que a zona clara perinuclear encontrada nas células coilocitóticas é alteração provocada pelo efeito citopático viral do HPV, caracterizado por uma área clara, de limites nítidos e bem definidos, destituída de substâncias como

glicose, lipídeo e proteína, com a impressão de ser uma cavidade em torno do núcleo, ou seja, um espaço “vazio”. Fica claro que esta alteração deve ser acompanhada também por anormalidades citoplasmáticas e nucleares para ser diagnosticada como decorrente da infecção pelo HPV.

Endereço para correspondência

Naira Maria Codá dos Santos
Avenida Conselheiro Rodrigues Alves, 649/81 – Vila Mariana
CEP 04014-011 – São Paulo (SP)
E-mail: naicoda@yahoo.com.br

Referências bibliográficas

1. Griffiths M. Nuns, virgins and spinsters. Rigoni-stern and cervical cancer revisited. *Br J Gynecol* 1991;98:797-802.
2. Rawls WE, Lavery C, Marrett LD, *et al.* Comparison of risk factors for cervical cancer in different populations. *Int J Cancer* 1986;37:537-46.
3. Aleixo Neto A. Aspectos epidemiológicos do Câncer Cervical. *Rev Saúde Públ* 1991;25:326-33.
4. Meisels A, Ray M. Condilomatous lesions of the cervix: cytologic, colposcopic and histopathologic study. *Acta Cytol* 1977;21:379-90.
5. Zur Hausen H. Human papillomavirus and their possible role in squamous cells carcinomas. *Current topics. Microbiol Immunol* 1977;78:1-30.
6. Franco EL. Cancer causes revisited: human papillomavirus and cervical neoplasia. *J Nat Cancer Inst* 1995;87:779-80.
7. Syrjänen KJ. Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade and type of the implicated human papillomavirus (HPV). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;65:45-53.
8. Crum CL, Nuovo GJ. Biology of papillomavirus. *Genital papillomavirus and related neoplasms.* New York, Raven Press, 10-35, 1991.
9. Shah KV. Biology of genital tract human papillomaviruses. *Urol Clin North Am* 1992;19:63-9.
10. Meisels A, Fortin M, Roy M, *et al.* Human papillomavirus infection of the cervix. The atypical condyloma. *Acta Cytol* 1981;25:7-16.
11. Koss LG, Durfee GR. Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix; cytologic and pathologic study of koilocytotic atypia. *Ann NY Acad Sci* 1956;63:1245-1261.
12. De Deus J, Focchi J, Stávale JN, *et al.* Histologic and biomolecular aspects of papillomatosis of the vulvar vestibule in relation to human papillomavirus. *Obstet Gynecol* 1995;86:758-763.
13. Miranda SMN. Coilocitose focal em colo uterino e vagina. Comparação da histopatologia com a biologia molecular para pesquisa do papilomavirus humano. Dissertação de mestrado EPM-UNIFESP, São Paulo, 1996, p. 67.
14. Doorbar J, Coneron I, Gallimore P. Sequence divergence yet conserved physical characteristics among the E4 proteins of cutaneous human papillomaviruses. *Virology* 1989;172:51-62.
15. Roberts S, Ashmole I, Rookes SM, *et al.* Mutational Analysis of Human Papillomavirus type 16 E1 ^ E4 protein shows that the C terminus is dispensable for keratin cytoskeleton association but is involved in inducing disruption of the keratin filaments. *J Virol* 1997;71:3554-62.
16. Gupta PK. Microbiology, inflammation and viral infections. In: BIBBO M. *Comprehensive Cytopathology.* 2ª ed., Philadelphia, WB Saunders Co., 1996. p. 115-152.
17. Girolami MD. Perinuclear halo versus koilocytotic atypia. *Obstet Gynecol* 1967;29:479-487.
18. Lancaster WD, Olson C. Animal papillomavirus. *Microbiol Vet* 1988;46:191-207.
19. Kovi JMD, Tillman RLM, Lee SMMD. Malignant transformation of condyloma acuminatum. A light microscopic and ultrastructural study. *Am J Clin Pathol* 1974;61:702-710.
20. Okagaki T, Clark BA, Brooker DC, *et al.* Koilocytosis in Dysplastic and Reactive Cervical Squamous Epithelium on Ultrastructural Study. *Acta Cytol* 1978;22:95-98.
21. Morin C, Meisels A. Human papillomavirus infection of the uterine cervix. *Acta Cytol* 1980;24:82-84.
22. Casas-Cordero M, Morin C, Roy M, *et al.* Origin of the koilocyte in condylomata of the human cervix. *Acta Cytol* 1981;25:383-92.

Tumor de Büschke-Löwenstein

Büschke-Löwenstein Tumor

Cíntia Irene Parellada

Resumo

O tumor de Büschke-Löwenstein, também denominado de condiloma gigante, é uma entidade anogenital intermediária entre o condiloma acuminado simples e o carcinoma de células escamosas. Distinguindo-se do condiloma acuminado simples devido ao seu caráter exofítico, destrutivo e infiltrativo profundo nos tecidos e diferencia-se do carcinoma verdadeiro pela ausência de metástases. A maioria dos tumores de Büschke-Löwenstein está relacionada ao HPV de baixo risco oncogênico (HPV 6 e 11). Foco de invasão pode ser observado em até 50% dos casos e carcinoma *in situ* em 8%. Devido ao seu crescimento indolente e alta recorrência local em até 80%, este tumor possui alta morbimortalidade devido à doença local agressiva, infecção e sangramento. A lesão, clinicamente indistinguível de malignidade, é histologicamente benigna. A histologia do tumor de Büschke-Löwenstein é similar ao do condiloma acuminado. A melhor opção de tratamento depende de fatores como localização, tamanho e extensão do tumor. Na maioria dos casos, a excisão local é o tratamento de escolha, especialmente porque permite exame histológico completo do tumor, possibilitando o diagnóstico de foco de câncer invasor, o que demandaria terapia mais agressiva.

Palavras-chave: Infecções por Papillomavirus; Doenças da Vulva; Condiloma Acuminado; Carcinoma de Células Escamosas.

Summary

Büschke-Löwenstein tumor, also called giant condyloma acuminatum, is an intermediate anogenital entity between simple condyloma acuminatum and squamous cell carcinoma. It distinguishes from the simple condyloma acuminatum due to its exophytic, destructive and deep infiltration characteristics on the tissues and it differentiates from the real carcinoma due to its absence of metastasis. The majority of Büschke-Löwenstein tumors is related to low risk oncogenic HPV (HPV 6 and 11). The invasion focus can be observed up to 50% of the cases and in situ carcinoma in 8%. Due to its indolent growth and high recurrence rate up to 80%, this tumor has high casualties since the disease has aggressive local growth, infection and bleeding. This lesion, clinically undistinguishable of malignance, has a benign histology. The tumor histology is similar to condyloma acuminatum. The best treatment option depends on factors as localization,

Doutora pelo Departamento de Obstetria e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

size and tumor extension. In the majority of the cases, the surgical excision is the treatment of choice, mainly because it permits complete histological examination of the tumor and it becomes easier to make the diagnosis of the invasion focus, what demands more aggressive therapy.

Key words: Papillomavirus Infections; Vulvar Diseases; Condylomata Acuminata; Carcinoma, Squamous Cell..

Introdução

O tumor de Büschke-Löwenstein, também denominado de condiloma gigante, corresponde à entidade anogenital intermediária entre o condiloma acuminado simples e o carcinoma de células escamosas. Distingue do condiloma acuminado simples devido ao seu caráter exofítico, destrutivo e infiltrativo profundo nos tecidos e diferencia-se do carcinoma verdadeiro pela ausência de metástases.

Apesar de alguns pesquisadores o considerarem como uma doença à parte ou como um processo contínuo entre o condiloma acuminado e o carcinoma verrucoso, para outros autores, o tumor de Büschke-Löwenstein é mais bem definido como um tipo de carcinoma verrucoso bem diferenciado e de baixo grau da mucosa anogenital¹.

Histórico

O primeiro relato dessa patologia data de 1896, quando Abraham Büschke descreveu dois casos de verugas de pênis com comportamento invasivo². Em 1925, Büschke e seu assistente Löwenstein publicaram maiores informações sobre esta patologia que se assemelhava ao condiloma, porém era caracterizada por invasão local, crescimento rápido e ausência de metástases³. Büschke e Löwenstein acreditavam que estes tumores eram restritos ao homem, porém anos mais tarde se confirmou sua presença também em mulheres.

O conceito clínico-patológico de carcinoma verrucoso se originou em 1948, quando Lauren V. Ackerman descreveu neoplasias similares na cavidade oral de 31 pacientes. Ele utilizou este termo para denotar o conceito de um carcinoma de células escamosas de baixo grau, localmente agressivo, exofítico e com pouco potencial metastático⁴.

Classificação

O carcinoma verrucoso da pele e mucosa é um carcinoma de células escamosas de baixo grau incomum, caracterizado clinicamente por tumor de grande dimensão com aparência verrucosa, de crescimento lento, indolente e com baixa incidência de metástases. Este tipo de tumor ocorre predominantemente em três locais: orofaringe, genitália e planta do pé. Entretanto, ele pode ocorrer em qualquer lugar da pele.

Por existirem quatro diferentes tipos de manifestações clínico-patológicas, os mesmos são conhecidos por vários nomes, geralmente relacionados ao local anatômico¹:

- Trato Genital: condiloma acuminado gigante, condiloma maligno gigante, tumor de Büschke-Löwenstein e carcinoma verrucoso da mucosa anogenital.

- Cavidade oral e trato aerodigestivo: Tumor de Ackerman, carcinoma verrucoso de Ackerman e papilomatose florida oral.
- Palmoplantar: epiteloma cuniculado e carcinoma cuniculado.
- Cutâneo: papiloma cutâneo gigante e papilomatose da cútis.

Etiologia

A maioria dos tumores de Büschke-Löwenstein está associada à presença de HPV de baixo risco oncogênico (HPV 6 e 11) e muito raramente ao HPV 16 e 18. Co-fatores que aumentam a possibilidade de desenvolvimento do condiloma acuminado são numerosos: parceiros sexuais, higiene precária, depressão do sistema imune, HIV, fumo, infecções anaeróbias, entre outros⁵.

Epidemiologia

A incidência do tumor de Büschke-Löwenstein é difícil de estimar devido à dificuldade de diferenciá-lo do condiloma acuminado extenso ou do carcinoma de células escamosas bem diferenciado. Entretanto, sua distinção deste último é particularmente importante devido ao comportamento biológico destes dois tipos de carcinoma de células escamosas serem muito diferentes⁶.

O Tumor de Büschke-Löwenstein acomete homens e mulheres na proporção de 2,7:1. Em indivíduos na faixa etária inferior a 50 anos, esta taxa está aumentada para 3,5:1. A média etária de apresentação é de 43,9 anos (42,9 em homens e 46,6 em mulheres). Este tipo de tumor tende a ocorrer em homens não circuncidados, correspondendo de 5 a 24% dos cânceres penianos. Na população feminina, este tumor ocorre mais raramente e afeta frequentemente a região anogenital, podendo se propagar também para região vulvar, vaginal, reto e bexiga. Tumores de bexiga são incomuns, sendo frequentemente associados com esquistossomose de bexiga.

História clínica

As lesões iniciam-se como crescimentos verrucosos, que gradualmente tornam-se nodulares e penetram o tecido subjacente. Finalmente, a lesão assume aparência de condilomatose exuberante anogenital, podendo ocorrer destruição anatômica pelo tecido tumoral e subsequente formação de fístulas, abscessos e ulcerações. Quando existe a formação de fístulas, abscessos e ulcerações, é comum odor desagradável e aumento dos linfonodos regionais, devido a infecção secundária. A lesão é clinicamente indistinguível de malignidade devido a extensão e infiltração da massa anogenital. Diferindo dos demais tumores malignos, o tumor de Büschke-Löwenstein comprime e desloca profundamente os tecidos, devido predominantemente ao seu crescimento descendente do que pelo seu comportamento infiltrativo e metastático⁵.

Os sintomas mais comuns na apresentação são massa perianal (47%), dor (32%), abscesso ou fístula (32%) e

sangramento (18%). Foco de invasão pode ser observado em até 50% dos casos e carcinoma *in situ* em 8%. Estes focos de invasão são de significado incerto e não parecem estar relacionados à recorrência. Este tumor raramente dá metástase e, quando presente, associa-se a tumor de pleomorfismo mais alto e a microinvasão. Devido ao seu crescimento indolente e alta recorrência local em até 80%, este tumor possui alta morbimortalidade devido à doença local agressiva, infecção e sangramento. A letalidade pode chegar a 20%. Uma análise retrospectiva de 42 casos de tumor de Büschke-Löwenstein mostrou que o tempo médio de doença é maior em pacientes com recorrências no que naqueles sem recorrências (9,6 anos vs 2,8 anos). O número médio de recorrências foi dois e o intervalo médio de tempo antes da primeira recorrência foi de 10 meses⁷.

Diagnóstico

A lesão, clinicamente indistinguível de malignidade, é histologicamente benigna. A histologia do tumor de Büschke-Löwenstein é similar ao do condiloma acuminado. A maior diferença entre o condiloma acuminado simples e o tumor de Büschke-Löwenstein é que, independente do tamanho que o condiloma acuminado simples tem, o primeiro é sempre superficial. A histologia mostra hiperplasia epidermal massiva, hiperqueratose e paraqueratose principalmente no componente exofítico. Vacuolização granular está presente e queratinócitos individuais têm citoplasma largo e núcleo com nucleolismo proeminente. Microscopicamente, o espécime geralmente mostra presença de células coilocitóticas e ninhos celulares hiperqueratóticos largos que propagam profundamente para dentro do estroma subjacente. É importante a realização de biópsia profunda em diferentes pontos do tecido infectado ao invés de biópsia superficial para poder identificar estas alterações e realizar o diagnóstico correto do tumor de Büschke-Löwenstein.

Diagnóstico diferencial

A grande maioria dos tumores de Büschke-Löwenstein recebe falso diagnóstico clínico de condiloma acuminado ou carcinoma de células escamosas. Eventualmente, outras patologias devem ser consideradas: queratose seborréica gigante, doença de Bowen, carcinoma de células basais, melanoma e doença de Hodgkin cutânea¹.

Tratamento

A melhor opção de tratamento depende de fatores como localização, tamanho e extensão do tumor. Se o tumor de Büschke-Löwenstein não é apropriadamente tratado, pode ocorrer crescimento expansivo persistente e a doença ser fatal através da extensão direta para órgãos pélvicos. Tratamento apropriado do tumor de Büschke-Löwenstein fornece bom prognóstico e baixa taxa de

recorrência. O emprego de tomografia computadorizada e ressonância magnética podem ser úteis para definir a localização exata, extensão das lesões e possível comprometimento de estruturas vizinhas⁸.

Existe consenso de que a utilização de tratamento combinado é mais eficiente. Devem-se reservar os tratamentos conservadores para lesões pequenas e sem invasão de estruturas vizinhas, o que não é a apresentação mais comum do tumor de Büschke-Löwenstein.

Entre as terapêuticas utilizadas no tratamento do tumor de Büschke-Löwenstein pode-se citar:

Excisão local: é o tratamento de escolha, especialmente porque permite exame histológico completo do tumor, rastreamento de áreas de carcinoma de células escamosas francamente invasivas que podem demandar terapia mais agressiva. Excisão cirúrgica conservadora é freqüentemente empregada⁹. Em alguns casos, é necessária a ressecção da uretra, ânus, reto, sigmóide, vagina, bem como dos linfonodos regionais e em casos extremos reconstrução da pelve após a retirada da massa tumoral.

Criocirurgia e eletrocoagulação: podem ser empregadas em lesões pequenas¹⁰.

Polifilina, ácido tricloroacético e 5-fluorouracil tópico: como método isolado não tem valor terapêutico devido à grande extensão deste tumor. Podem ser usados em associação a procedimentos cirúrgicos, radio e quimioterápicos ou para controle de recidivas.

Laserterapia: Traz alguns benefícios como melhor hemostasia, menor destruição do tecido subjacente e menor grau de cicatriz¹¹.

Imunoterapia (interferon, imiquimode e vacina): as vacinas estão mostrando resultados animadores, que indica que talvez futuramente seja o melhor método de profilaxia das infecções por HPV. O interferon e o imiquimode tópico utilizados em associação a outras terapias mostram decréscimo considerável das taxas de recorrência¹². Heinzerling *et al.*¹³ relatam regressão tumoral importante utilizando imiquimode tópico diariamente e deixado por 12 h.

Radioterapia: utilizada na existência de malignização e em casos recidivantes. O efeito da radioterapia neste tipo de tumor é controverso, alguns autores sugerem que o comportamento tumoral torna-se mais agressivo e existe tendência a metastização para linfonodos regionais após emprego da radioterapia¹⁴.

Quimioterapia: é efetiva em adição à excisão cirúrgica ou como tratamento da recorrência.

Endereço para correspondência

Cíntia Irene Parellada
Rua Dr. Pinto Ferraz 115, apto. 24
CEP 04117-040 – São Paulo (SP)
Tel.: (11) 5574-0532
E-mail: parellada@uol.com.br

Referências bibliográficas

1. Schwartz RA. Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1995 Jan;32(1):1-21; quiz 22-4.
2. Buschke A. Condyloma acuminata. In: Neisser A, ed. *Stereoscopischer Medicinischer Atlas*. Kassel, Germany: T Fischer, 1896: plate 61.
3. Buschke A, Loewenstein L. Über die Beziehungen von spitzen Kondylomen zu Karzinomen des Penis. *Dtsch Med Wochenschr* 1932;58:809-10.
4. Ackerman LV. Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Surgery* 1948;23:670-8.
5. Grussendorf-Conen EI. Anogenital premalignant and malignant tumors (including Buschke-Lowenstein tumors). *Clin Dermatol* 1997 May-Jun;15(3):377-88.
6. Antony FC, Ardern-Jones M, Evans AV, *et al*. Giant condyloma of Buschke-Lowenstein in association with erythroderma. *Clin Exp Dermatol* 2003 Jan;28(1):46-9.
7. Chu QD, Vezeridis MP, Libbey NP, *et al*. Giant condyloma acuminatum (Buschke-Lowenstein tumor) of the anorectal and perianal regions. Analysis of 42 cases. *Dis Colon Rectum* 1994 Sep;37(9):950-7.
8. Balthazar EJ, Streiter M, Megibow AJ. Anorectal giant condyloma acuminatum (Buschke-Lowenstein tumor): CT and radiographic manifestations. *Radiology* 1984;150:651-3.
9. Parise P, Sarzo G, Finco C, *et al*. Giant condyloma acuminatum of the anorectum (Buschke-Lowenstein tumour): a case report of conservative surgery. *Chir Ital* 2004 Jan-Feb;56(1):157-61.
10. Renzi A, Bruscianno L, Giordano P, *et al*. Buschke-Lowenstein tumor. Successful treatment by surgical electrocautery excision alone: a case report. *Chir Ital* 2004 Mar-Apr;56(2):297-300.
11. Frega A, Stentella P, Tinari A, *et al*. Giant condyloma acuminatum or Buschke-Lowenstein tumor: review of the literature and report of three cases treated by CO2 laser surgery. A long-term follow-up. *Anticancer Res* 2002 Mar-Apr;22(2B):1201-4.
12. Holbe HC, Lange-Ionescu S, Frosch PJ, *et al*. Condylomata acuminata gigantea. Surgical and combined immunomodulatory therapy. *Hautarzt* 2004 Nov;55(11):1064-6.
13. Heinzerling LM, Kempf W, Kamarashev J, *et al*. Treatment of verrucous carcinoma with imiquimod and CO2 laser ablation. *Dermatology* 2003;207(1):119-22.
14. Benchekroun A, Nouini Y, Zennoud M, *et al*. Verrucous carcinoma and Buschke-Lowenstein tumors: apropos of 2 cases. *Ann Urol (Paris)* 2002 Jul;36(4):286-9.

Líquen escleroso vulvar com fusão labial total e retenção urinária

Vulvar lichen sclerosus causing labial fusion and distal urinary tract obstruction

Eduardo Cunha da Fonseca¹
Adriana Coelho da Silveira Rezende²
Ana Paula Reiss de Araújo Dias Gomes³
Wanessa Camara de Rezende Zech Coelho⁴
João Oscar de Almeida Falcão Junior⁵
Flávio Santos Vasconcelos Barros⁶
Romeu Morato de Oliveira Batista⁷

Resumo

O líquen escleroso vulvar é doença inflamatória crônica, rara e provavelmente associada com auto-imunidade. A doença cursa com prurido, atrofia cutânea e distorção da arquitetura vulvar. Há discreto aumento do risco de desenvolvimento do câncer vulvar. O tratamento é eminentemente clínico e se baseia no uso de potentes esteróides tópicos. A cirurgia é reservada para minorar as lesões cicatriciais graves ou para o tratamento de malignidade associada. Os autores relatam caso de paciente acometida pela doença, com fusão labial total, levando à obstrução distal do trato urinário e necessitando de tratamento cirúrgico.

Palavras-chave: Líquen escleroso. Doenças da vulva. Prurido vulvar. Complicações.

Summary

The vulvar lichen sclerosus is an uncommon chronic inflammatory disease, probably linked with autoimmunity. It causes pruritus, skin atrophy and vulvar architectural distortion. There is a little increased risk of developing vulvar cancer. The treatment is essentially clinical and based on potent topical corticosteroids. The surgery may be used to relieve the effects of the scarring or to treat associated malignancy. The authors reported a case of a patient affected by vulvar lichen sclerosus causing distal urinary tract obstruction leading to surgical treatment.

Keywords: Lichen sclerosus. Vulvar diseases. Pruritus vulvae. Complications.

Introdução

O líquen escleroso vulvar foi descrito inicialmente por Hallopeau em 1887¹. Posteriormente, a doença recebeu vários outras denominações, tais como craurose vulvar, vulvite leucoplásica, distrofia vulvar e líquen esclero-atrófico.

Em 1989, a Sociedade Internacional para o Estudo das Doenças Vulvovaginais (ISSVD) dividiu as doenças epiteliais não neoplásicas da vulva em três categorias²:

- Hiperplasia das células escamosas
- Líquen escleroso
- Outras dermatoses

Desde então os outros nomes foram abandonados e a doença denominada simplesmente de líquen

¹Médico ginecologista e obstetra do Hospital Mater Dei – Belo Horizonte (MG), professor auxiliar de Ginecologia da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG) e mestre em Ginecologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

²Médica ginecologista, obstetra e mastologista do Hospital Mater Dei

³Médica ginecologista, obstetra e mastologista do Hospital Mater Dei

^{4,5,6,7}Médica(o) ginecologista e obstetra do Hospital Mater Dei e do Hospital Universitário São José da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG), Belo Horizonte (MG)

escleroso³. A sua incidência é desconhecida, porém sabe-se que as mulheres são mais frequentemente atingidas do que os homens na proporção de 10 para 1^{3,4}. Embora possa ocorrer em qualquer idade, é mais comum na quinta e sexta décadas, sugerindo alguma relação com déficit estrogênico^{4,5}. Entretanto, não há melhora do quadro com uso de estrogênio tópico ou sistêmico^{3,4}. Trata-se de doença inflamatória crônica que pode envolver qualquer sítio cutâneo corporal, mas com predileção pela área anogenital e raramente atingindo a mucosa oral⁴. A vulva e o períneo apresentam a pele pálida, brilhante, atrofica, delgada e com um enrugamento semelhante a “papel de cigarro”^{3,4}. Podem ocorrer escoriações, erosões e fissuras, com ou sem infecção secundária³. Prurido intenso e intratável é uma queixa comum embora algumas pacientes sejam assintomáticas⁴.

O processo cicatricial pode cursar com perda do tecido dos pequenos lábios e do clitóris ocasionando a formação de aderências vulvares, atrofia labial, sepultamento do clitóris e estenose do intróito vaginal⁴. Em casos extremos pode haver fusão labial total impossibilitando o coito e com conseqüente retenção urinária³. Embora incomum, o líquen escleroso não pode ser descartado nos casos de fusão labial em crianças⁶.

As lesões extragenitais podem ocorrer na região interna das coxas, mamas, pescoço, ombros e pulsos⁴. Nos homens a doença acomete principalmente a glândula do pênis e o prepúcio⁴. A etiologia da doença é desconhecida embora se suponha uma causa auto-imune^{3,4}. Relata-se uma associação entre o líquen escleroso e o carcinoma de células escamosas vulvar. O risco de paciente com líquen escleroso desenvolver o câncer vulvar varia de 3-6%^{3,4,7}.

O diagnóstico é feito através de biópsia da lesão, o que também permite excluir malignidade associada^{3,4}. Os achados histológicos típicos são a epiderme delgada geralmente com hiperqueratose e a hialinização da derme^{3,4}.



Figura 1. Fusão labial com encapsulamento de clitóris e apagamento de pequenos lábios

O tratamento tópico com testosterona foi descrito em 1945 e mantido como padrão por vários anos⁸. Estudos recentes mostraram que a testosterona funciona mais como um emoliente e seu uso deve ser preterido pelos esteróides tópicos de alta potência^{3,4,8,9,10}. Os esteróides de alta potência mais utilizados são o propionato de clobetasol e dipropionato de betametasona. O tratamento apresenta bons resultados com mínimos efeitos colaterais, como rash vulvar, eritema e escoriações^{3,9}. À medida que ocorra melhora da doença deve-se reduzir, gradualmente, a frequência da aplicação dos esteróides para a menor possível, sem causar recidivas^{3,9}.

O tratamento cirúrgico é reservado para as complicações como lesões cicatriciais graves ou nos casos de malignização^{3,4}.

Relato do caso

JGS, 52 anos, branca, do lar, G0P0, menopausada há 9 anos (após ooforectomia bilateral por “cistos de ovário”) e não usuária de TH. Nunca teve atividade sexual.

Queixava-se de “infecção urinária e fechamento vaginal”. Há 5 anos apresentava dificuldade para urinar e prurido vulvo-vaginal, o que levou a procurar vários serviços onde foi diagnosticada e tratada infecção urinária. Negava corrimentos vaginais ou outros sintomas urinários associados.

O exame físico mostrou vulva atrofica, lívida, com perda de substância do prepúcio do clitóris e pequenos lábios, além de fusão total dos pequenos lábios (Figura 1). Com a manobra de Valsalva percebia-se a saída de gota de urina por orifício de cerca de 1 mm, exatamente na provável região de fusão medial dos pequenos lábios (Figura 2). Vulvoscopia após 5 min de aplicação de ácido acético a 5% negativa. Teste de Collins negativo.

O diagnóstico clínico inicial foi líquen escleroso levando à obstrução distal do trato urinário. Foi realizada biópsia vulvar e solicitada ultra-sonografia das vias



Figura 2. Orifício de drenagem de urina (ao lado da pinça)

urinárias. O exame histológico confirmou o diagnóstico clínico de líquen escleroso. Foi prescrito o uso de pomada de propionato de clobetasol 2 vezes ao dia.

No retorno, após cerca de 6 semanas do uso do propionato de clobetasol, houve melhora acentuada do prurido, mas sem qualquer melhora da fusão labial. A ultra-sonografia das vias urinárias mostrou a presença de resíduo vesical pós-miccional (239 mL), mas sem causar refluxo ureteral ou hidronefrose. Foi proposto tratamento cirúrgico para a fusão labial e orientada a usar a pomada de propionato de clobetasol 1 vez ao dia.

Foi realizada a correção cirúrgica da fusão labial, não se constatando alterações do meato uretral ou intróito vaginal, evoluindo bem no pós-operatório. A urocultura colhida não mostrou crescimento bacteriano.

Discussão

O líquen escleroso é patologia relativamente desconhecida, o que costuma ocasionar diagnóstico e tratamento tardios. Infelizmente, quanto mais se atrasa o diagnóstico, maior é a chance de a doença evoluir com lesões cicatriciais

graves. O uso de esteróides tópicos evita a formação de lesões cicatriciais e, conseqüentemente, elimina a necessidade de tratamento cirúrgico. Além disso, o tratamento clínico alivia rapidamente o desconforto e prurido, melhorando muito a qualidade de vida da paciente.

Este caso foi relatado com o objetivo de se alertar para a necessidade do diagnóstico precoce e tratamento adequado e assim evitar a repetição de casos tão avançados da doença.

Também é importante frisar que estas pacientes devem ter seguimento a longo prazo visto existir baixo risco de malignização. Na presença de qualquer alteração das características da lesão está indicada nova biópsia para averiguação.

Endereço para correspondência

Eduardo Cunha da Fonseca

Rua Vinícius de Morais, 83, apto. 602 – Luxemburgo
CEP 30380-520 – Belo Horizonte (MG)

Tel.: (31) 3296-7635

E-mail: edu.fonseca@ig.com.br

Referências bibliográficas

1. Hallopeau H. Lichen plan et as forme atrophique. *Union Med Can* 1887;14:729-33.
2. Ridley CM, Frankman O, Jones ISC, *et al*. New nomenclature for vulvar disease: International Society for the Study of Vulvar Disease. *Human Pathology* 1989;20:495-50.
3. Neill SM. Líquen escleroso vulvar. In: Black MM, McKay M, Braude, editores. *Atlas Colorido e Texto de Dermatologia em Ginecologia e Obstetria*. 1ª ed. São Paulo: Editora Manole Ltda. 1997. p. 119-24.
4. Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *The Lancet* 1999;353:1777-83.
5. Marren P, Cherry C, Day A, *et al*. Lichen sclerosus: the patients, the hormonal influences and the disease impact. *Br J Dermatol* 1995;133(suppl 45):21(abstr).
6. Gibbon KL, Bewley AP, Salisbury JA. Labial fusion in children: a presenting feature of genital lichen sclerosus? *Pediatric Dermatology* 1999;16(5):388-91.
7. Rodke G, Friedrich EG, Wilkinson EJ. Malignant potential of mixed vulvar dysplasia (lichen sclerosus associated with squamous cell hyperplasia). *J Reprod Med* 1998;33:545-50.
8. Bornstein J, Heifetz S, Kellner Y, *et al*. Clobetasol dipropionate 0,05% versus testosterone propionate 2% topical application for severe vulvar lichen sclerosus. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(1):80-4.
9. Clark TJ, Etherington IJ, Luesley DM. Response of vulvar lichen sclerosus and squamous cell hyperplasia to graduated topical steroids. *J Reprod Med* 1999;44(11):958-62.
10. Sideri M, Orgaginoni M, Spinaci L, Ferrari A. Topical testosterone in the treatment of vulvar lichen sclerosus. *Int J Gynaecol Obstet* 1994;46:53-6.