

TALISMÃ

Há muito que não sorria,
Há muito que não cantava,
Há tempos quase na via,
Que há muito já não sonhava...

Há muito se foi a crença
Há muito se foi a esperança,
Mas acordei, de repente,
Ao fitar uma criança...

Judith Andreucci

Dedico este trabalho aos meus maiores bens
e que dão sentido a tudo:
Ao meu primeiro e eterno namorado, **TUPA**.
E ao meu filho , **RAFAEL** que é meu talismã
e a razão de todos os dias que eu viver.

Vovó Dith e Vovô Newton

Que marcaram tão fortemente minha
vida...

Sei que estariam felizes...

Agradeço ao **Prof. Dr. Luiz Carlos Cucé**, meu orientador e grande mestre na dermatologia e na vida. Como ninguém, o senhor tem espalhado o conhecimento e visto as sementes que plantou crescerem e florescerem... Eu sou mais uma. Obrigada por tudo novamente.

Ao Prof.Dr. Evandro Rivitti pela oportunidade de ingressar no curso de Pós-Graduação.

À Profa .Dra. Lana Maria Aguiar, Chefe do Ambulatório de Patologia Vulvar por todo carinho e atenção em que me recebeu no Serviço e me orientou na parte ginecológica e participou da elaboração de mais este trabalho.

A Profa. Dra. Márcia Ferraz Nogueira pela colaboração incansável , ajuda na elaboração, organização , discussão deste trabalho e por sua amizade e carinho durante todos esses anos.

Ao Dr. Ciro Vieira pela experiência transmitida durante o período de aprendizado no Serviço de Patologia Vulvar.

Ao Prof.Dr.Nelson Augusto Pedral Sampaio, pela oportunidade de ingresso no Ambulatório de Patologia Vulvar Benigna.

A Prof. Dr. Neil Ferreira Novo, Professor Titular da Disciplina de Bioestatística da Unisa pelos ensinamentos e pela análise estatística do material deste trabalho.

À Profa Yara Juliano ,Professora Titular da Disciplina de Bioestatística da Unisa pelos ensinamentos e pela análise estatística do material deste trabalho.

À Profa.Dra.Mirian N. Sotto , chefe do Serviço de Pós-graduação e pela oportunidade da realização da realização do estudo imunoistoquímico no laboratório de Anátomo-patologia.

À Profa. Dra. Maria Aparecida C.Vilela , minha primeira dermatologista, obrigada: por seus conselhos,orientações e palavras de incentivo e amizade.

À Profa. Dra Valéria Aoki agradeço sua orientações , objetividade na busca da conclusão deste trabalho.

À Prof.Dra. Bertha Tamura pelo apoio , ajuda, incentivo e colaboração preciosa durante a realização deste trabalho e amizade em todos os momentos.

À Dra Maria Alice Arnault Costa seu apoio, ajuda e incontável incentivo na elaboração deste trabalho além de sua constante amizade e carinho em toda nossa caminhada desde a residência médica.

Ao Eng° Flavio Isaia pelas discussões e contribuições durante o período de realização de tese

Ao Dr Bobby Chang pela paciência e auxílio em todos os momentos deste trabalho.

À Dra.Luciana Arouca, Dra.Luciana Mauricio, Dra. Karin R R Ribeiro ,A Dra Ana Maria Fagundes Sortino pelo apoio, carinho e presença amiga.

À Profa. Karla Trad pela amizade e carinho sempre presentes e contribuição para a realização deste trabalho .

Aos meus mestres e amigos da Faculdade de Medicina de Santo Amaro que foram fonte de inspiração para chegar até aqui Prof. Dr. Jamil Auada , Prof. Dr. Jayme de Oliveira Filho, Prof. Dr. Artur Antonio Duarte, Prof. Dr. Dilermando Augusto Calil, Prof. Dr. Sergio Di Camilo Fava, Prof. Dr. Nilton Di Chiachio, Prof. Dr. Reinaldo Tovo Filho , Prof. Dr. Vitor Manuel Reis, Prof. Malba Bertino, Prof. Luciane Scatonne, Prof. Lucia Haddad.

A Sr. Cleiton Alves , histotecnista do Departamento de Dermatologia da FMUSP pelo incansável auxílio na parte técnica e pela realização das lâminas da imuno-histoquímica.

Ao Incor pela possibilidade do uso do programa Quantimet.

Aos colegas, residentes, funcionários do Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e para todos que colaboraram direta ou indiretamente na realização desta.

A Sra. Eli Maria de Freitas Ferreira pela amizade e incansável colaboração na pós graduação da Dermatologia da FMUSP .

Às doentes que contribuíram e tornaram este trabalho possível.

A Maria de Fátima Silva Chagas , Rafaela Lacerda de Souza e Marinete Lima dos Santos, que me ajudaram de formas diferentes a chegar até aqui .

A Dra Inês Zucar por ter me acompanhado e iluminado durante este caminho.

À família em especial meus tios Cecília e Julio e primos Raquel João, José e Andréa e sobrinhos Pedro, Vitória, Sofia, Roberta pelo apoio durante as *tesis* da vida.

A família que me acolheu e apoiou sempre com muito carinho especial a : Sra. Marlene, Sr. Tupanangyr (*in memoriam*) por tudo que, senhora representou para mim durante todos esses anos.

Aos meus cunhados e sobrinhos parte integrante de nossas vidas: Bartyra Geraldo, Bruna e Giovanni.

A minhas amigas de infância que até moram no meu coração e são parte da minha história Ana Carolina W. V. Azevedo e Isabel Cristina L´Abbate Locosseli.

Aos amigos que sabem que os adoro, acreditaram em mim , deram confiança e que me ajudaram a estar aqui hoje, obrigada.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Resumo	
Summary	
I. INTRODUÇÃO	1
II. OBJETIVOS	6
III. REVISÃO DA LITERATURA	9
1. Líquen Escleroso Vulvar	10
1.1. Histórico	10
1.2. Definição	17
1.3. Etiopatogenia	20
1.4. Evolução Clínica	23
1.5. Histopatologia	25
2. Tratamento no Líquen Escleroso Vulvar	29
2.1. Tratamento com Testosterona	31
2.2. Tratamento com Clobetasol	36
3. Marcadores Celulares	43
3.1. Anticorpo Ki-67	43
3.1.1. Definição	43
3.1.2. Anticorpo Ki-67 no Líquen Escleroso Vulvar	48
3.2. Proteína p53	51
3.2.1. Definição	51
3.2.2. Proteína p53 no Líquen Escleroso Vulvar	57

IV. MÉTODOS	63
1. Casuística	64
2. Avaliação Clínica	65
3. Imunoistoquímica do Anticorpo Ki-67 e da Proteína p53	67
3.1. Leitura das Células Marcadas com Ki-67 e p53	71
4. Análise Estatística	72
V. RESULTADOS	73
1. Avaliação Clínica	74
1.1. Idade e Tempo de Doença	74
1.2. Local da Doença e Doenças Auto-imunes Associadas	75
1.3. Evolução dos Sintomas	76
2. Análise do Anticorpo Ki-67	77
3. Análise da Proteína p53	78
VI. DISCUSSÃO	80
VII. CONCLUSÕES	96
VIII. ANEXOS	98
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	118

GOMES, P. A. **Líquen escleroso vulvar: Estudo dos marcadores Ki-67 e p53 antes e após o tratamento com clobetasol a 0,05%, testosterona a 2% e um placebo [tese]**. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 139p.

O líquen escleroso vulvar é uma doença crônica e benigna, porém apresenta um potencial de malignização para o carcinoma de células escamosas de vulva. Foram estudadas trinta doentes com líquen escleroso vulvar, divididas em três grupos, que fizeram uso tópico de propionato de clobetasol a 0,05%, testosterona a 2% e um placebo, para avaliar a evolução dos sintomas e o comportamento das células marcadas com o anticorpo Ki-67 e a proteína p53 antes e após os tratamentos. Observou-se melhora dos sintomas clínicos com o uso do clobetasol e da testosterona, que foi estatisticamente superior ao placebo ($p < 0,01$). Observou-se diminuição significativa das células marcadas com Ki-67 após o tratamento das doentes com o clobetasol ($p < 0,01$) e com a testosterona ($p < 0,02$). Enquanto, nas doentes que utilizaram placebo, observou-se um aumento do Ki-67. Em relação à análise das células marcadas com a proteína p53 também observou-se diminuição significativa após o tratamento com o clobetasol ($p < 0,01$) e com a testosterona ($p < 0,01$). Enquanto no grupo placebo observou-se um aumento do p53. Quando se compara a variação do p53 entre os grupos clobetasol, testosterona e placebo observou-se uma diminuição do p53 estatisticamente superior ($p < 0,001$) nas doentes que utilizaram clobetasol. Assim, os resultados mostram uma redução dos marcadores celulares após os tratamentos, e com o p53 a diminuição foi estatisticamente maior no grupo que utilizou clobetasol, sugerindo a eficácia desse tratamento.

Descritores: 1- Líquen escleroso e atrófico, 2- Doenças Vulvares, 3- Antígeno Ki-67, 4- Proteína p53, 5- Marcadores Biológicos, 6- Testosterona, 7- Corticosteróides.

SUMMARY

GOMES, P. A. **Vulvar lichen sclerosus: a study of markers Ki-67 and p53 before and after the treatment with clobetasol at 0.05%, testosterone at 2% and a placebo [thesis]**. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 139p.

Vulvar Lichen Sclerosus consists of a benign chronic disease, however featuring a malignant potential for vulvar squamous cell carcinoma. The present study targeted 30 patients diagnosed Vulvar Lichen Sclerosus, divided in three groups, and who made topical use of clobetasol propionate at 0.05%, testosterone at 2% and a placebo, so as to assess the evolution of the symptoms and the behavior of the cells marked with antibody Ki-67 and protein p53, before and after the treatments. The administration of clobetasol and testosterone has proven effective in the management of the clinical symptoms, which turned out to be statistically higher than the placebo ($p < 0.01$). The number of cells marked with Ki-67 decreased significantly patients treated with clobetasol ($p < 0.01$) and testosterone ($p < 0.02$), while the number of such cells increased in those patients who made use of the placebo. The number of cells marked with protein p53 also decreased significantly after the treatment with clobetasol ($p < 0.01$) and testosterone ($p < 0.01$), whereas the placebo group revealed an increased p53. When comparing the decrease of the p53 in the clobetasol, testosterone and placebo groups, we noted a decrease of the p53 statistically higher ($p < 0.001$) in patients under clobetasol; suggesting a reduction in the cellular markers after the treatment. As for the p53, the decrease was statistically higher in the group under clobetasol, suggesting the efficacy of the treatment.

Key words: 1- Lichen sclerosus et atrophicus, 2- Vulvar diseases, 3- Antigen Ki-67, 4- Protein p53, 5- Biological Markers, 6-Testosterone, 7- Adrenal cortex Hormones.