

## VIII. ANEXOS

---

TABELA 1A - Avaliação dos sintomas antes e após o tratamento com o placebo (Graduação de 0 a 5 para avaliação dos sintomas).

CASO	TRATAMENTO	ANTES	APÓS	RESULTADO
1	PLACEBO	5	5	=
2	PLACEBO	2	1	+
3	PLACEBO	4	3	+
4	PLACEBO	1	0	+
5	PLACEBO	5	4	+
6	PLACEBO	0	0	=
7	PLACEBO	0	0	=
8	PLACEBO	3	3	=
9	PLACEBO	1	2	-
10	PLACEBO	4	4	=

0-ausência de sintomas; 1- sente ocasionalmente algum sintoma; 2- leve sintomatologia; 3-sintomas moderados; 4-sintomas graves, mas suportável; 5-sintomas graves e intoleráveis.

TABELA 1B - Avaliação dos sintomas antes e após o tratamento com o clobetasol (Graduação de 0 a 5 para avaliação dos sintomas).

CASO	TRATAMENTO	ANTES	APÓS	RESULTADO
11	CLOBETASOL	3	1	+
12	CLOBETASOL	2	1	+
13	CLOBETASOL	1	0	+
14	CLOBETASOL	1	0	+
15	CLOBETASOL	5	1	+
16	CLOBETASOL	4	2	+
17	CLOBETASOL	1	0	+
18	CLOBETASOL	3	0	+
19	CLOBETASOL	5	3	+
20	CLOBETASOL	4	0	+

0-ausência de sintomas; 1- sente ocasionalmente algum sintoma; 2-leve sintomatologia; 3-sintomas moderados; 4-sintomas graves, mas suportável; 5-sintomas graves e intoleráveis.

TABELA 1C - Avaliação dos sintomas antes e após o tratamento com a testosterona (Graduação de 0 a 5 para avaliação dos sintomas).

CASO	TRATAMENTO	ANTES	APÓS	RESULTADO
21	TESTOTERONA	3	3	=
22	TESTOTERONA	4	2	+
23	TESTOTERONA	5	4	+
24	TESTOTERONA	4	3	+
25	TESTOTERONA	3	3	=
26	TESTOTERONA	3	2	+
27	TESTOTERONA	1	0	+
28	TESTOTERONA	2	1	+
29	TESTOTERONA	2	0	+
30	TESTOTERONA	1	0	+

0-ausência de sintomas; 1- sente ocasionalmente algum sintoma; 2-leve sintomatologia; 3-sintomas moderados; 4-sintomas graves, mas suportável; 5-sintomas graves e intoleráveis.

TABELA 2 - Mulheres com líquen escleroso vulvar tratadas com clobetasol, testosterona e placebo, segundo a evolução do tratamento.

<b>Evolução</b>				
<b>Tratamento</b>	<b>Melhora</b>	<b>Não Melhora</b>	<b>Total</b>	<b>% Melhora</b>
<b>Placebo</b>	4	6	10	40,0%
<b>Clobetasol</b>	10	0	10	100,0%
<b>Testosterona</b>	8	2	10	80,0%
<b>Total</b>	22	8	30	73,30%

Teste do Quiquadrado

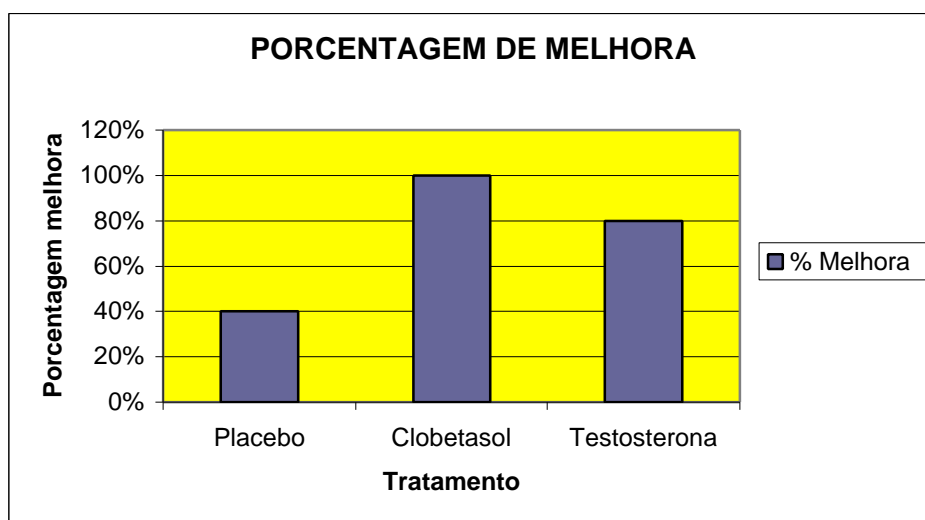
$X^2$  calculado =9,54 \*

$X^2$  crítico=5,99

( $P < 0,01$ )

Clobetasol e Testosterona > Placebo

GRÁFICO 1 - Mulheres com líquen escleroso vulvar tratadas com clobetasol, testosterona, e placebo segundo a evolução clínica do tratamento.



Teste do Quiquadrado

$X^2$  calculado = 9,54 \*

$X^2$  crítico = 5,99

( $p < 0,01$ )

Clobetasol e Testosterona > Placebo

QUADRO 1 - Identificação das 30 doentes quanto à idade, cor, menopausa e tempo de doença.

CASO	TRATAMENTO	IDADE (anos)	COR	MENOPAUSA	TEMPO DE DOENÇA (anos)
1	Placebo	81	Branca	Sim	20
2	Placebo	71	Branca	Sim	4
3	Placebo	59	Branca	Sim	4
4	Placebo	65	Branca	Sim	4
5	Placebo	62	Branca	Sim	5
6	Placebo	60	Branca	Sim	14
7	Placebo	78	Branca	Sim	1
8	Placebo	60	Branca	Sim	15
9	Placebo	53	Branca	Sim	1
10	Placebo	59	Não Branca	Sim	1
11	Clobetasol	68	Branca	Sim	3
12	Clobetasol	78	Branca	Sim	0,25
13	Clobetasol	68	Branca	Sim	2
14	Clobetasol	72	Não Branca	Sim	10
15	Clobetasol	55	Não Branca	Sim	3
16	Clobetasol	46	Não Branca	Não	4
17	Clobetasol	46	Não Branca	Não	1
18	Clobetasol	54	Branca	Sim	4
19	Clobetasol	61	Não Branca	Sim	10
20	Clobetasol	59	Não Branca	Sim	1
21	Testosterona	71	Branca	Sim	50
22	Testosterona	67	Não Branca	Sim	7
23	Testosterona	39	Não Branca	Não	8
24	Testosterona	76	Não Branca	Sim	23
25	Testosterona	62	Não Branca	Sim	6
26	Testosterona	73	Branca	Sim	31
27	Testosterona	59	Branca	Sim	2
29	Testosterona	63	Branca	Sim	9
28	Testosterona	59	Branca	Sim	1
30	Testosterona	48	Não Branca	Não	10
Média		62,4			8,5
Mediana		61,5			4

TABELA 3 - Mulheres com líquen escleroso vulvar tratadas com clobetasol, testosterona, e placebo durante 3 meses, segundo idade (anos) e tempo de doença (anos).

	Idade			Tempo de doença		
	Placebo	Clobetasol	Testosterona	Placebo	Clobetasol	Testosterona
	81	68	71	20	3	50
	71	78	67	4	0,25	7
	59	68	39	4	2	8
	65	72	76	4	10	23
	62	55	62	5	3	6
	60	46	73	14	4	31
	78	46	59	1	1	2
	60	54	63	15	4	9
	53	61	59	1	10	1
	59	59	48	1	1	10
Média	64,8	60,7	61,7	6,9	3,82	14,7
Mediana	61	60	62,5	4	3	8,5

Análise de variância, por postos, de Kruskal-Wallis

(Placebo x Clobetasol x Testosterona)

H crítico = 5,99

Idade

H calculado = 0,58

Não significante

Tempo de doença

H calculado = 4,97

Não significante

GRÁFICO 2 – Mulheres com líquen escleroso vulvar tratadas com clobetasol, testosterona e placebo, segundo mediana da Idade (anos).

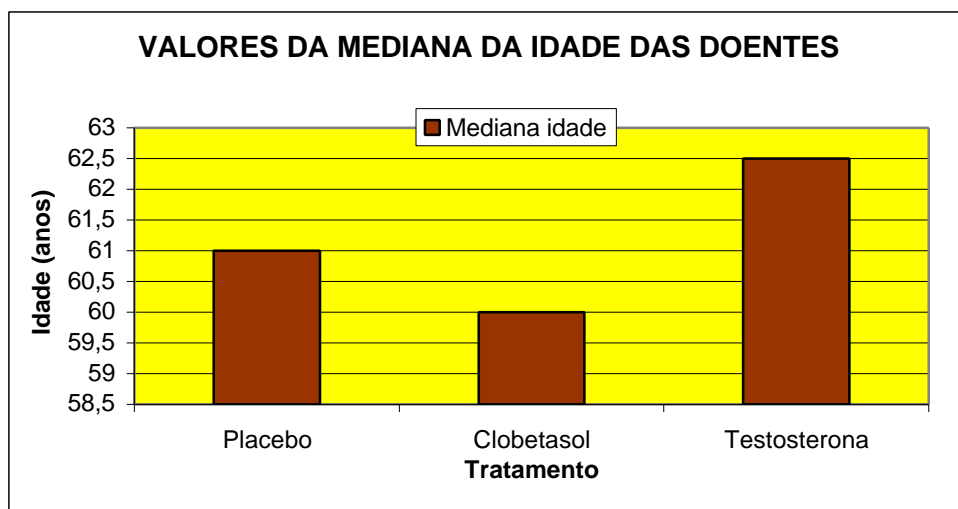
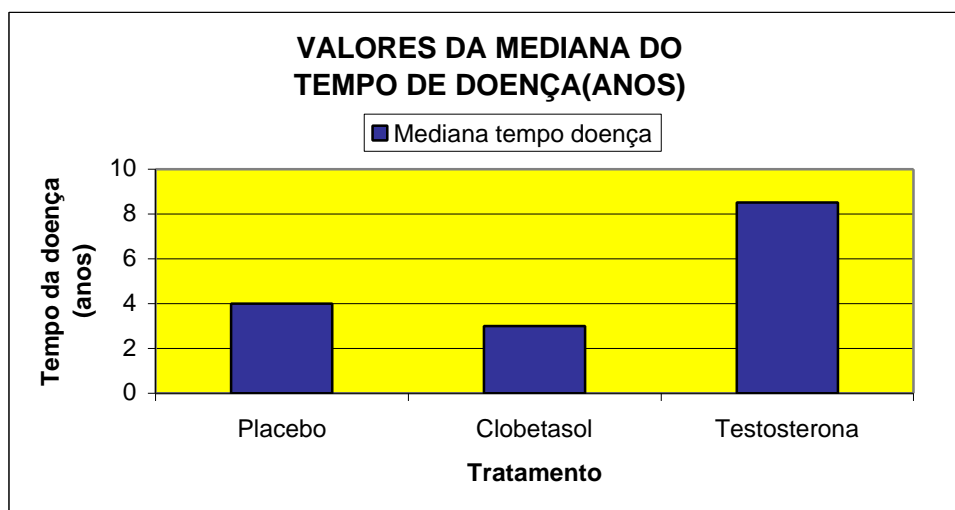


GRÁFICO 3 - Mulheres com líquen escleroso vulvar tratadas com clobetasol, testosterona e placebo, segundo mediana do tempo de doença (anos).



Análise de variância, por postos, de Kruskal-Wallis da idade  
(Placebo x Clobetasol x Testosterona)  
H crítico = 5,99

Idade

H calculado = 0,58

Não significante

Tempo de doença

H calculado = 4,97

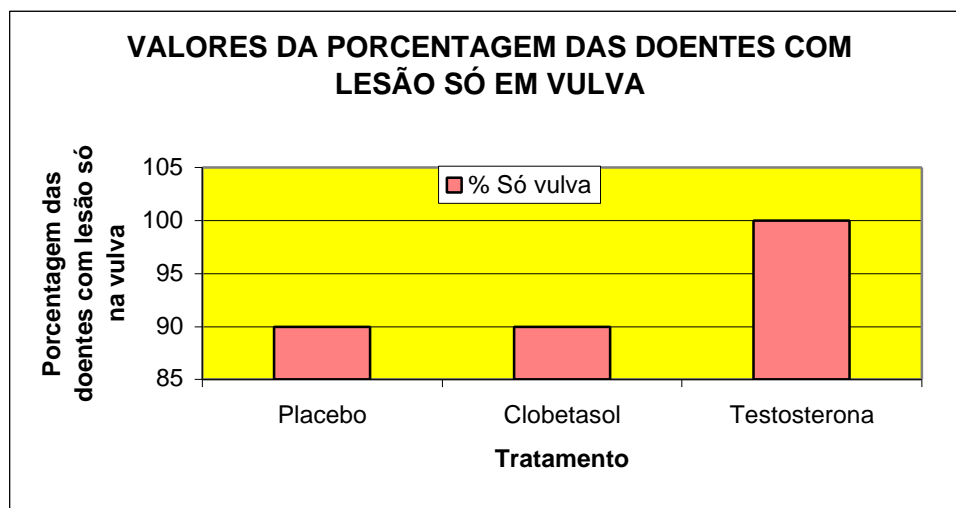
Não significante

QUADRO 2 – Tratamento, localização da lesão, doenças associadas e tratamentos anteriores.

<b>Caso</b>	<b>Tratamento</b>	<b>Localização da lesão</b>	<b>Doenças associadas</b>	<b>Tratamentos anteriores</b>
1	Placebo	Vulva	Hipertireidismo	-
2	Placebo	Vulva	-	-
3	Placebo	Vulva	Vitiligo	-
4	Placebo	Vulva	Vitiligo	-
5	Placebo	Vulva	Hipertireoidismo	-
6	Placebo	Infra mamária	-	-
7	Placebo	Vulva	-	-
8	Placebo	Vulva	-	-
9	Placebo	Vulva	Alopécia Areata	-
10	Placebo	Vulva		-
11	Clobetasol	Vulva	Diabetes	-
12	Clobetasol	Vulva	Alopécia Areata (Universal)	-
13	Clobetasol	Perna	-	Testosterona/prednicartrato
14	Clobetasol	Vulva	Alopécia Areata/Vitiligo	-
15	Clobetasol	Vulva		-
16	Clobetasol	Vulva	Alopécia Areata	-
17	Clobetasol	Vulva	-	-
18	Clobetasol	Vulva	-	-
19	Clobetasol	Vulva	Anemia Megalobástica	-
20	Clobetasol	Vulva	-	-
21	Testosterona	Vulva	Lupus Eritematoso	Vulvectomy
22	Testosterona	Vulva	Artrose	Clobetasol
23	Testosterona	Vulva	-	-
24	Testosterona	Vulva	-	-
25	Testosterona	Vulva	-	-
26	Testosterona	Vulva	-	-
27	Testosterona	Vulva	-	-
28	Testosterona	Vulva	Diabetes	-
28	Testosterona	Vulva	-	-
30	Testosterona	Vulva	Alopécia Areata	-

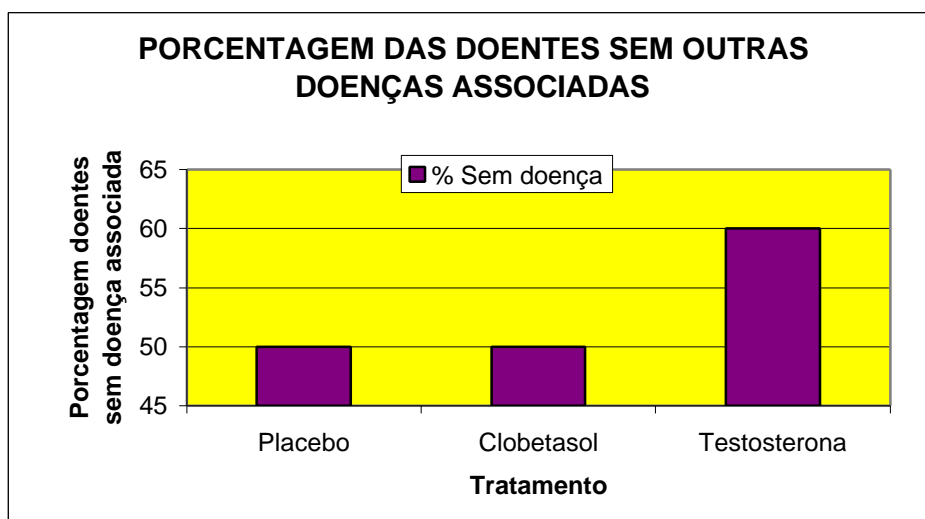


GRÁFICO 4 – Mulheres com líquen escleroso vulvar tratadas com clobetasol, testosterona e placebo, segundo a localização da doença.



Não analisável

GRÁFICO 5 - Mulheres com líquen escleroso vulvar tratadas com clobetasol, testosterona e placebo, segundo a porcentagem das doentes sem a presença de doenças associadas.



Teste do Quiquadrado

$X^2$  calculado = 0,26

$X^2$  crítico = 5,99 (não significativa)

TABELA 4 – Valores da porcentagem de área das células marcadas pelo Ki-67, em 5 campos estudados e valores das diferenças percentuais ( $\Delta$  %) calculados a partir dos períodos antes e após [(antes-após)/antesx100] nas mulheres com líquen escleroso vulvar tratadas com placebo, clobetasol e testosterona.

	Placebo			Clobetasol			Testosterona		
	Antes	Após	$\Delta$ %	Antes	Após	$\Delta$ %	Antes	Após	$\Delta$ %
	0,792	3,147	-297%	0,382	0,222	42%	0,064	0,046	28%
	0,085	0,463	-445%	0,113	0,110	3%	0,124	0,072	42%
	0,273	0,399	-46%	0,470	0,119	75%	0,469	0,259	45%
	0,188	0,208	-11%	0,005	0,000	100%	0,221	0,183	17%
	0,107	0,516	-382%	0,130	0,114	12%	0,080	0,061	24%
	0,403	0,240	40%	0,010	0,000	100%	0,310	0,232	25%
	0,045	0,002	96%	1,498	0,610	59%	0,128	0,138	-8%
	0,013	0,000	100%	0,230	0,154	33%	0,297	0,317	-7%
	0,055	0,288	-424%	0,465	0,268	42%	0,311	0,216	31%
	0,164	0,047	71%	0,277	0,174	37%	0,333	0,198	41%
Média	0,21	0,53	-129,80%	0,36	0,18	50,30%	0,23	0,17	23,80%
Mediana	0,14	0,26	-28,50%	0,25	0,14	42,00%	0,26	0,19	26,50%

#### Análise de variância, por postos, de Kruskal –Wallis

(Placebo x Clobetasol x Testosterona, Antes)

H calculado = 1,22

H crítico = 5,99

Não significativa

#### Teste de Wilcoxon

(Antes x Após)

T crítico=10

Placebo

T calculado = 14,00  
(Não significativa)

Clobetasol

T calculado = 0,00\* (p<0,01)  
Antes > Após

Testosterona

T calculado = 5,00\* (p<0,02)  
Antes > Após

#### Análise de variância, por postos, de Kruskal-Wallis

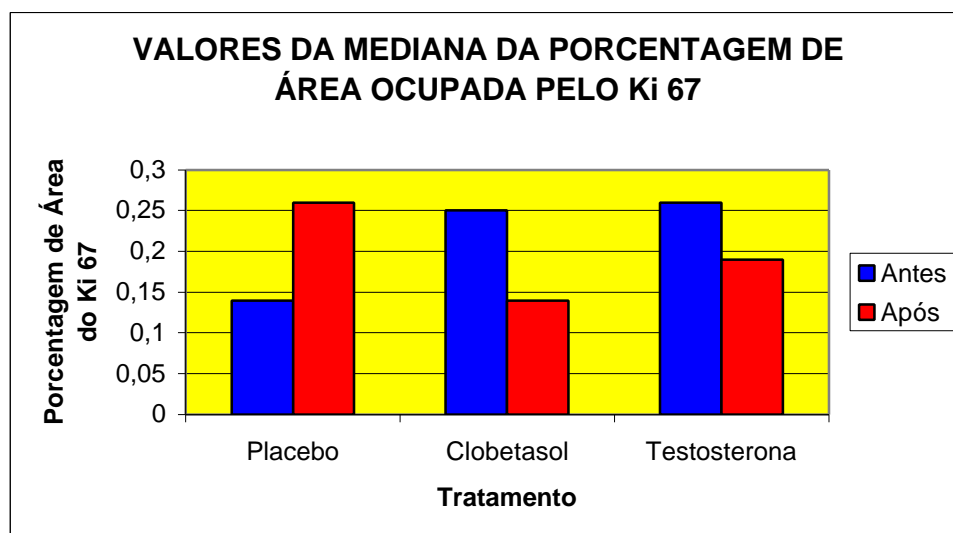
(Placebo x Clobetasol x Testosterona, para  $\Delta$ %)

H calculado = 4,61

H crítico = 5,99

Não significativa

GRÁFICO 6 – Valores da mediana da porcentagem de área ocupada pelo Ki-67 antes e após o tratamento das doentes com líquen escleroso vulvar.



### Teste de Wilcoxon

(Antes x Após)

T crítico = 10

Placebo

---

T calculado = 14,00  
(Não significante)

Clobetasol

---

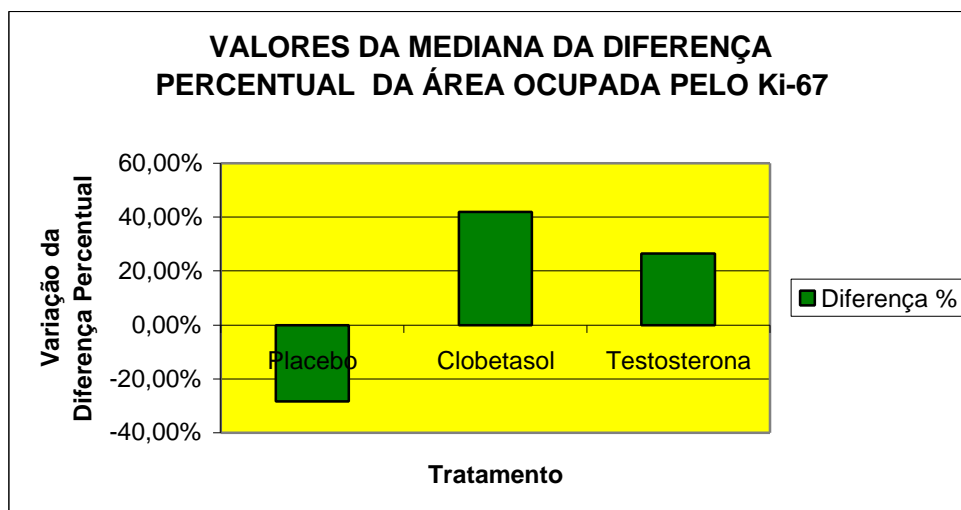
T calculado = 0,00\*  
( $p < 0,01$ )

Testosterona

---

T calculado = 5,00\*  
( $p < 0,02$ )

GRÁFICO 7 - Valores da mediana da diferença percentual ( $\Delta\%$ ) da área ocupada pelo Ki-67 nas mulheres com líquen escleroso vulvar com os tratamentos propostos.



#### Análise de variância, por postos, de Kruskal-Wallis

(Placebo x Clobetasol x Testosterona, para  $\Delta\%$ )

H calculado = 4,61

H crítico = 5,99

Não significativa

TABELA 5 - Valores da porcentagem de área das células marcadas pelo p53, em 5 campos estudados e valores das diferenças percentuais ( $\Delta\%$ ) calculados a partir dos períodos antes e após [(antes-após)/antesx100] nas mulheres com líquen escleroso vulvar tratadas com placebo, clobetasol e testosterona.

	Placebo			Clobetasol			Testosterona		
	Antes	Após	$\Delta\%$	Antes	Após	$\Delta\%$	Antes	Após	$\Delta\%$
	6,482	4,237	35%	2,935	1,973	33%	0,481	0,341	29%
	0,347	0,076	78%	1,999	1,191	40%	2,067	1,465	29%
	1,665	2,254	-35%	1,881	0,376	80%	1,008	0,342	66%
	0,935	1,578	-69%	0,015	0,004	73%	1,260	1,193	5%
	4,284	3,919	9%	0,200	0,007	97%	1,994	1,343	33%
	2,401	2,832	-18%	0,114	0,001	99%	0,676	0,425	37%
	0,259	0,330	-27%	3,347	1,079	68%	0,782	0,651	17%
	1,060	1,273	-20%	1,564	0,110	93%	0,767	0,693	10%
	1,169	1,062	9%	0,615	0,462	25%	0,419	0,330	21%
	1,251	0,920	26%	0,282	0,115	59%	0,748	0,334	55%
Média	1,99	1,85	-1,20%	1,30	0,53	66,70%	1,02	0,71	30,20%
Mediana	1,21	1,43	-4,50%	1,09	0,25	70,50%	0,77	0,54	29,00%

#### Análise de variância, por postos, de Kruskal –Wallis

(Placebo x Clobetasol x Testosterona, Antes)

H calculado = 1,31

H crítico = 5,99

Não significante

#### Teste de Wilcoxon

(Antes x Após)

T crítico=10

Placebo

T calculado = 27,00  
(Não significante)

Clobetasol

T calculado = 0,00\* (p<0,01)  
Antes > Após

Testosterona

T calculado = 0,00\* (p<0,01)  
Antes > Após

#### Análise de variância, por postos, de Kruskal-Wallis

(Placebo x Clobetasol x Testosterona, para  $\Delta\%$ )

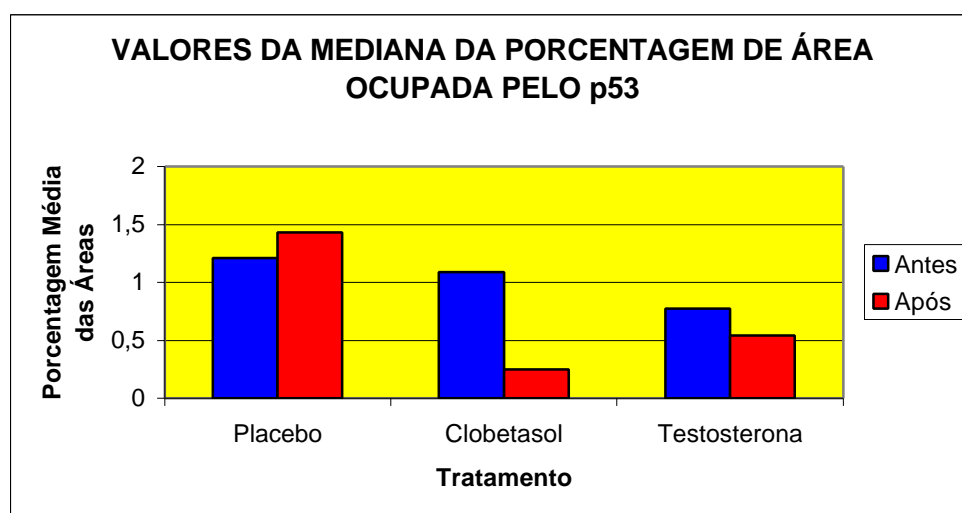
H calculado = 14,17\*

(p < 0,001)

H crítico = 5,99

Clobetasol > Placebo e Testosterona

GRÁFICO 8 – Valores da mediana da porcentagem de área ocupada pelo p53 antes e após o tratamento das doentes com líquen escleroso vulvar.



### Teste de Wilcoxon

(Antes x Após)

T crítico=10

Placebo

T calculado = 27,00

**(Não significante)**

Clobetasol

T calculado = 0,00\*

( $p < 0,01$ )

**Antes > Após**

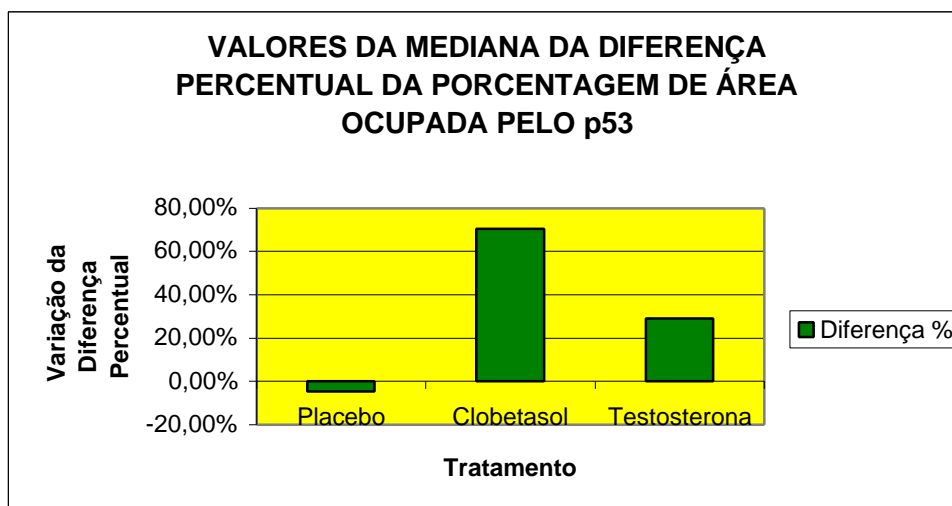
Testosterona

T calculado = 0,00\*

( $p < 0,01$ )

**Antes > Após**

GRÁFICO 9 - Valores da mediana da porcentagem da diferença percentual ( $\Delta\%$ ) do p53 nas mulheres com líquen escleroso vulvar com os tratamentos propostos.



### **Análise de variância, por postos, de Kruskal-Wallis**

(Placebo x Clobetasol x Testosterona, para  $\Delta\%$ )

H calculado = 14,17\*

( $p < 0,001$ )

H crítico = 5,99

Clobetasol > Placebo e Testosterona

PROTOCOLO DO ESTUDO DO LIQUEN ESCLEROSO VULVAR

NOME \_\_\_\_\_ PG \_\_\_\_\_  
 IDADE \_\_\_\_\_  
 ENDEREÇO: \_\_\_\_\_ CEP \_\_\_\_\_  
 TEL \_\_\_\_\_

casada solteira atividade sexual S N cor B N AM  
 QD \_\_\_\_\_ TEMPO: \_\_\_\_\_

SINTOMAS \_\_\_\_\_: S N INTENSIDADE: 1 2 3 4 5  
 lesão em outra parte corpo S N onde \_\_\_\_\_

ANTECEDENTE PESSOAL \_\_\_\_\_

DIABETES S N VITILIGO S N ALOP AREATA S N ANEMIA PERNICIOSA S N TIREOTOXICOSE  
 S N HIPOTIREOIDISMO S N

TRATO ANTERIOR \_\_\_\_\_ HÁ: \_\_\_\_\_

MENARCA: \_\_\_\_\_ DUM: \_\_\_\_\_ CICLO: \_\_\_\_\_  
 GESTA: \_\_\_\_\_ PARA: \_\_\_\_\_ CESÁRIA: \_\_\_\_\_ ABORTO: \_\_\_\_\_  
 MENOPAUSA \_\_\_\_\_ HÁ \_\_\_\_\_

EXAME CLÍNICO \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

EXAME ESPECIAL: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

HISTOLOGIA: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

TRATAMENTO: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

APÓS TRATAMENTO CLÍNICA: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

APÓS TRATAMENTO HISTOLOGIA \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

SINTOMAS: 0 1 2 3 4 5  
 valor de 0 a 5 para avaliação dos sintomas sentidos pela paciente

**SINTOMAS**

ANTES	APÓS

0-ausência de sintomas1- sente ocasionalmente algum sintoma2-leve sintomatologia3-sintomas moderados 4-sintomas graves, mas suportável.5-sintomas graves e intoleráveis



## **TERMO CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

### *Informações Gerais.*

O estudo será feito com mulheres que tenham a doença líquen escleroso na região genital (vulvar) e que estejam sem tratamento há pelo menos 3 meses.

Os resultados das pesquisas realizadas poderão esclarecer melhor as dúvidas que ainda existem sobre a doença, o tratamento, evolução, etc.

As mulheres são livres para fazer parte do estudo ou não. Poderão sair da pesquisa atual ou de futuras ou retirar este consentimento a qualquer momento. É também seu direito ser esclarecida qualquer informação, ou dúvida para este, ou qualquer estudo, que venha ser realizado utilizando as informações obtidas com esta pesquisa. Nada modificará ou trará prejuízo no atendimento e tratamento neste estabelecimento.

O material retirado e os dados obtidos poderão ser usados pelo pesquisador para pesquisa atual ou para estudos futuros.

Os nomes das pacientes não serão revelados.

É obrigação de esta pesquisadora informar novas descobertas relacionadas a esta ou futuras pesquisas sobre a doença em estudo com a utilização dos dados e materiais obtidos, mesmo que estas revelações façam com que a paciente desista de fazer parte do estudo.

### **O estudo**

Será necessária a retirada de um pedaço da pele (biópsia) da área afetada pela doença.

Esta retirada de pele será feita duas vezes. A primeira antes de começar o estudo e a segunda depois de três meses. Durante estes 3 meses a mulher deverá usar duas vezes ao dia um produto para aplicação tópica (no local das lesões).

As mulheres estarão divididas em 3 grupos aleatórios (ao acaso). Dois grupos utilizarão dois remédios diferentes, o terceiro fará uso de um creme sem medicamento. É o grupo de controle, pois assim poderemos avaliar melhor o funcionamento dos remédios.

### **O procedimento**

A biópsia de vulva é feita com uso de anestesia. É uma injeção com lidocaína a 2%. Este medicamento é usado por dentistas e médicos. Raramente pode ocorrer reação alérgica ao medicamento, enjôo, sono, dificuldade de respirar, choque anafilático, arritmia cardíaca (alteração do ritmo do coração).

Pode haver sangramento infecção, hematoma (mancha roxa) no local onde foi feita a biópsia.

### **Após o procedimento**

Lavar a região delicadamente com água e sabão (sabonete).

Durante 48 horas deve ser evitado trauma local (batida), incluindo duchas fortes, relações sexuais e exercícios físicos intensos.

### **Os produtos usados durante a pesquisa**

Os produtos de uso local que serão usados durante os três meses podem apresentar mais frequentemente alergia, coceira e vermelhidão local. Outros efeitos são menos comuns, mas se ocorrerem estas ou qualquer reação não esperada, suspenda imediatamente a medicação e entre em contato.

Qualquer reação após o procedimento (biópsias), ou durante o tratamento procure imediatamente o serviço de Patologia Vulvar, ou a Dra. Patrícia Andreucci Gomes Tel. (011) 2585685.

Eu, \_\_\_\_\_, portadora do RG \_\_\_\_\_, declaro.

Por meio desta estar ciente e concordar com o estudo atual ou futuro proposto pela Dra. Patrícia Andreucci Gomes estando devidamente esclarecida dos riscos e benefícios e possíveis complicações.

São Paulo, \_\_\_\_\_ de 1997

Assinatura: \_\_\_\_\_



FIGURA 1-Doente com líquen escleroso vulvar: placa esbranquiçada acometendo pele e mucosa, levando atrofia dos grandes e pequenos lábios.

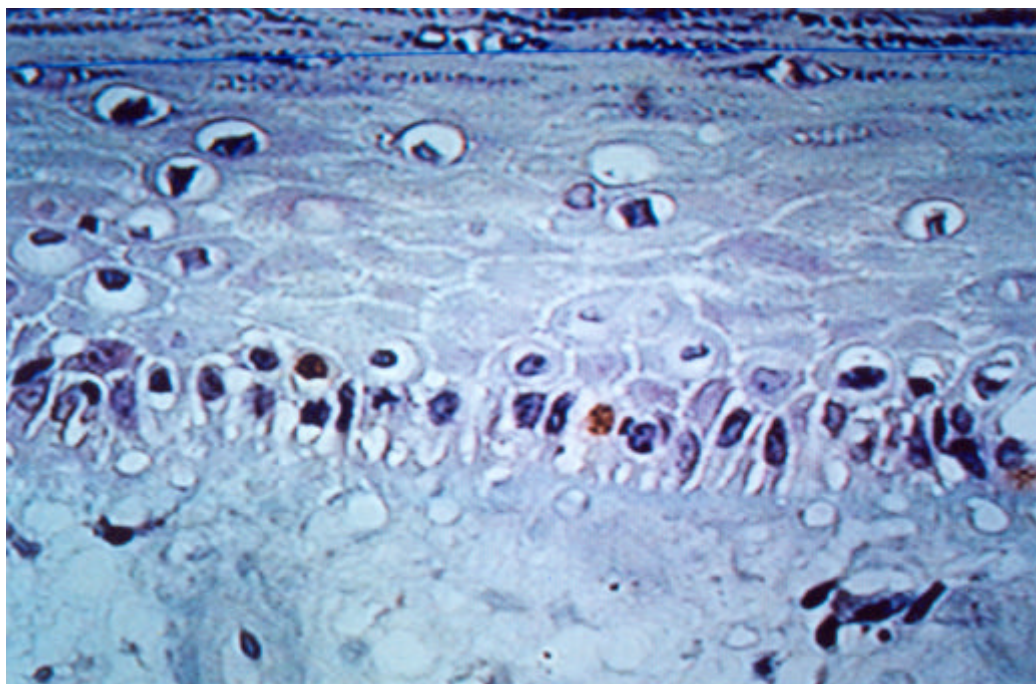


FIGURA 2 - Visualização do anticorpo Ki-67 nos queratinócitos do líquen escleroso vulvar após o tratamento com clobetasol, caso 12, técnica de imunoperoxidase (x200).

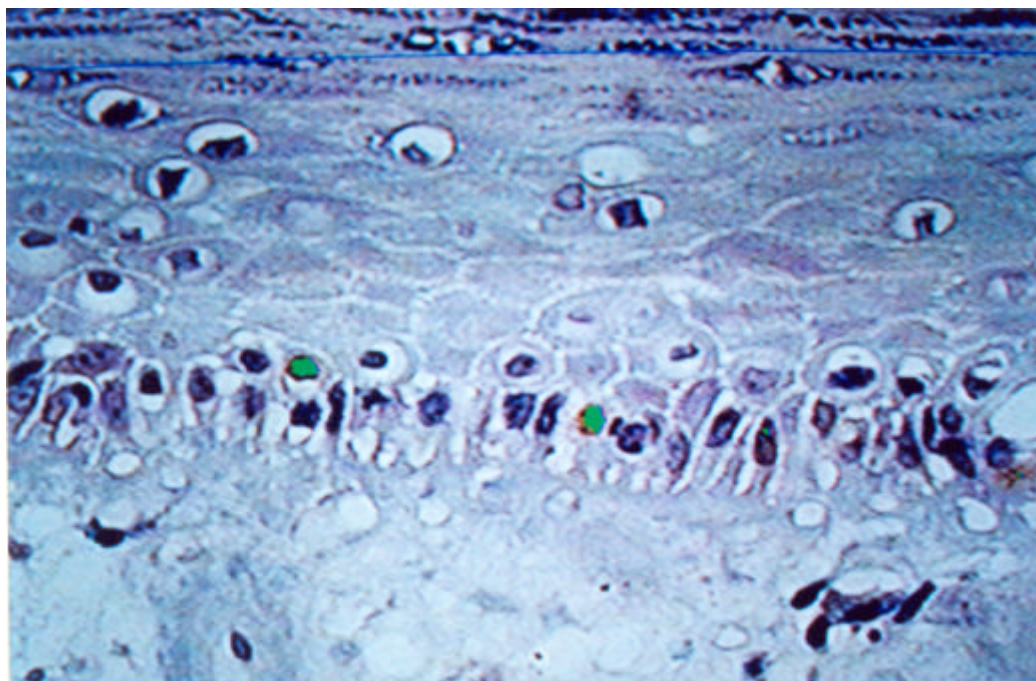


FIGURA 3 - Visualização do anticorpo Ki-67 nos queratinócitos do líquen escleroso vulvar após o tratamento com clobetasol, caso 12, técnica de imunoperoxidase (x200). Observar a marcação em verde definida pelo microcomputador.

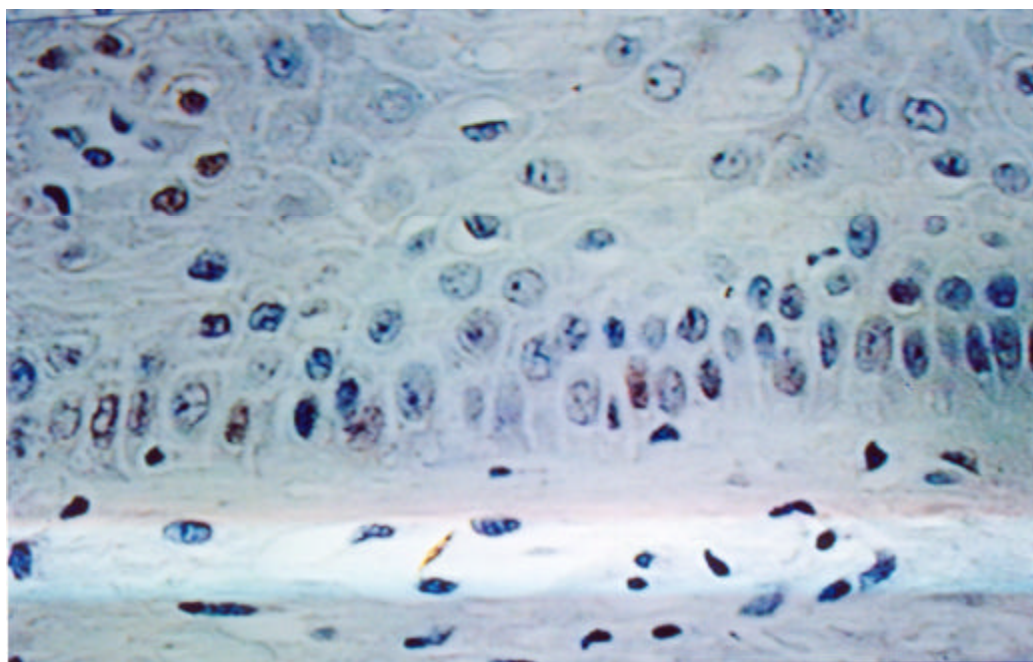


FIGURA 4 - Visualização do p53 nos queratinócitos do líquen escleroso vulvar após o tratamento com clobetasol, caso 12, técnica de imunoperoxidase (x200).

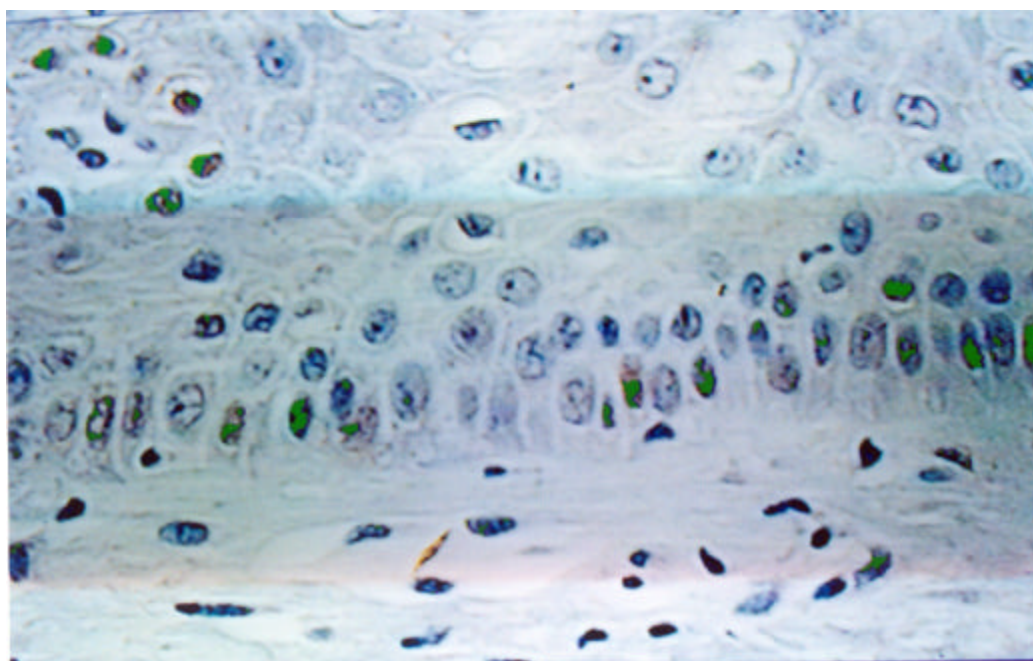


FIGURA 5 - Visualização do anticorpo Ki-67 nos queratinócitos do líquen escleroso vulvar após o tratamento com clobetasol, caso 12, técnica de imunoperoxidase (x200). Observar a marcação em verde definida pelo microcomputador.